

Запорожский медицинский журнал

Том 19, № 1(100), январь-февраль 2017 г.

Редакционная коллегия

Главный редактор – проф. Ю.М. Колесник
Зам. гл. редактора – проф. В.А. Визир
Ответственный секретарь – проф. В.В. Сыволап

проф. А.В. Абрамов
проф. Н.А. Волошин
проф. Ю.Я. Круть
проф. И.А. Мазур
проф. С.Н. Недельская
акад. НАМН, чл.-кор. НАН Украины, проф. А.С. Никоненко
проф. А.И. Панасенко
проф. В.Н. Клименко
проф. С.И. Коваленко
проф. В.А. Туманский

Редакционный совет

проф. М.Н. Алёхин (Москва, Россия)
проф. Рышард Анджеяк (Вроцлав, Польша)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. М.А. Андрейчин (Тернополь)
проф. О.Я. Бабак (Харьков)
проф. В.И. Бачурин (Запорожье)
проф. Л.Н. Боярская (Запорожье)
проф. Маргус Виигимаа (Таллинн, Эстония)
д-р мед. наук А.В. Возный (Запорожье)
проф. В.В. Гладышев (Запорожье)
проф. М.Л. Головаха (Запорожье)
проф. М.Н. Долженко (Киев)
проф. Н.Г. Завгородняя (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Запорожан (Одесса)
проф. Луциуш Запрутко (Познань, Польша)
проф. Марек Зięтек (Вроцлав, Польша)
д-р фарм. наук А.Г. Каплаушенко (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Коваленко (Киев)
проф. А.А. Козёлкин (Запорожье)
проф. Н.А. Корж (Харьков)
чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины О.В. Коркушко (Киев)
проф. О.В. Крайдашенко (Запорожье)
проф. Г.А. Леженко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.Н. Лисовой (Харьков)
проф. Кшиштоф Наркевич (Гданьск, Польша)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.З. Нетяженко (Киев)
проф. Петер Нильссон (Мальмё, Швеция)
проф. Джэннаро Пагано (Неаполь, Италия)
доц. О.П. Пахольчук (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Т.А. Перцева (Днепро)
проф. А.С. Свиницкий (Киев)
проф. В.Д. Сыволап (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. Ю.И. Фещенко (Киев)
проф. Генриетта Фаркаш (Будапешт, Венгрия)
проф. Свапандип Сингх Чимни (Амритсар, Индия)
проф. Мариуш Циммер (Вроцлав, Польша)
проф. А.С. Шальмин (Запорожье)
проф. А.В. Ягнський (Луцк)

Editorial Board

Editor-in-Chief – Yu.M. Kolesnik
Deputy Editor-in-Chief – V.A. Vizir
Executive secretary – V.V. Syvolap

A.V. Abramov
N.A. Voloshin
Yu.Ya. Krut
I.A. Mazur
S.N. Nedelskaya
A.S. Nikonenko
A.I. Panasenکو
V.N. Klimenko
S.I. Kovalenko
V.A. Tumanskiy

Scientific Editorial Board

M.N. Alekhin (Moscow, Russia)
Ryszard Andrzejak (Wrocław, Poland)
M.A. Andreychin (Ternopil, Ukraine)
O.Ya. Babak (Kharkiv, Ukraine)
V.I. Bachurin (Zaporizhzhia, Ukraine)
L.N. Boyarskaya (Zaporizhzhia, Ukraine)
Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia)
A.V. Voznyj (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.V. Gladyshev (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.L. Golovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.N. Dolzhenko (Kyiv, Ukraine)
N.G. Zavgorodnyaja (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.N. Zaporozhan (Odesa, Ukraine)
Lucjusz Zaprutko (Poznan, Poland)
Marek Ziętek (Wrocław, Poland)
A.G. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.N. Kovalenko (Kyiv, Ukraine)
A.A. Kozelkin (Zaporizhzhia, Ukraine)
N.A. Korzh (Kharkiv, Ukraine)
O.V. Korkushko (Kyiv, Ukraine)
O.V. Kraydashenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
G.A. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.N. Lisovoy (Kharkiv, Ukraine)
Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, Poland)
V.Z. Netyazhenko (Kyiv, Ukraine)
Peter M. Nilsson (Malmö, Sweden)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
O.P. Pakholchuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
T.A. Pertseva (Dnipro, Ukraine)
A.S. Svintsytsky (Kyiv, Ukraine)
V.D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
Yu.I. Feshchenko (Kyiv, Ukraine)
Henriette Farkas (Budapest, Hungary)
Swapandeep Singh Chimni (Amritsar, India)
Mariusz Zimmer (Wrocław, Poland)
A.S. Shalmin (Zaporizhzhia, Ukraine)
A.V. Yaganskij (Lutsk, Ukraine)

Научно-практический журнал
Запорожского государственного
медицинского университета

Издаётся с сентября 1999 года.
Периодичность выхода –
1 раз в два месяца.
Свидетельство о регистрации
КВ №20603-10403ПР
от 27.02.2014 г.
Подписной индекс – 90253.

Аттестован как научное
профессиональное издание
Украины, в котором могут
публиковаться результаты
диссертационных работ
на соискание учёных степеней
доктора и кандидата наук
в области медицинских
(приказ Министерства
образования и науки Украины
№ 1081 от 29.09.2014 г.)
и фармацевтических наук
(приказ Министерства
образования и науки Украины
№ 1279 от 06.11.2014 г.)

Журнал включён в
WEB OF SCIENCE™
и другие международные
научометрические базы данных.
Статьи рецензируются
по процедуре Double-blind.

Лицензия Creative Commons



Редакция может публиковать
материалы, не разделяя
мнение автора.

Рекомендован к печати

Учёным советом ЗГМУ,
протокол № 8 от 24.01.2017 г.
Подписан в печать
30.01.2017 г.

Редакция:

Начальник редакционно-
издательского отдела
В.Н. Микашевский
Литературный редактор
И.И. Гаркавецца
Технический редактор
Ю.В. Полупан

Адрес редакции и издателя:

Украина, 69035, г. Запорожье,
пр. Маяковского, 26, ЗГМУ,
тел./факс: (061) 233-02-34,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://zmj.zsmu.edu.ua>

Отпечатан

в типографии ООО «Х-ПРЕСС».
69068, г. Запорожье,
ул. Круговая, д. 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свидетельство о госрегистрации
АОО №198468 от 01.07.1999 г.
Формат 60x84/8.
☑ Бумага мелованная,
бескислотная.
Усл. печат. л. 6.
Тираж 200 экз. Зак. № 01/17.

Zaporozhye Medical Journal

Volume 19 No. 1 January-February 2017

Scientific Medical Journal. Established in September 1999
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Mayakovsky Avenue, 26, Zaporizhzhia,
69035, UKRAINE
Tel./fax: +38 (061) 233-02-34
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://zmj.zsmu.edu.ua>

© Запорожский медицинский журнал, 2017

Оригинальные исследования

Михайловська Н. С., Олійник Т. В.

Клініко-патогенетична роль імунізаційної активації та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця, що асоційована з гіпотиреозом, за результатами когнітивного моделювання

Кулинич Т. О.

Клінічна ефективність застосування екзогенного L-аргініну в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця, які перенесли негоспітальну пневмонію

Иванько О. Г., Товма А. В., Каменщик А. В., Пацера М. В.

Индекс Sokolow–Lyon у подростков с артериальной гипертензией в прогнозе концентрической гипертрофии левого желудочка сердца в отдалённый период наблюдения

Середюк В. Н.

Динаміка показників добового моніторингу артеріального тиску, субклінічних уражень та ендотеліальної функції судин під впливом S-амлодіпіну та небіволулу в поєднанні з еналаприлом у хворих на артеріальну гіпертензію та хронічне обструктивне захворювання легень

Доценко С. Я., Яценко О. В.

Пружно-еластичні властивості легеневої артерії при хронічному обструктивному захворюванні легень

Гаврелиук С. В.

Зміна гемодинамічних параметрів і функції ендотелію черевної аорти в експерименті з тривалої ваготонії

Рекалов Д. Г., Прыткова А. В.

Патогенетическая сопряжённость активности инфламаторных процессов и ренальной дисфункции у больных с ранним ревматоидным артритом

Вільданов С. Р., Никоненко А. О., Русанов І. В., Никоненко О. С.

Артеріальні реконструкції ниркового аллотрансплантату

Резніченко Н. Ю.

Хронічні алергічні захворювання шкіри у чоловіків: вплив вікового дисгормонального статусу

Богуславська Н. Ю.

Особливості гормонів фетоплацентарного комплексу при перенесеній вагітності

Нікогосян Л. Р., Міщенко В. П., Руденко І. В., Ліхачов В. К.

Гемодинамічні порушення у фетоплацентарному комплексі під час інфікування вірусом грипу

Школьна І. І., Тарасова І. В., Маркевич В. В.,

Петрашенко В. О., Загородній М. П., Гордієнко О. В.

Вміст і баланс есенціальних мікроелементів у плаценті в різні терміни гестаційного процесу

Косилова С. Е.

Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у рожениц с ревматизмом

Безрук Т. О.

Антибіотикорезистентність родини *Enterobacteriaceae* spp. як основного збудника інфекцій сечової системи серед дорослого населення жіночої статі

Сидорчук Л. І., Ротар Д. В., Сидорчук А. С., Сидорчук І. Й.,

Гуменна А. В., Бліндер О. О.

Таксономічний склад мікробіоти порожнини товстої кишки дітей грудного віку, які хворі на гострий колієрит і перебувають на природному вигодовуванні

Original research

4 Mykhailovska N. S., Oliynyk T. V.

Clinical and pathogenetic role of immunoinflammatory activation and endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease associated with hypothyroidism based on the results of cognitive modeling

9 Kulynych T. O.

Clinical effectiveness of exogenous L-arginine in patients with coronary heart disease after community-acquired pneumonia

14 Ivanko O. G., A. V. Tovma, Kamenshchik A. V., Patsera M. V.

Prognostic role of Sokolow-Lyon criterion in further development of the left ventricular concentric hypertrophy in adolescents with arterial hypertension

20 Seredyuk V. N.

The dynamics of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring parameters, subclinical damage and endothelial function of vessels in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease treated with S-amlodipine, Nebivolol and Enalapril

26 Dotsenko S. Ya., Yatsenko O. V.

Elastic properties of pulmonary artery in chronic obstructive pulmonary disease

30 Gavreliuk S. V.

Changes in hemodynamic parameters and abdominal aortic endothelial function in the experiment with prolonged vagotonia

35 Rekalov D. G., Prytkova A. V.

Inflammatory processes activity and renal dysfunction pathogenic correlation in patients with early rheumatoid arthritis

41 Vildanov S. R., Nykonenko A. O., Rusanov I. V., Nykonenko O. S.

Arterial reconstructions of kidney allograft

46 Reznichenko N. Yu.

Chronic allergic skin diseases in men: the influence of age-related dishormonal status

50 Bohuslavskaya N. Yu.

Features of fetoplacental complex function in prolonged pregnancy

55 Nikogosyan L. R., Mishchenko V. P., Rudenko I. V., Likhachov V. K.

Hemodynamic abnormalities of feto-placental complex in influenza virus infection

59 Shkolna I. I., Tarasova I. V., Markevych V. V.,

Petrashenko V. O., Zagorodnii M. P., Hordienko O. V.

Content and balance of trace elements in placenta on different stages of gestation

63 Kosilova S. Ye.

The condition of the processes of lipid peroxidation and antioxidant defense of the blood in parturient women with rheumatism

67 Bezruk T. O.

Family *Enterobacteriaceae* spp. antibiotic resistance as the main pathogen of the urinary tract infections among adult women

72 Sydorchuk L. I., Rotar D. V., Sydorchuk A. S., Sydorchuk I. Y.,

Gumenna A. V., Blinder O. O.

Taxonomic composition of microbiota of colon in breastfed infants with acute colicenteritis

Оригинальные исследования

Тарасова І. В., Клименко Т. М., Касян С. М., Романюк О. К., Петрашенко В. О., Пилипець О. О.

Вміст кобальту в біосередовищах доношених новонароджених як предиктор виникнення гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС

Яценко К. В., Тараненко Т. В., Юрченко Ф. В., Скибо Г. Г.

Вплив комплексного лікування з використанням транскраніальної мікрополяризації на мозковий кровообіг у пацієнтів, які хворі на дитячий церебральний параліч

Тоцюк О. Ю.

Актопротекторна дія натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату в умовах гострої гемічної гіпоксії

Смойловська Г. П.

Визначення вмісту фітостеринів у надземної частини кропиви дводомної (*Urtica dioica* L.)

Обзоры

Куцак А. В., Бучакчийская Н. М.

Современная стратегия и перспективы фармакологической терапии болезни Паркинсона

Вопросы фармации

Гуліна Ю. С., Каплаушенко А. Г.

Синтез і фізико-хімічні властивості 6-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)піридин-3-амінів та 6-((5-(1H-тетразол-1-іл)метил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)піридин-3-іл)-(алк,ар,гетер)ілметанімінів

Данільченко Д. М., Парченко В. В.

Протимікробна активність нових похідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Мазур І. А., Шишкіна С. В.

Теоретичне дослідження можливості утворення комплексів L-аргініну з тіотриазолом

Original research

77 Tarasova I. V., Klimenko T. M., Kasyan S. M., Romaniuk O. K., Petraschenko V. O., Pylypets O. O.

Content of cobalt in biological medias of full-term newborns as predictor of perinatal hypoxic damage of central nervous system

81 Yatsenko K. V., Taranenko T. V., Yurchenko F. V., Skibo G. G.

The effect of combined treatment with transcranial direct current stimulation on cerebral blood flow in patients with cerebral palsy

86 Toziuk O. Yu.

Actoprotective action of sodium 2-(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate in acute hemic hypoxia

90 Smoylovska G. P.

Identification of phytosterins in *Urtica dioica* L. (overground part)

Review

94 Kutsak A. V., Buchakchyiska N. M.

Modern strategy and prospects in pharmacological treatment of Parkinson's disease

Problems of pharmacy

100 Hulina Yu. S., Kaplaushenko A. G.

Synthesis and physical-chemical properties of 6-(5-(1H-tetrazole-1-ylmethyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines and 6-((5-(1H-tetrazole-1-yl)methyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines

105 Danilchenko D. M., Parchenko V. V.

Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

108 Kucherenko L. I., Hromyleva O. V., Mazur I. A., Shishkina S. V.

Theoretical study about L-arginine complexes formation with thiotriazolin

«Запорожский медицинский журнал» в «Web of Science»!

Впервые со времени обретения независимости Украиной научное медицинское издание включено в самую престижную международную наукометрическую базу данных. Это свидетельствует о высоком профессиональном уровне журнала, ответственности редакторов и рецензентов, качестве статей, принятых к публикации.

«Web of Science»: <http://ip-science.thomsonreuters.com/cgi-bin/jrnlist/jresults.cgi?PC=MASTER&ISSN=2306-4145>

Оценка независимых экспертов «Web of Science» является авторитетной рекомендацией для международных научных кругов и образовательного сообщества: «Запорожский медицинский журнал» появился в библиотеках ведущих университетов мира, в том числе и самых престижных – Йельского и Кембриджского.

Библиотека Йельского университета: http://wa4py6yjt.search.serialssolutions.com/ejp/?libHash=WA4PY6YJ8T#/search/?searchControl=title&searchType=title_code&criteria=JC_024355569&titleType=JOURNALS&language=en-US

Библиотека Кембриджского университета: http://suncat.ac.uk/serials/SC00909005209/UkCU%206177011?index=fk_col_keywords_title&max=10&offset=0&operator=NONE&order=desc&origin=basic&position=1&serialType=0&sort=score&type=1

Библиотека университета Глазго: <http://m.lib.gla.ac.uk/record=b3154624~S6>

Библиотека RED UNIVERSIA (объединяет университеты Латинской Америки): http://biblioteca.universia.net/html_bura/ficha/params/title/zaporo%C5%BESkij-medicinskij-%C5%BEnal/id/65475314.html

Программа Hinari: https://extranet.who.int/hinari/ru/journalList_print.php?n=25&p=223

К сведению авторов. Новый порядок присуждения учёных званий и научных степеней, вступивший в силу с 1 января 2016 г., требует от соискателей публикации в изданиях, включённых в международные наукометрические базы, в частности «Web of Science». «Запорожский медицинский журнал» полностью соответствует требованиям МОИ в отношении таких изданий.



WEB OF SCIENCE®

Clinical and pathogenetic role of immunoinflammatory activation and endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease associated with hypothyroidism based on the results of cognitive modeling

N. S. Mykhailovska, T. V. Oliynyk

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words:

coronary disease, hypothyroidism, biological markers, lipids, cardiac remodeling, myocardial ischemia, statistical model.

Zaporozhye medical journal
2017; 19 (1), 4–8

DOI:

10.14739/2310-1210.2017.1.91585

E-mail:

oleynik.tatyana.zp@gmail.com

Objective – to study the relationship between the level of thyroid hormones and clinical, autonomic, structural and functional characteristics of heart affections, activity of immune inflammation markers, endothelial dysfunction by means of cognitive modeling.

Methods. 60 patients with coronary heart disease with concomitant hypothyroidism were examined (the average level of TSH 13.05 ± 3.30 mU/ml, the average level of FT₄ 11.45 ± 0.72 pmol/L, the average age of patients – 60.5 (54.0; 64.5) years, among them 16 (27 %) were men and 44 (73 %) women. The complex clinical examination including clinical, biochemical, immune-enzyme and instrumental methods of examination, correlation and regression analysis of the data was carried out.

Results. The correlation analysis showed that in patients with coronary heart disease, comorbid with hypothyroidism, the reduction of left ventricular ejection fraction was mostly associated with the increasing levels of neopterin and tumor necrosis factor- α ($r = -0.37$ and $r = -0.38$ respectively; $p < 0.05$); condition of myocardial stiffness correlated with the concentration of C-reactive protein ($r = +0.56$; $p < 0.05$); level of total cholesterol (TC) – with concentration of neopterin ($r = +0.39$; $p < 0.05$) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) ($r = +0.50$; $p < 0.05$); heart rate variability parameters and indicators of myocardial ischemic changes correlated with the level of neopterin and endothelin-1. The value of FT₄ had a correlation with the concentration of neopterin ($r = -0.34$; $p < 0.05$) and PAI-1 ($r = -0.52$; $p < 0.05$), left ventricular myocardium mass index (LVMI) ($r = -0.44$; $p < 0.05$), early and late diastolic filling velocities of the left ventricle and their ratio ($r = +0.50$, $r = -0.42$ and $r = -0.41$, respectively, $p < 0.05$), standard deviation of normal-to-normal intervals (SDNN) in the active ($r = +0.45$; $p < 0.05$) and passive ($r = +0.36$; $p < 0.05$) periods, TC ($r = -0.33$; $p < 0.05$). The performed regression analysis confirmed the direction of relations, also allowed to build the cognitive model of the clinical course of ischemic heart disease in patients with hypothyroidism, where the FT₄ acts as a connecting link.

Conclusions. The cognitive model developed on the basis of correlation and regression analyzes demonstrates clinical and pathogenetic role of immune inflammation markers and endothelial dysfunction in the progression of structural and functional heart disorders, ischemic and autonomic changes in CHD patients with concomitant hypothyroidism, where FT₄ level acts as a connecting link.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, гіпотиреоз, біологічні маркери, ліпіди, ремоделювання серця, ішемія міокарда, статистична модель.

Запорізький

медичний

журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 4–8

Клініко-патогенетична роль імунізапальної активації та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця, що асоційована з гіпотиреозом, за результатами когнітивного моделювання

Н. С. Михайловська, Т. В. Олійник

Мета роботи – дослідження взаємозв'язків між рівнем гормонів щитоподібної залози та клінічними, вегетативними, структурно-функціональними особливостями ураження серця, активністю маркерів імунного запалення, ендотеліальної дисфункції шляхом когнітивного моделювання.

Матеріали та методи. Обстежили 60 хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім гіпотиреозом (середній рівень ТТГ – 13.05 ± 3.30 мкМО/мл; середній рівень Т₄ вільний – 11.45 ± 0.72 пМоль/л, медіана віку хворих – 60,5 (54,0; 64,5) років, серед них 16 (27 %) чоловіків та 44 (73 %) жінки. Здійснили комплексне клінічне обстеження з використанням загально-клінічних, біохімічних, імуноферментних та інструментальних методів обстеження; кореляційний і регресійний аналіз даних.

Результати. Кореляційний аналіз показав: у хворих на ішемічну хворобу серця, що коморбідна з гіпотиреозом, зниження фракції викиду лівого шлуночка найсуттєвіше асоціювалось зі зростанням рівня неоптерину та фактора некрозу пухлини- α ($r = -0.37$ та $r = -0.38$ відповідно; $p < 0.05$); стан жорсткості міокарда корелював із концентрацією С-реактивного білка ($r = +0.56$; $p < 0.05$); рівень загального холестерину (ЗХС) – із концентраціями неоптерину ($r = +0.39$; $p < 0.05$) та інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 (ІТАП-1) ($r = +0.50$; $p < 0.05$); параметри варіабельності серцевого ритму та індикатори ішемічних змін міокарда мали взаємозв'язок із рівнем неоптерину та ендотеліну-1. Концентрація Т₄ вільного найсуттєвіше корелювала з рівнями неоптерину ($r = -0.34$; $p < 0.05$) та ІТАП-1 ($r = -0.52$; $p < 0.05$), індексом маси міокарда ($r = -0.44$; $p < 0.05$), швидкістю раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка, а також їхнім співвідношенням ($r = +0.50$, $r = -0.42$ та $r = -0.41$ відповідно, $p < 0.05$), стандартним відхиленням NN інтервалів за активний ($r = +0.45$; $p < 0.05$) і пасивний ($r = +0.36$; $p < 0.05$) періоди, ЗХС ($r = -0.33$; $p < 0.05$). Регресійний аналіз показав спрямованість виявлених взаємозв'язків, а також дав можливість побудувати когнітивну модель перебігу ішемічної хвороби серця у хворих із гіпотиреозом, де рівень Т₄ вільного виступив сполучною ланкою.

Висновки. Когнітивна модель, що розроблена на підставі кореляційного та регресійного аналізів, доводить клініко-патогенетичну роль маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції у прогресуванні структурно-функціональних порушень серця, ішемічних і вегетативних змін у хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом, де рівень Т₄ вільного є сполучною ланкою.

Клинико-патогенетическая роль иммуновоспалительной активации и эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с гипотиреозом, по результатам когнитивного моделирования

Н. С. Михайловская, Т. В. Олейник

Цель работы – исследование взаимосвязей между уровнем гормонов щитовидной железы и клиническими, вегетативными, структурно-функциональными особенностями поражения сердца, активностью маркеров иммунного воспаления, эндотелиальной дисфункции путём когнитивного моделирования.

Материалы и методы. Обследовано 60 больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим гипотиреозом (средний уровень ТТГ – $13,05 \pm 3,30$ мкМО/мл, средний уровень T_4 свободный – $11,45 \pm 0,72$ пмоль/л, медиана возраста больных – 60,5 (54,0; 64,5) лет, среди них 16 (27 %) мужчин и 44 (73 %) женщины. Проводили комплексное клиническое обследование с использованием общеклинических, биохимических, иммуноферментных и инструментальных методов обследования; корреляционный и регрессионный анализ полученных данных.

Результаты. Проведённый корреляционный анализ показал, что у больных ишемической болезнью сердца, коморбидной с гипотиреозом, снижение фракции выброса левого желудочка наиболее существенно ассоциировалось с ростом уровня неоптерина и фактора некроза опухоли- α ($r = -0,37$ и $r = -0,38$ соответственно; $p < 0,05$) состояние жёсткости миокарда коррелировало с концентрацией С-реактивного белка ($r = +0,56$; $p < 0,05$); уровень общего холестерина (ОХС) – с концентрацией неоптерина ($r = +0,39$; $p < 0,05$) и ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (ИТАП-1) ($r = +0,50$; $p < 0,05$); параметры variability сердечного ритма и индикаторы ишемических изменений миокарда имели взаимосвязь с уровнем неоптерина и эндотелина-1. Концентрация T_4 свободного наиболее существенно коррелировала с уровнями неоптерина ($r = -0,34$; $p < 0,05$) и ИТАП-1 ($r = -0,52$; $p < 0,05$), индексом массы миокарда левого желудочка ($r = -0,44$; $p < 0,05$), скоростью раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка а также их соотношением ($r = +0,50$, $r = -0,42$ и $r = -0,41$ соответственно; $p < 0,05$), стандартным отклонением NN интервалов за активный ($r = +0,45$; $p < 0,05$) и пассивный ($r = +0,36$; $p < 0,05$) периоды, ОХС ($r = -0,33$; $p < 0,05$). Проведённый регрессионный анализ установил направленность выявленных связей, а также позволил построить когнитивную модель течения ишемической болезни сердца у больных с гипотиреозом, где уровень T_4 свободного выступил связующим звеном.

Выводы. Разработанная на основании корреляционного и регрессионного анализов когнитивная модель доказывает клинико-патогенетическую роль маркеров иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогрессировании структурно-функциональных нарушений сердца, ишемических и вегетативных изменений у больных ИБС с сопутствующим гипотиреозом, где уровень T_4 свободного выступает связующим звеном.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гипотиреоз, биологические маркеры, липиды, ремоделирование сердца, ишемия миокарда, статистическая модель.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 4–8

Introduction

Ukraine takes one of the leading places among European countries in terms of population mortality from coronary heart disease (CHD). According to statistics Ukraine has more than 9 million CHD patients, among them 34.9 % are the patients with angina pectoris [1]. Parallel with traditional risk factors, the coronary heart disease is significantly affected by the comorbidities, in particular by the endocrine pathology with the hypothyroidism, as one of the most principal [2]. The reduction of thyroid function is considered to be an additional risk factor, provoking cardiovascular diseases, as this pathology is associated with the development of atherogenic dyslipidemia, diastolic hypertension, endothelial dysfunction, myocardial remodeling, which in their turn are the predictors of adverse cardiovascular events [3].

It is proved that the structural changes in the myocardium due to reduction of the thyroid gland function lead to a violation of intracardiac hemodynamics: reduced myocardial contractile function, its electrical instability, disruption of atrioventricular conduction, lengthening of diastole, reduced left ventricular ejection fraction [4, 5]. Hypothyroidism is accompanied with the violation of functional state of the autonomic nervous system; it leads to the imbalance of sympathetic and parasympathetic influences on the heart and increases the variability of the QT interval, which significantly affects the course of both CHD and hypothyroidism [6].

It is established that the decrease in the concentration of thyroid hormones promotes activation of lipid peroxidation and the occurrence of hypercholesterolemia [7]. Scientific data evidence the relationship between hypothyroidism

and such "new" risk factors of atherosclerosis as C-reactive protein, endothelial dysfunction, immune inflammation, pro-coagulating blood changes, etc. [7].

Today the factors of atherosclerosis progression and destabilization of the coronary heart disease course in patients with concomitant thyroid hypofunction are insufficiently clarified. The pathogenetic mechanisms of thyroid hormones participation in the development of immune inflammation, endothelial dysfunction, the occurrence of adverse cardiovascular events in the abovementioned category of patients need follow-up study.

Objective

To study the relationship between the level of thyroid hormones and clinical, autonomic, structural and functional characteristics of heart affections, activity of immune inflammation markers, endothelial dysfunction by means of cognitive modeling.

Materials and Methods

The study involved 60 patients with coronary heart disease with concomitant hypothyroidism (HT) (the average level of TSH 13.05 ± 3.30 mU/ml; the average level of FT_4 11.45 ± 0.72 pmol/L, the average age of the patients – 60.5 (54.0; 64.5) years, among them 16 (27 %) are men and 44 (73 %) women).

The CHD diagnosis and the stable angina functional class were based on a comprehensive analysis of complaints, data of physical examination, results of laboratory

and instrumental examinations according to the national standards (Order of MOH Ukraine № 436 from 03.07.2006) [8]. The presence of hypothyroidism and the degree of its severity were set according to the Protocol of medical care provision for patients with endocrine system pathology (№ 124 from 05.09.2011) [9] and recommendations of the European Thyroid Association [10].

Comprehensive clinical examination of patients, considering their complaints, anamnesis, objective and additional (laboratory and instrumental) methods of investigation according to the generally accepted standards, was conducted. The following methods of investigation were used: general clinical examination – to assess the clinical manifestations of disease; biochemical examination – to determine the level of total cholesterol, triglycerides, low- and high-density lipoproteins; immune-enzyme examination – to determine the level of C-reactive protein (CRP) (Biomerica, USA), tumor necrosis factor- α (TNF- α) (eBioscience, Austria), neopterin (IBLInternational, Germany), endothelin-1 (ET-1) (Biomedica, Austria), Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) (Technoclone, Austria), thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT₄); instrumental examination – two-dimensional and pulse-wave Doppler echocardiography ("SONOACE" 8000SE company "Medison", Korea), daily monitoring of ECG by Holter (Kardiosens K, Ukraine) by the standard technique – to determine the characteristics of structural and functional changes in the heart, heart rhythm variability rate, heart ectopic activity, severity of myocardial ischemia.

Statistical data processing was carried out using the license program package "Statistica 6.0 for Windows" (Stat-Soft Inc., № AXXR712D833214FAN5). The hypothesis of normality of the studied parameters distribution was tested by the Shapiro-Wilk criterion. To estimate the relationships between parameters the method of correlation analysis with calculation of Pearson (if distribution is normal) and Spearman (if distribution is different from normal) correlation coefficients was used. To determine the direction and power of the investigated factors influence the method of constructing the equations of pair linear regression with further building the cognitive model in the form of a sign directed graph that displays positive and negative functional relationships between the studied factors was used. The impact was considered as positive when the increase (decrease) of one factor led to the increase (decrease) of another factor, and negative when the increase (decrease) of one factor led to a decrease (increase) of another factor. Data were considered reliable by the level of statistical significance of $p < 0.05$.

Results

In previous studies it was found out that the course of coronary artery disease, comorbid with hypothyroidism is associated with greater severity of immune inflammation and endothelial dysfunction, autonomic, structural and functional changes in heart, electrical activity of the myocardium, as compared to both the patients with CHD without comorbid diseases, and to the CHD patients with concomitant structural changes in the thyroid gland in euthyroid state [11–13].

Taking into account the complex pathogenesis of coronary heart disease in patients with hypothyroidism, it's advisable to use the method of cognitive modeling to determine clinical and pathogenetic role of immune inflammation and endothelial dysfunction. The development of cognitive model allowed us to identify the main clinical and pathogenetic fac-

tors and assess their impact on the course of this pathology.

To build a cognitive model we, in the first place, have identified the most important factors in terms of the investigated problem, using the correlation analysis. The carried out correlation analysis proved the existence of relationship between the level of thyroid hormones and indicators of immunoinflammatory activation and endothelial dysfunction, structural, functional and autonomic changes in heart, electrical activity of myocardium, lipid parameters, as evidenced by the revealed correlation interrelations of FT₄ with a concentration of neopterin ($r = -0.34$; $p < 0.05$), PAI-1 ($r = -0.52$; $p < 0.05$), LVM ($r = -0.50$; $p < 0.01$), LVMI ($r = -0.44$; $p < 0.05$), the ratio of the mitral valve velocity Ve/Va ($r = -0.41$; $p < 0.05$), with standard deviation of normal cardiointervals (SDNN) in active ($r = +0.45$; $p < 0.05$) and passive ($r = +0.36$; $p < 0.05$) periods, TC ($r = -0.33$; $p < 0.05$).

After the correlation analysis of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction with lipid parameters in patients with coronary heart disease with concomitant hypothyroidism a reliable direct relation of PAI-1 level concentration with total cholesterol (TC) ($r = +0.50$; $p < 0.05$), and neopterin levels with TC ($r = +0.39$; $p < 0.05$) and low density lipoprotein cholesterol ($r = +0.62$; $p < 0.05$) was found out. The reliable relation of ET-1, TNF- α and CRP levels with lipid parameters was not identified.

In the study of structural and functional characteristics of the heart in patients with coronary heart disease with concomitant hypothyroidism the reliable direct medium strength correlation of PAI-1 with left ventricular diastolic diameter (LVDD) ($r = +0.50$; $p < 0.05$), left ventricular systolic diameter (LVSD) ($r = +0.60$; $p < 0.05$); reliable direct medium strength correlation of TNF- α with left ventricular ejection fraction (LVEF) ($r = -0.38$; $p < 0.05$), LVDD ($r = +0.54$; $p < 0.05$), LVSD ($r = +0.56$; $p < 0.05$); reliable direct medium strength correlation of CRP levels with an left ventricular stiffness index (LVSI) ($r = +0.56$; $p < 0.05$); reliable negative medium strength correlation of neopterin and TNF- α with LVEF ($r = -0.37$ and $r = -0.38$ correspondingly; $p < 0.05$) were found out. The reliable relation between the endothelin-1 level and structural and functional characteristics of heart was not discovered.

The study of the relationship of heart rate variability in patients with coronary artery disease and concomitant hypothyroidism with indicators of systemic inflammation and endothelial dysfunction showed, that the level of endothelin-1 negatively with average power correlated with SDNN ($r = -0.41$; $p < 0.05$) in passive period, and with spectral power at low frequencies (LF) ($r = -0.40$; $p < 0.05$) in passive period; neopterin level negatively with average power correlated with SDNN ($r = -0.40$; $p < 0.05$) in active and passive periods ($r = -0.40$ and $r = -0.54$ respectively; $p < 0.05$), with spectral power at the very low frequencies (VLF) ($r = -0.46$; $p < 0.05$) in passive period, LF ($r = -0.46$; $p < 0.05$) in passive period. PAI-1, ET-1 and CRP levels had no significant correlations with heart rate variability.

The study of relationship between markers of immune inflammation and endothelial dysfunction symptoms with ectopic activity of the heart and ischemic changes in patients with coronary heart disease with concomitant hypothyroidism made it possible to reveal the presence of positive medium strength correlation of PAI-1 with the total number of episodes of supraventricular extrasystoles (SVE) ($r = +0.46$; $p < 0.05$), duration of episodes of myocardial ischemia ($r = +0.46$;

Table 1. The equation of a straight linear regression of relationships between the studied factors

№ of model	Dependence	Model	R ²	The level of significance	№ of model	Dependence	Model	R ²	The level of significance
1	PAI-1 from FT ₄	$w_6 = -2.04w_1$	0.39	0.05	11	LVEF from TNF- α	$w_9 = 52.89 - 0.75w_{10}$	0.27	0.05
2	neopterin from FT ₄	$w_4 = -0.91w_1$	0.61	0.05	12	CRP from TNF- α	$w_{12} = 3.06w_{10}$	0.59	0.05
3	TC from FT ₄	$w_5 = -0.40w_1$	0.75	0.05	13	TNF- α from neopterin	$w_{10} = 0.08w_4$	0.65	0.05
4	LVMI from FT ₄	$w_2 = -1.63w_1$	0.77	0.05	14	PAI-1 from TNF- α	$w_6 = 21.78w_{10}$	0.71	0.05
5	Ve/Va from FT ₄	$w_7 = 0.05w_1$	0.86	0.05	15	ET-1 from neopterin	$w_8 = 0.02w_4$	0.38	0.05
6	SDNN pas. from FT ₄	$w_3 = 4.82w_1$	0.78	0.05	16	TC from neopterin	$w_5 = 0.33w_4$	0.79	0.05
7	SDNN pas. from neopterin	$w_3 = -3.46w_4$	0.84	0.05	17	TC from ITA β -1	$w_5 = 4.84 + 0.03w_6$	0.26	0.05
8	SDNN pas. from ET-1	$w_3 = 66.39 - 35.61w_8$	0.31	0.05	18	LVS β from CRP	$w_{13} = 0.19 + 0.01w_{12}$	0.30	0.05
9	LVEF from neopterin	$w_9 = -2.73w_4$	0.75	0.05	19	QTc from CRP	$w_{11} = 54.45w_{12}$	0.73	0.05
10	LVEF from ET-1	$w_9 = 55.91 - 11.48w_8$	0.33	0.05	20	QTc from neopterin	$w_{11} = 21.07w_4$	0.36	0.05

$p < 0.05$); direct medium strength correlation of CRP with the total number of SVE and corrected QT interval duration (QTc) ($r = +0.33$; $p < 0.05$); positive correlation of TNF- α with duration of episodes of myocardial ischemia ($r = +0.42$; $p < 0.05$); positive correlation of neopterin level with the duration of QTc ($r = +0.43$; $p < 0.05$). The reliable association of ET-1 with the manifestations of ectopic activity of the heart and myocardial ischemic changes was not found.

So, in the result of the correlation analysis in patients with coronary heart disease, comorbid with hypothyroidism, the most important clinical and pathogenetic factors, used to build cognitive model were distinguished: the levels of FT₄, neopterin, CRP, PAI-1, ET-1, TNF- α , total cholesterol, SDNN pas., LVEF, LVMI, Ve/Va, LVS β , QTc.

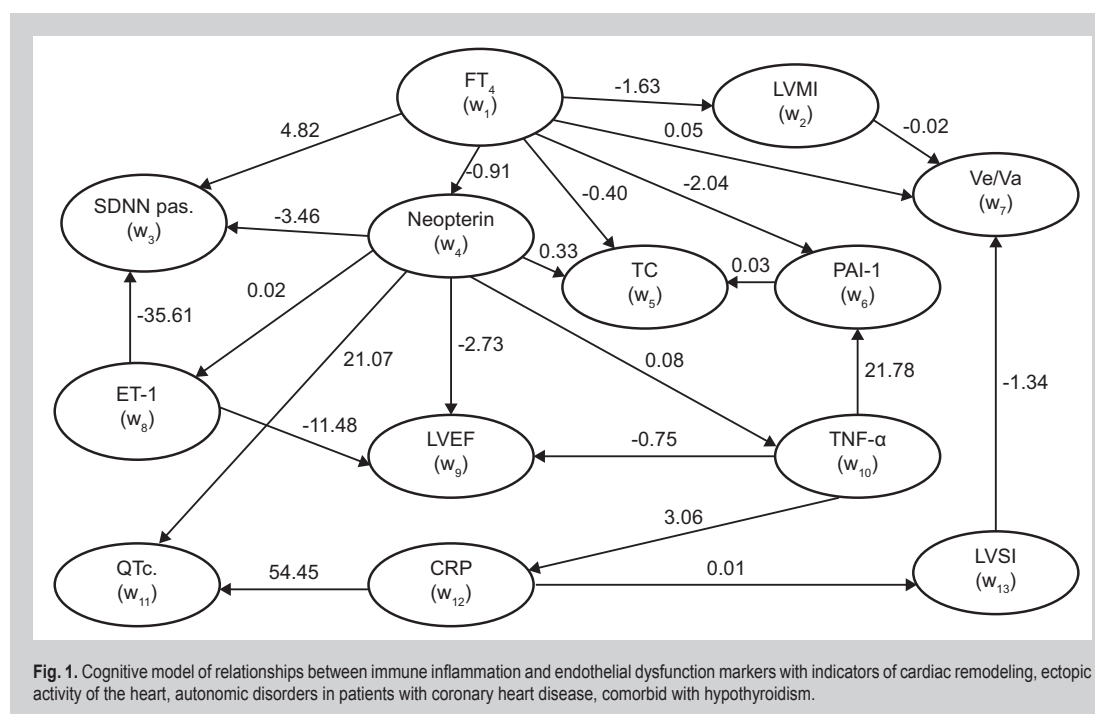
During the second phase of cognitive model construction of factors influencing the course of coronary heart disease in patients with hypothyroidism the arc graph was formed; it established relations between the tops (w) with a graphical display of the resulting directed graph. The most statistically reliable variables are presented in the form of straight linear regression equations (Table 1).

During the third phase, after weighting tops and arcs,

we received a cognitive model of relationships between immune inflammation and endothelial dysfunction markers with indicators of cardiac remodeling, ectopic activity of the heart, autonomic disorders in patients with coronary heart disease, comorbid with hypothyroidism (Fig. 1).

Therefore, the regression analysis confirmed the most significant correlation relations and set the direction of these relations and made it possible to build a cognitive model of the course of coronary heart disease in patients with hypothyroidism, where the FT₄ acts as a connecting link.

Our received results are confirmed by a number of clinical and experimental works [14,15]. Obtained data suggest that hypothyroidism can potentially increase the risk of coronary heart disease progression not only due to development of endothelial dysfunction and systemic inflammation, but also through the stimulation of systemic inflammation, expression of proinflammatory cytokines, that, according to scientific data, leads to vascular remodeling and destabilization of atherosclerotic plaque [16]. In their turn, proinflammatory cytokines play an important role in the processes of hypercoagulable state of blood, endothelial dysfunction, vascular and heart remodeling [17].



Conclusions

1. In patients with coronary heart disease, comorbid with hypothyroidism, the LVEF decrease was associated with the increased levels of neopterin and TNF- α ($r = -0.37$ and $r = -0.38$ respectively; $p < 0.05$); myocardial stiffness condition – with the concentration of CRP ($r = +0.56$; $p < 0.05$); total cholesterol levels – with the concentrations of neopterin ($r = +0.39$; $p < 0.05$) and PAI-1 ($r = +0.50$; $p < 0.05$); HRV parameters and indicators of myocardial ischemic changes – with the levels of neopterin and ET-1.

2. The cognitive model, developed on the basis of regression analysis, demonstrates (proves) the clinical and pathogenetic role of immune markers of inflammation and endothelial dysfunction in the progression of structural and functional disorders, ischemic and autonomic changes in CHD patients with concomitant hypothyroidism, where FT4 level acts as a connecting link.

References

- [1] Kovalenko, V. M., & Kornatskyi, V. M. (2016). Problemy zdorov'ia i medychnoi dopomohy ta model pokrashchennia v suchasnykh umovakh [Problems of health and medical care and improved model in modern conditions]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [2] Mitchenko, O. I., Logvinenko, A. O., & Romanov, V. Yu. (2010). Optymizatsiia likuvannia dyslipidemii ta porushen vuhlevodnoho obminiv u khvorykh z metabolichnym syndromom ta dysfunktsiieiu shchypodibnoi zalozy [The optimisation of lipid and carbohydrate exchange correction in patients with metabolic syndrome and thyroid dysfunction]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 1, 73–80. [in Ukrainian].
- [3] Didushko, O. M. (2014). Hiperleptynemia yak odyn iz chynnykh porushennia funktsii nyrok u khvorykh na hipotyreoz [Hyperleptinemia as one of the factors for renal dysfunction in patients with hypothyroidism]. *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal*, 6(62), 29–32. [in Ukrainian].
- [4] Meena, C., Meena, R., Nawal, R., Meena, V., Bharti, A., & Meena, L. (2012). Assessment of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Subclinical Hypothyroidism. *Acta Informatica Medica*, 20(4), 218. doi: 10.5455/aim.2012.20.21-218-220.
- [5] Biondi, B. (2012). MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Heart failure and thyroid dysfunction. *European Journal of Endocrinology*, 167(5), 609–618. doi: 10.1530/EJE-12-0627.
- [6] Shved, M., & Prypkhan, I. (2015). Osoblyvosti klinichnykh oznak, zmin natriuretychnoho pro peptydu NT-pro BNP, diastolichnoi funktsii livoho shlunochka ta variabelnosti rytmu sertsia u khvorykh na stabilnu stenokardiiu navantazhennia u poiednanni z hipofunktsiieiu shchypodibnoi zalozy [Features of the Clinical Signs, Changes of the Natriuretic Peptide (NT-proBNP), Left Ventricular Diastolic Function and Heart Rate Variability in the Patients with the Stable Angina Pectoris Combined with Thyroid Hypofunction]. *Lvivskyi klinichnyi visnyk*, 1(9), 8–13. [in Ukrainian].
- [7] Dal Lin, C., Tona, F., & Osto, E. (2015). Coronary Microvascular Function and Beyond: The Crosstalk between Hormones, Cytokines, and Neurotransmitters. *International Journal of Endocrinology*, 2015, 1–17. doi: 10.1155/2015/312848.
- [8] Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Pro zatverdzhennia protokoliv nadання medychnoi dopomohy za spetsialnistiu "Kardiologhiia"» vid 3 lypnia 2006 №436 [Order of the Ministry of Health of Ukraine On approving the protocols of care, specialty 'Cardiology' July, 3. 2006, №436]. Retrieved from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_436.html [Accessed 25 Dec. 2016]. [in Ukrainian].
- [9] Tronko, M. D. (Ed) (2007). Standarty diahnozyky ta likuvannia endokrynnykh zakhvoriuvan [Standards for the diagnosis and treatment of endocrine diseases]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [10] Jonklaas, J., Bianco, A., Bauer, A., Burman, K., Cappola, A., Celi, F., et al. (2014). Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*, 24(12), 1670–1751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
- [11] Mykhailovska, N. S., Oleynik, T. V., & Mykhailovskiy, Y. M. (2015). Osoblyvosti zmin vehetativnoho statusu u patsientiv z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia ta hipotyreozom u vzaimozv'iazku z hormonamy hipofizarno-tyreoidnoi systemy [Features of autonomic status changes in patients with coronary heart disease and hypothyroidism in relation to the hormones of the pituitary, thyroid system]. *Semeinaia medytyna*, 4(60), 106–109. [in Ukrainian].
- [12] Mykhailovska, N. S., & Oleynik, T. V. (2015). Osoblyvosti remodeluvannia miokarda u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia zalezno vid funktsionalnoho stanu shchypodibnoi zalozy [Features of myocardial remodeling in patients with coronary heart disease depending on thyroid function]. *Pathologia*, 2(34), 17–21. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2015.2.48619>. [in Ukrainian].
- [13] Mykhailovska, N. S., & Oliinyk, T. V. (2015). Osoblyvosti imunozapalnoi aktyvatsii ta funktsionalnoho stanu endoteliiu u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia, asotsiiovanu z hipotyreozom [Features of immunoinflammatory activation and endothelial functional status in patients with coronary heart disease associated with hypothyroidism]. *Problemy endokrynnoi patolohii*, 4, 37–43. [in Ukrainian].
- [14] Blankova, Z. N., Ageev, F. T., Seredenina, E. M., Ryabceva, O. Yu., Svirida, O. N., & Iryuganov, N. Sch. (2014). Gipotireoz i serdechno-sudistye zaboлевaniya [Hypothyroidism and cardiovascular disease]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 13, 980–987. [in Russian].
- [15] Valgimigli, M., Percoco, G., Malagutti, P., Campo, G., Ferrari, F., Barbieri, D., et al. (2005). Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent vs Abciximab and Bare-Metal Stent for Acute Myocardial Infarction. *JAMA*, 293(17), 2109. doi: 10.1001/jama.293.17.2109.
- [16] Kopitsa, N. P., Lytvyn, O. I., Petyunina, O. V., Tytarenko, N. V., & Petenyova, L. L. (2006). Rol' neopterinu v prognostirovani serdechno-sudistatnosti u bol'nykh, perenesших infarkt miokarda [The role of neopterin in prognosing of heart failure in patients after myocardial infarction]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 4, 19–22. [in Ukrainian].
- [17] Ruzhencova, U. Yu. (2016). Vzaimosvyaz' mezhdu simpaticheskoj nervnoj sistemoy i e'ndotelinom-1 v kapillyarnom krovotoke u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdca – znachenie GNB3 S825T polimorfizma [The relationship between the sympathetic nervous system and endothelin-1 in the capillary blood flow in patients with coronary heart disease – the value GNB3 S825T polymorphism]. *Lechaschij vrach*, 1, 87–92. [in Russian].

Information about authors:

Mykhailovska N. S., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of General Practice – Family Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Oliinyk T. V., MD, Assistant, Department of General Practice – Family Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Михайловська Н. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Олійник Т. В., асистент каф. загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Михайловская Н. С., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. общей практики – семейной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Олейник Т. В., ассистент каф. общей практики – семейной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 12.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 19.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 29.12.2016

Клінічна ефективність застосування екзогенного L-аргініну в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця, які перенесли негоспітальну пневмонію

Т. О. Кулинич

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ішемічна хвороба серця (ІХС) і негоспітальна пневмонія (НП) є провідними причинами захворюваності та смертності. Актуальною є оптимізація лікування цієї коморбідної патології з використанням препаратів, що впливають на функціональний стан ендотелію.

Мета роботи – вивчити вплив екзогенного L-аргініну на клінічний перебіг захворювання, індикатори системного запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ІХС, що перенесли негоспітальну пневмонію.

Матеріали та методи. Обстежили 60 хворих на ІХС, які перенесли НП, медіана віку – 72,50 року (66,00; 75,00). Пацієнти рандомізовані на 2 групи: основна – 30 хворих, яким додатково до базисної терапії призначали екзогенний L-аргінін за схемою; порівняння – 30 хворих, які отримували лише базисну терапію. Визначали рівні вЧС-РП, неоптерину, PAPP-A, NT-proBNP за допомогою ELISA-TEST перед початком терапії та через 1 місяць, оцінювали клінічний перебіг ІХС протягом 1 року спостереження.

Результати. В основній групі частота повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації перебігу ІХС і декомпенсації серцевої недостатності (СН) була вірогідно меншою. Динаміка змін біомаркерів у пацієнтів, які отримували додатково L-аргінін, була більш вираженою: рівень вЧС-РП вірогідно знизився на 57,14 %, у групі порівняння – на 28,57 %; рівень неоптерину – на 36,57 %, у групі порівняння – на 20,91 %; рівень PAPP-A – на 35,71 %, у групі порівняння – на 4,76 %. Виявлено суттєвіше зменшення концентрації NT-proBNP у пацієнтів, які одержували додатково L-аргінін порівняно з базисним лікуванням: із СН I стадії – на 50,97 % vs 21,82 %, з СН II-A стадії – на 43,82 % vs 5,61 % ($p < 0,05$). Через 1 місяць від початку лікування пацієнти основної групи мали вірогідно нижчі показники неоптерину – на 16,46 %, NT-proBNP – на 40,92 % у хворих із СН II-A стадії ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами, які отримували лише базисну терапію.

Висновки. Додавання екзогенного L-аргініну до базисної терапії у хворих на ІХС, які перенесли НП, асоціюється зі сприятливішим перебігом захворювання та позитивним впливом на стан ендотеліальної дисфункції та імунізапальної активації.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, негоспітальна пневмонія, високочутливий С-реактивний протеїн, неоптерин, асоційований з вагітністю плазмозв'язаний протеїн А, кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду, L-аргінін.

Запорізький

медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 9–13

DOI:

10.14739/2310-1210.2017.1.91601

E-mail:

akul8@ukr.net

Клиническая эффективность применения экзогенного L-аргинина в лечении больных с ишемической болезнью сердца после перенесённой негоспитальной пневмонии

Т. О. Кулинич

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и негоспитальная пневмония (НП) являются ведущими причинами заболеваемости и смертности. Актуальна оптимизация лечения этой коморбидной патологии с использованием препаратов, влияющих на функциональное состояние эндотелия.

Цель работы – изучить влияние экзогенного L-аргинина на клиническое течение заболевания, индикаторы системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС, перенёсших негоспитальную пневмонию.

Материалы и методы. Обследовали 60 больных ИБС, перенёсших НП, медиана возраста – 72,50 года (66,00; 75,00). Пациенты рандомизированы на 2 группы: основная – 30 больных, которым дополнительно к базисной терапии назначали экзогенный L-аргинин по схеме; сравнения – 30 больных, получавших только базисную терапию. Определяли уровни вЧС-РП, неоптерина, PAPP-A, NT-proBNP с помощью ELISA-TEST перед началом терапии и через 1 месяц, оценивали клиническое течение ИБС в течение 1 года наблюдения.

Результаты. Длительность лечения больных основной группы была достоверно меньше – $14,7 \pm 1,02$ дня против $17,53 \pm 1,49$ дня ($p < 0,05$). В основной группе частота повторных госпитализаций по поводу дестабилизации течения основного заболевания была достоверно меньше на 33,33 %. Динамика изменений биомаркеров у пациентов, получавших дополнительно препарат L-аргинина, была более выраженной: уровень вЧС-РП достоверно снизился на 57,14 %, в группе сравнения – на 28,57 %, уровень неоптерина – на 36,57 %, в группе сравнения – на 20,91 %; уровень PAPP-A – на 35,71 %, в группе сравнения – на 4,76 %. Выведено более значительное уменьшение концентрации NT-proBNP у пациентов, получавших в схеме лечения L-аргинин: с сердечной недостаточностью (СН) I стадии – на 50,97 % vs 21,82 %, с СН II-A стадии – на 43,82 % vs 5,61 % ($p < 0,05$). Через месяц после начала терапии пациенты основной группы имели достоверно более низкие показатели неоптерина – на 16,46 %, NT-proBNP – на 40,92 % в подгруппе пациентов с СН II-A стадии ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами, получавшими только базисную терапию.

Выводы. Добавление экзогенного L-аргинина к базисной терапии у больных ИБС, перенёсших НП, ассоциируется с более благоприятным течением заболевания и положительным влиянием на состояние эндотелиальной дисфункции и иммуно-воспалительной активации.

Ключевые слова:

ишемическая болезнь сердца, негоспитальная пневмония, высокочувствительный С-реактивный протеин, неоптерин, ассоциированный с беременностью плазменный протеин А, терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, L-аргинин.

Запорожский

медический журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 9–13

Key words:

coronary artery disease, pneumonia, C-reactive protein, neopterin, pregnancy-associated plasma protein-A, pro-brain natriuretic peptide, arginine.

Zaporozhye medical journal
2017; 19 (1),
9–13

Clinical effectiveness of exogenous L-arginine in patients with coronary heart disease after community-acquired pneumonia

T. O. Kulynych

Coronary heart disease and community acquired pneumonia associated with a higher risk for morbidity and mortality. The optimization of treatment of comorbid pathology by medicines which modify endothelium functional state is important.

Aim: to study effect of exogenous L-arginine on clinical course of disease, markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease (CHD) and community-acquired pneumonia (CAP).

Materials and methods. 60 patients with CHD and CAP (the median 72.50 years, range 66.00; 75.00) were included into the study. Patients were randomized in 2 groups: first – 30 patients with basic therapy combined with L-arginine; and second – 30 patients with basic therapy. hs-CRP, neopterin, PAPP-A, NT-proBNP were measured by ELISA-TEST before treatment and 1 month after. Clinical course was assessed during 1 year of follow-up.

Results. In the first group the hospitalization rate due to CHD and heart failure decompensation was significantly rare. Biomarkers changes in the 1st group were significant: hs-CRP was significantly decreased by 57.14 % (in the 2nd group – by 28.57 %); neopterin – by 36.57 % (in the 2nd group – by 20.91 %); PAPP-A – by 35.71 % (in the 2nd group – by 4.76 %). There was revealed a significant decreasing of NT-proBNP levels in patients receiving L-arginine by comparing with basic therapy: with the I stage of heart failure (HF) – by 50.97 % vs 21.82 %, with the II-A stage of HF – by 43.82 % vs 5.61 % ($p < 0.05$). After 1 month of therapy patients from the 1st group had significantly lower rates of neopterin – by 16.46 %, and NT-proBNP – by 40.92 % in the subgroup of patients with II-A stage of HF ($p < 0.05$) compared with patients who received only the basic therapy.

Conclusions. Combination of exogenous L-arginine and basic therapy in patients with CHD and CAP was associated with benign clinical course and positive changes of endothelium functional state, immune and inflammation activation.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) і негоспітальна пневмонія – одні з найчастіших причин захворюваності та смертності в усьому світі та в Україні зокрема. Станом на 2015 рік смертність в Україні від ІХС становила 651,8 на 100 тисяч населення – 68,9 % від усіх захворювань системи кровообігу [1], смертність від пневмоній – 11,6 на 100 тисяч населення [2], цей показник зростає в пацієнтів старших вікових груп. За даними закордонних вчених [3], після перенесеної негоспітальної пневмонії (НП) збільшується частота повторних госпіталізацій із приводу дестабілізації ІХС протягом 30 днів спостереження. Основними серцево-судинними ускладненнями, що призводять до погіршення стану хворих, є розвиток гострого коронарного синдрому (інфаркту міокарда або нестабільної стенокардії), порушення ритму та/або поява чи прогресування серцевої недостатності [3].

Лікування ІХС здійснюється відповідно до чинних європейських і національних стандартів, повинно бути комплексним і включати за відсутності протипоказань препарати таких груп: антиагреганти (аспірин та/або клопидогрель), нітрати, β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (або блокатори рецепторів ангіотензину II), ліпідзнижувальні засоби. Однак, за даними А. Т. Griffin et al. (2013), тільки призначення статинів у хворих із коморбідною патологією ІХС і негоспітальною пневмонією асоціювалось із меншим ризиком несприятливих кардіоваскулярних подій, тоді як призначення β -адреноблокаторів та інгібіторів АПФ не продемонструвало суттєвого впливу на дальший перебіг ІХС [4].

Оскільки дисфункції судинного ендотелію відводиться провідна роль у розвитку, прогресуванні, дестабілізації ішемічної хвороби серця [5], доцільно припустити: своєчасна корекція ендотеліальних порушень здатна поліпшити прогноз в означеній категорії хворих. Одним із таких препаратів, що впливає на функціональний стан ендотелію, є L-аргінін – умовно незамінна амінокислота, яка є субстратом для NO-синтази. Препарат активує гуанілатциклазу та підвищує рівень цГМФ в ендотелії судин, пригнічує синтез молекул адгезії VCAM-1 і MCP-1, знижує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до енде-

лію судин [6], запобігає утворенню та розвитку атеросклеротичних бляшок. Під впливом L-аргініну зменшується синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладеньком'язових клітин судинної стінки [7]. Крім того, препарат пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – стимулятора оксидативного стресу, та знижує продукцію і концентрацію вільних радикалів у плазмі та тканинах [6]. За даними досліджень [6,8], лікування L-аргініном зменшує ступінь депресії сегмента ST та кількість нападів стенокардії у хворих на ІХС. Додаткове приймання L-аргініну сприяє зменшенню функціонального класу серцевої недостатності та поліпшенню суб'єктивного оцінювання якості життя хворих [7]. За результатами дослідження варіабельності серцевого ритму [9], додаткове призначення L-аргініну сприяє підвищенню вагусного впливу та зменшує активність симпатичного компонента у хворих на ІХС.

Літературні дані, що стосуються використання L-аргініну у хворих на ІХС після перенесеної негоспітальної пневмонії, обмежені. Перспективним є вивчення впливу L-аргініну на клінічний перебіг захворювання, маркери системного запалення, ендотеліальної дисфункції та нестабільності атеросклеротичної бляшки у хворих на ішемічну хворобу серця, які перенесли негоспітальну пневмонію.

Мета роботи

Дослідити вплив екзогенного L-аргініну на клінічний перебіг захворювання, індикатори системного запалення та ендотеліальної дисфункції в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які перенесли негоспітальну пневмонію.

Матеріали і методи дослідження

До відкритого проспективного когортного дослідження залучили 60 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК, які перенесли негоспітальну пневмонію III клінічної групи (чоловіків – 34, жінок – 26, медіана віку – 72,50 року (66,00; 75,00). Критерії включення у дослідження: наявність документованої стабільної стенокардії

напруження та ознак негоспітальної пневмонії за даними клініко-рентгенологічного обстеження, письмова інформована згода на участь у дослідженні. У дослідження не включали хворих із хронічними запальними, автоімунними, онкологічними, психічними захворюваннями, пацієнтів із захворюваннями крові, з нирковою та печінковою недостатністю, нестабільними формами ішемічної хвороби серця.

У роботі дотримано принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), GCP (1996), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Діагноз негоспітальної пневмонії та клас летальності за шкалою PSI/PORT встановлювали за даними клініко-рентгенологічного обстеження згідно з наказом МОЗ України № 128 від 2007 р., діагноз ішемічної хвороби серця – відповідно до рекомендацій ВООЗ та Європейського товариства кардіологів (2003). Усім хворим здійснювали комплексне обстеження відповідно до наказів МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. та № 128 від 2007 р. протягом перших трьох діб від початку надходження до стаціонара.

Усі хворі отримували базисну терапію ІХС, що включала антиагрегант (ацетилсаліцилову кислоту), статин (аторвастатин), β -адреноблокатор (біспролол), інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (еналаприл або лізиноприл) або блокатор рецепторів ангіотензину II (лозартан), та, за необхідністю, короткодіючі нітрати. Після отримання інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнти були рандомізовані на 2 групи. До основної ввійшли 30 хворих, яким додатково до базисної терапії призначали препарат екзогенного L-аргініну («Тивортін») 4,2 % – 100 мл; ТМ «Юрія-фарм») шляхом в/в інфузії протягом 5 діб із наступним переходом на пероральне застосування «Тивортину аспартату» по 5 мл тричі на добу протягом 4 тижнів. Групу порівняння становили 30 осіб, які отримували лише базисну терапію.

Як кінцеві клінічні крапки розцінювались усі фатальні та нефатальні атеротромботичні події, включаючи раптову коронарну смерть, а також випадки порушень ритму та провідності, декомпенсацію серцевої недостатності та госпіталізацію з приводу однієї або декількох названих вище причин протягом 1 року від моменту включення хворого в дослідження.

На базі навчального медико-лабораторного центру (начальник – д-р мед. наук, професор А. В. Абрамов) визначали рівні високочутливого С-реактивного протеїну (вЧС-РП), неоптерину, асоційованого з вагітністю плазмовеї протеїну А (PAPP-A) та кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) за допомогою ELISA-TEST (enzyme immunoassay) з використанням стандартних наборів реактивів фірм «Biomerica», «IBL International», «DRG Diagnostics» і «Biomedica» відповідно до інструкцій, що додавались до набору, за безпосередньою участю автора.

Статистичне опрацювання даних здійснювали за допомогою пакета програм «Statistica 6.0». (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5) за загальноприйнятою методикою. Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критерієм Shapiro–Wilk (W). Оскільки розподіл даних відрізнявся від нормального, для порівняння показників у двох незалежних вибірках використовували U-критерій Mann–Whitney, у двох

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих, яких обстежили

Показник, одиниці вимірювання	Група порівняння, n=30	Основна група, n=30
Стать чоловіча (абс./%)	17 (56,67 %)	17 (56,67 %)
Медіана віку, роки	72,00 (64,00; 75,00)	72,50 (66,00; 75,00)
Перенесений інфаркт міокарда (абс./%)	7 (23,33 %)	6 (20,00 %)
Артеріальна гіпертензія (абс./%)	24 (80,00 %)	25 (83,33 %)
СН I ст. (абс./%)	13 (43,33 %)	12 (40 %)
СН II-A ст. (абс./%)	17 (56,67 %)	18 (60,00 %)
Цукровий діабет, тип 2 (абс./%)	4 (13,33 %)	6 (20,00 %)
Тютюнопаління (абс./%)	3 (10,00 %)	9 (30,00 %)
ІМТ, кг/м ²	27,62 (25,35; 31,14)	26,42 (24,21; 31,63)
Сатурація кисню, %	96,00 (92,00; 98,00)	96,00 (95,00; 98,00)
PSI/PORT, бали	73,00 (62,00; 82,00)	72,5 (64,00; 84,00)

Таблиця 2. Частота виникнення несприятливих подій протягом 1 року спостереження у хворих на ІХС, які перенесли негоспітальну пневмонію, абс/%

Кінцеві крапки	Група порівняння, n=30	Основна група, n=30	F	p
Повторні госпіталізації, всього	12 (40 %)	3 (10 %)	0,00873	p<0,05
Декомпенсація СН	8 (26,67 %)	1 (3,33 %)	0,01381	p<0,05
Порушення ритму	5 (16,67 %)	2 (6,67 %)	0,42381	p>0,05
Гострі атеротромботичні події	4 (13,33 %)	1 (3,33 %)	0,20272	p>0,05
Серцево-судинна смертність	1 (3,33 %)	0	0,50000	p>0,05

залежних вибірках – критерій Wilcoxon. Дані наведені у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Порівняння якісних показників виконували за допомогою критерію χ^2 із поправкою Йейтса та точного критерію Фішера (F). З метою оцінювання впливу додаткового призначення L-аргініну на клінічний перебіг ІХС розраховували відносний ризик (BP) із визначенням 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Відмінності вважали вірогідними при $p<0,05$.

Результати та їх обговорення

Клінічна характеристика хворих наведена в таблиці 1. Групи хворих суттєво не відрізнялись одна від одної за статтю, віком, ступенем важкості пневмонії за шкалою PSI/PORT, основними факторами ризику ІХС, стадією серцевої недостатності та характером супутньої патології. У хворих основної групи дещо частіше зустрічалося тютюнопаління (9 (30 %) проти 3 (10 %)) та цукровий діабет (6 (20 %) проти 4 (13,33 %)) в анамнезі, але розбіжності не мали статистичної значущості ($\chi^2=2,604$ та $\chi^2=0,120$ відповідно; $df=1$; $p>0,05$).

Тривалість стаціонарного періоду лікування пацієнтів основної групи була вірогідно меншою: $14,7 \pm 1,02$ дня проти $17,53 \pm 1,49$ дня ($p<0,05$). Протягом 1 року спостереження в обох групах загалом кінцевих крапок досягли 15 (25,00 %) пацієнтів (табл. 2), з них 14 (23,33 %) пацієнтів потребували повторної госпіталізації, 1 (1,66 %) пацієнт помер. У групі хворих, які отримували лікування L-аргініном, частота повторних госпіталізацій із приводу дестабілізації перебігу основного захворювання була вірогідно меншою: 3 (10 %) випадки vs 12 (40 %) випадків у групі порівняння ($F=0,00873$; $p<0,05$). За частотою аритмічних, атеротромботичних ускладнень і смертності протягом періоду спостереження групи хворих вірогідно не відрізнялись, водночас частота повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації серцевої недостатності у групі

Таблиця 3. Динаміка змін рівнів біомаркерів на тлі базисної терапії з додаванням екзогенного L-аргініну у хворих на ІХС, які перенесли негоспітальну пневмонію, Me (Q₂₅, Q₇₅)

Показник, одиниці вимірювання	Група порівняння, n=30		Основна група, n=30	
	на початку дослідження	через 1 місяць	на початку дослідження	через 1 місяць
вЧ-РП, мг/л	7,00 (2,40; 9,00)	5,00* (1,50; 6,50)	7,00 (4,00; 10,00)	3,00* (2,00; 5,00)
Неоптерин, мМоль/л	13,44 (10,87; 32,15)	10,63* (8,10; 14,19)	14,00 (8,37; 22,64)	8,88** (7,48; 15,64)
PAPP-A, мкг/мл	0,42 (0,33; 0,58)	0,40 (0,18; 0,51)	0,42 (0,19; 0,48)	0,27* (0,07; 0,31)

*: вірогідність різниці показників у динаміці лікування порівняно з початковим вимірюванням (p<0,05);

#: вірогідність різниці показників у динаміці лікування порівняно з хворими, які не отримували L-аргінін (p<0,05).

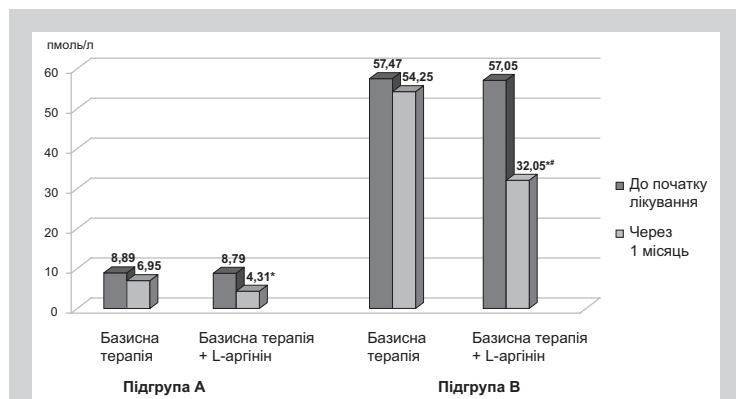


Рис. 1. Динаміка змін рівнів NT-проBNP (пмоль/л) у процесі лікування залежно від стадії ХСН.

*: вірогідність різниці показників у динаміці лікування порівняно з початковим вимірюванням (p<0,05); #: вірогідність різниці показників у динаміці лікування порівняно з хворими, які не отримували L-аргінін (p<0,05).

L-аргініну була вірогідно нижчою: 1 (3,33 %) випадок vs 8 (26,67 %) випадків (F=0,01381; p<0,05).

Включення до традиційної схеми лікування препарату екзогенного L-аргініну вірогідно зменшувало ризик повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації перебігу ІХС на 33 % (BP=0,250; 95 % ДІ 0,078–0,797; p<0,05), виявлене вірогідне зниження ризику декомпенсації серцевої недостатності на 87,51 % (BP=0,125; 95 % ДІ 0,017–0,939; p<0,05). Призначення екзогенного L-аргініну не впливало на виникнення атеротромботичних подій (BP=0,250; 95 % ДІ 0,030–2,108; p>0,05) та аритмічних ускладнень (BP=0,400; 95 % ДІ 0,084–1,903; p>0,05) у хворих на ІХС, які перенесли негоспітальну пневмонію.

Динаміка змін біомаркерів у пацієнтів у процесі лікування наведена в таблиці 3. Рівні більшості біомаркерів знижувались протягом періоду лікування в обох групах, але в пацієнтів, які отримували додаткове лікування екзогенним L-аргініном, спостерігали суттєвіше зниження концентрації біомаркерів від початкового рівня порівняно з групою хворих, які отримували лише базисну терапію.

Рівень інфламаторних маркерів (вЧ-РП, неоптерин) в пацієнтів основної групи вірогідно знизився. Так, у динаміці лікування концентрація вЧ-РП зменшилась на 57,14 %, тоді як у групі порівняння – на 28,57 % (p<0,05); рівень неоптерину в пацієнтів основної групи був вірогідно нижчим порівняно з початковим значенням на 36,57 % (p<0,05), а в пацієнтів групи порівняння – на 20,91 %. При цьому рівень неоптерину в пацієнтів основної групи через 1 місяць від початку терапії був вірогідно нижчим на

16,46 % (p<0,05) порівняно з пацієнтами, які отримували лише базисну терапію. Дані щодо позитивного впливу екзогенного L-аргініну на стан імунотопальної активації (за рівнями ФНП-α, ІЛ-2) отримані також у дослідженні М. М. Островського, О. І. Варунківа (2013), що збігається з нашими результатами [10].

Рівень PAPP-A, маркера, що показує стан ендотеліальної дисфункції та стабільності атеросклеротичної бляшки, в пацієнтів основної групи після лікування знизився на 35,71 % (p<0,05), тоді як у групі порівняння спостерігали лише тенденцію до його зниження – на 4,76 %. Позитивний вплив екзогенного L-аргініну на функціональний стан ендотелію у хворих з ІХС: стабільною стенокардією напружено доведено також іншими науковцями [11], що підтверджувалося зменшенням явищ оксидативного стресу. Оскільки PAPP-A – металопротеїназа з доведеною проатерогенною властивістю, котра експресується в нестабільних атеросклеротичних бляшках та асоційованому з ними позаклітинному матриксу [12], зниження його концентрації в нашому дослідженні свідчить про можливий позитивний вплив препарату не тільки на функцію ендотелію, а також на стабілізацію атеросклеротичної бляшки.

За даними закордонних і вітчизняних дослідників, рівень NT-proBNP корелює з важкістю серцевої недостатності та ризиком її декомпенсації, а також зі ступенем важкості НП за шкалою PSI/PORT [13]. З метою коректного аналізу динаміки рівня NT-proBNP кожну з груп лікування додатково поділили на дві підгрупи залежно від стадії хронічної серцевої недостатності (за Василенком-Стражеском): підгрупа А з ХСН І стадії та підгрупа В з ХСН II-A стадії (рис. 1).

Пацієнти підгрупи А, які одержували додаткове лікування L-аргініном, мали вірогідне зменшення рівня NT-proBNP на 50,97 % (p<0,05); у хворих, які отримували лише базисну терапію, цей показник знизився на 21,82 % порівняно з початковим рівнем, але відзначені зміни не мали статистичної вірогідності. У підгрупі В у динаміці лікування спостерігали зменшення концентрації NT-proBNP на 43,82 % (p<0,05), тоді як на тлі базисної терапії цей показник мав тільки тенденцію до зниження – на 5,61 %. Через місяць спостереження пацієнти підгрупи В основної групи мали вірогідно нижчий рівень NT-proBNP на 40,92 %, ніж хворі з групи порівняння (p<0,05); різниця в показниках підгрупи А не була вірогідною. Результат, що отримали, збігається з даними інших дослідників [9], згідно з якими додаткове призначення у схемі терапії стабільної ІХС сприяло чималому зниженню концентрації NT-proBNP порівняно з традиційною схемою лікування.

Отже, доведені позитивні ефекти екзогенного L-аргініну обґрунтовують доцільність його призначення пацієнтам з ІХС, які перенесли негоспітальну пневмонію.

Висновки

1. Додавання екзогенного L-аргініну до базисної терапії у хворих на ІХС: стенокардію напруження, які перенесли негоспітальну пневмонію, дає змогу скоротити терміни перебування хворих у стаціонарі, асоціюється зі сприятливим перебігом захворювання внаслідок зменшення частоти повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації ІХС, кількості випадків декомпенсації хронічної серцевої недостатності, що підтверджується зниженням рівня NT-proBNP.

2. Під впливом базисної терапії з додаванням екзогенного L-аргініну спостерігається суттєве зниження рівнів вЧ-РП, неоптерину та PAPP-A, що свідчить про вплив

препарату на стан імунізапальної відповіді та ендотеліальної дисфункції у відзначеної категорії хворих.

Перспективи подальших досліджень передбачають вивчення впливу препарату екзогенного L-аргініну на структурно-функціональний стан серця.

Список літератури

- [1] Коваленко В.М. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах: посібник / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К., 2016. – 260 с.
- [2] Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2009–2015 рр. / М.І. Линник, О.П. Недоспасова, О.Р. Тарасенко та ін. – К.: Ліпа-К, 2016. – 48 с.
- [3] Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies [Електронний ресурс] / V.F. Corrales-Medina, K.N. Suh, G. Rose et al. // *PLoS Medicine*. – 2011. – Vol. 8. – Is. 6. – Режим доступу: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001100>.
- [4] Griffin A.T. Risk factors for cardiovascular events in hospitalized patients with community-acquired pneumonia / A.T. Griffin, T.L. Wiemken, F.W. Arnold // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2013. – T. 17. – №12. – e1125–e1129.
- [5] Михайловська Н.С. Клініко-патогенетична роль імунізапальних порушень та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом / Н.С. Михайловська, Т.В. Олійник, Я.М. Михайловський // *Буківинський медичний вісник*. – 2015. – №1. – С. 227–231.
- [6] Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією / М.І. Лутай, В.В. Бугаєнко, О.І. Моїсєєнко та ін // *Український кардіологічний журнал*. – 2011. – №4. – С. 96–107.
- [7] Бабушкіна А.В. L-аргінин с точки зрения доказательной медицины / А.В. Бабушкіна // *Український медичний часопис*. – 2009. – №6. – С. 43–48.
- [8] Кратковременный пероральный прием L-аргинина улучшает эндотелиальную функцию натошак при низких исходных значениях потокопосредованной вазодилатации: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований / Y. Bai, L. Sun, T. Yang et al. // *Український медичний вісник. Therapia*. – 2011. – №10. – С. 45–51.
- [9] Крайдашенко О.В. Эндотелиопосредованный антиишемический эффект тивортину у больных с ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста / О.В. Крайдашенко, М.А. Шальмина // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2012. – Вип. 2. – Т. 2(93). – С. 105–109.
- [10] Островський М.М. Вплив патогенетично-обґрунтованої медикаментозної терапії негоспітальної пневмонії на тлі ішемічної хвороби серця в осіб, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, на ендобронхіальні фактори неспецифічної резистентності та локальну імунну відповідь / М.М. Островський, О.І. Варунків // *Український пульмонологічний журнал*. – 2013. – №3. – С. 63–67.
- [11] Трещинская М.А. Антиагgregированный эффект L-аргинина / М.А. Трещинская // *Медицина неотложных состояний*. – 2012. – №3. – С. 50–54.
- [12] Шевченко А.О. Лабораторная диагностика повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца: PAPP-A (обзор литературы) / А.О. Шевченко, Ю.С. Слесарева, О.П. Шевченко // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2011. – №5. – С. 3–10.
- [13] Biomarkers of Cardiac Dysfunction and Mortality from Community-Acquired Pneumonia in Adults / C.L. Chang, G.D. Mills, N.C. Karalus et al. // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8(5). – e62612.
- [4] Griffin, A., Wiemken, T., & Arnold, F. (2013). Risk factors for cardiovascular events in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases*, 17(12), e1125–e1129. doi: 10.1016/j.ijid.2013.07.005.
- [5] Mykhailovska, N. S., Oliynyk, T. V., & Mykhailovskiy, Y. M. (2015). *Kliniko-patogenetychna rol imunozapalnykh porushen ta endotelialnoyi dysfunktsii u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia, komorbidnu z gipotyreozyom* [Clinical and pathogenetic role of immunoinflammatory disorders and endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease comorbid with hypothyroidism (reference review)]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*, 19 (1), 227–231. [in Ukrainian].
- [6] Lutai, M. I., Bugayenko, V. V., Moiseyenko, O. I., Mushtenko, L. O., & Slobodskiy, V. A. (2011). *Znachennia L-arhyninu v likuvanni khvorykh iz sertsivo-sudynnoi patolohiiei* [Value of L-arginine in treatment patients with cardiovascular pathology]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 4, 96–107. [in Ukrainian].
- [7] Babushkina, A. (2009). L-arginin s tochki zreniya dokazatel'noj medicyny [L-arginine in terms of evidence based medicine]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 6, 43–48. [in Ukrainian].
- [8] Bai, Y., Sun, L., Yang, T., Chen, J., & Hui, R. (2008). *Kratkovremennyi peroral'nyj priem L-arginina uluchshaet e'ndotelial'nyu funkciyu natoshak pri nizkikh iskhodnykh znacheniyakh potokoposredovanoj vazodilatsii: metaanaliz randomizirovannykh kontroliruemyykh issledovaniy* [Short-term oral administration of L-arginine improves endothelial function on the empty stomach at low initial values floro-mediated vasodilation: meta-analysis of randomized controlled trials]. *Ukrainskyi medychnyi visnyk. Therapia*, 10, 45–51. [in Ukrainian].
- [9] Kraidashenko, O. V., & Shalmina, M. A. (2012). *E'ndotelijoposredovanyj e'fekt tivortina u bol'nykh s ishemicheskoy bolezniyu serdca pozhilogo i starchyeskogo vozrasta* [Endothelium-derived atischemic effect of tivortin in elderly patients with ischemic heart disease]. *Visnyk problem biolohii i medytyny*, 2, 2(93), 105–109. [in Ukrainian].
- [10] Ostrovskyy, M. M., & Varunkiv, O. I. (2013). *Vplyv patohenetychno-obhruntovanoi medykamentoznoi terapii nehospitalnoi pnevmonii na tli ishemichnoi khvoroby sertsia v osib, infikovanykh Chlamydia pneumonia, na endobronkhialni faktory nespetsyficnoi rezystentnosti ta lokalnu immunu vidpovid* [The influence of pathogenetically substantiated medicinal therapy of community-acquired pneumonia in combination with concomitant coronary artery disease in patients, infected by chlamydia pneumoniae, on endobronchial nonspecific resistance factors and local immune response]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, 3, 63–67. [in Ukrainian].
- [11] Treshchinskaya, M. A. (2012). *Antie'jdzhingovyy e'fekt L-arginina* [Anti-aging effect of L-arginine]. *Medicina neotlozhnykh sostoyaniy*, 3, 50–54. [in Russian].
- [12] Shevchenko, A. O., Slesareva, Yu. S., & Shevchenko, O. P. (2011). *Laboratnaya diagnostika povrezhdeniya ateroskleroticheskoy blyashki u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdca: PAPP-A (obzor literatury)* [Laboratory diagnosis of atherosclerotic plaque damage in patients with coronary heart disease: PAPP-A (a review of literature)]. *Klinicheskaya laboratnaya diagnostika*, 5, 3–10. [in Russian].
- [13] Chang, C., Mills, G., Karalus, N., Jennings, L., Laing, R., Murdoch, D., et al. (2013). Biomarkers of Cardiac Dysfunction and Mortality from Community-Acquired Pneumonia in Adults. *PLoS ONE*, 8(5), e62612. doi: 10.1371/journal.pone.0062612.

Відомості про автора:

Кулинич Т. О., асистент каф. загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Кулинич Т. О., ассистент каф. общей практики – семейной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Kulynych T. O., assistant at the Department of General Practice – Family Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 01.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 15.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 27.12.2016

Индекс Sokolow–Lyон у подростков с артериальной гипертензией в прогнозе концентрической гипертрофии левого желудочка сердца в отдалённый период наблюдения

О. Г. Иванько, А. В. Товма, А. В. Каменщик, М. В. Пацера

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Ключевые слова:

гипертрофия левого желудочка, высокое артериальное давление, электрокардиография, чувствительность, специфичность, подростки.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 14–19

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.1.91605

E-mail: ia175@mail.ru

Цель работы – определение возможности использования индекса Sokolow–Lyон для прогноза развития концентрической гипертрофии левого желудочка сердца как одного из проявлений гипертензивного сердца у молодых людей. Исследование было построено по плану проспективного наблюдения подростков 16–17 лет в течение трёх лет.

Материалы и методы. Проводились многократные офисные измерения артериального давления, суточный мониторинг артериального давления с помощью электронного монитора, электрокардиография, ультразвуковое исследование сердца. Условием включения 47 подростков в исследование были повышенные цифры артериального давления, впервые выявленные при профилактическом осмотре в учебном заведении. Первичную лабильную артериальную гипертензию диагностировали у 10 мальчиков и 11 девочек, 18 мальчиков и 8 девочек характеризовались стабильным её течением. Всем подросткам было выполнено электрокардиографическое исследование. Позитивным индексом Sokolow–Lyон считали сумму биоэлектрических потенциалов зубцов S1 и максимального зубца R5 или R6 в стандартных грудных отведениях, превышающую 34 мм (3,4 mV). Наблюдение за подростками проводилось в течение трёх лет.

Результаты. У 8 мальчиков со стабильной и у 6 с лабильной артериальной гипертензией, а также у 6 девочек со стабильной гипертензией в возрасте 16–17 лет был выявлен позитивный индекс Sokolow–Lyон >34 мм, в то время как проявления морфофункциональных изменений левого желудочка у большинства больных были минимальными и проявлялись лишь незначительным утолщением стенки левого желудочка. У одной девочки выявлялись явные признаки гипертрофии левого желудочка. В дальнейшем исследовании она не участвовала. Больным были рекомендованы модификация диеты, отказ от курения, динамические аэробные упражнения (фитнес). По достижению 18 лет больные передавались под наблюдение терапевта. Повторное клинико-инструментальное обследование было проведено у 46 лиц через три года по достижению молодыми людьми возраста 21 года. Ультрасонографическое исследование показало, что у 18 юношей и 5 девушек преимущественно со стабильной первичной артериальной гипертензией 1 степени развилась концентрическая гипертрофия левого желудочка, которая проявила себя утолщением задней стенки левого желудочка и уменьшением размера его камеры в диастоле, увеличением его массы и индекса массы к поверхности тела. Отношение шансов развития концентрической гипертрофии левого желудочка в течение трёх лет у молодых людей с выявленным в подростковом возрасте индексом Sokolow–Lyон >34 мм составило 8,906 с 95 % доверительным интервалом 2,24–35,33 ($p < 0,05$). Чувствительность индекса Sokolow–Lyон в трёхлетнем прогнозировании развития гипертрофии левого желудочка у молодых людей составила 82,6 %, специфичность – 65,2 %, точность – 74,0 %.

Выводы. Выявление у подростков с первичной артериальной гипертензией позитивного индекса Sokolow–Lyон может предшествовать развитию ультрасонокардиографических признаков концентрической гипертрофии левого желудочка, что следует использовать как дополнительный признак для стратификации риска прогрессирования заболевания в подростковом возрасте.

Ключові слова:

гіпертрофія лівого шлуночка, високий артеріальний тиск, електрокардіограма, чутливість, специфічність, підлітки.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 14–19

Индекс Sokolow–Lyон у підлітків з артеріальною гіпертензією у прогнозі концентричної гіпертрофії лівого шлуночка серця у віддалений період спостереження

О. Г. Иванько, А. В. Товма, А. В. Каменщик, М. В. Пацера

Мета роботи – визначення можливості використання індексу Sokolow–Lyон для прогнозу розвитку гіпертрофії лівого шлуночка серця як одного з проявів гіпертензивного серця в молодих осіб. Дослідження побудоване за планом проспективного спостереження підлітків 16–17 років протягом трьох років.

Матеріали та методи. Здійснювали багаторазові офісні вимірювання артеріального тиску, добовий моніторинг артеріального тиску за допомогою електронного монітора, електрокардіографію, ультразвукове дослідження серця. Умовою включення 47 підлітків у дослідження були підвищені цифри артеріального тиску, вперше виявлені під час профілактичного огляду в навчальному закладі. Первинну лабільну артеріальну гіпертензію діагностували у 10 хлопчиків та 11 дівчаток, 18 хлопчиків і 8 дівчаток демонстрували стабільний її перебіг. Усім підліткам виконали електрокардіографічне дослідження. Позитивним индексом Sokolow–Lyон вважали суму біоелектричних потенціалів зубців S1 і максимального зубця R5 або R6 у стандартних грудних відведеннях, що перевищувала 34 мм (3,4 mV). Спостерігали за підлітками протягом трьох років.

Результати. У 8 хлопчиків зі стабільною та у 6 з лабільною артеріальною гіпертензією, а також у 6 дівчаток зі стабільною гіпертензією виявлений позитивний индекс Sokolow–Lyон >34 мм, водночас як морфофункціональні показники лівого шлуночка в більшості хворих були мінімально зміненими та проявлялись тільки незначним потовщенням стінки лівого шлуночка. В однієї дівчинки виявлені безумовні ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. Надалі її виключили з дослідження. Хворим рекомендували модифікувати харчування, відмовитись від паління та виконувати динамічні аеробні вправи (фітнес). У віці 18 років хворих переведено під нагляд терапевта. Повторне клініко-інструментальне обстеження здійснили 46 особам через три роки, коли молоді люди досягали 21 року. Ультрасонокардіографічне дослідження встановило: у 18 юнаків і 5 дівчат,

переважно зі стабільною первинною артеріальною гіпертензією 1 ступеня, розвинулась гіпертрофія лівого шлуночка у вигляді потовщення задньої стінки лівого шлуночка, збільшення маси його міокарда та індексу маси до поверхні тіла. Відношення шансів розвитку гіпертрофії лівого шлуночка концентричного типу протягом трьох років у молодих людей із виявленим у підлітковому віці індексом Sokolow–Lyon >34 мм становило 8,906 із 95 % довірчим інтервалом 2,24–35,33 ($p < 0,05$). Чутливість індексу Sokolow–Lyon у прогнозуванні гіпертрофії лівого шлуночка в молодих осіб протягом трьох років становила 82,6 %, специфічність – 65,2 %, точність – 74,0 %.

Висновки. Виявлення в підлітків із первинною артеріальною гіпертензією позитивного індексу Sokolow–Lyon може передувати розвитку ультразвукокардіографічних ознак збільшення маси та потовщення стінок лівого шлуночка, що слід використовувати як додаткову ознаку для стратифікації ризику прогресування захворювання в підлітковому віці.

Prognostic role of Sokolow-Lyon criterion in further development of the left ventricular concentric hypertrophy in adolescents with arterial hypertension

O. G. Ivanko, A. V. Tovma, A. V. Kamenshchik, M. V. Patsera

Objective – to determine the possibility of Sokolow-Lyon criterion for forecast of the concentric Left Ventricular Hypertrophy (LVH) development in young hypertensive patients. The investigation has been organized as a prospective support of teenagers aged 16-17 yr within 3 years.

Materials and Methods. Methods of the study were multiple office blood pressure measurements, daily blood pressure monitoring with electronic device, ECG and ultrasound. 47 males and females teens with firstly diagnosed primary arterial hypertension not treated before were enrolled. Primary labile hypertension diagnosed in 10 males and 11 females and 18 males and 8 females had stable hypertension. For all patients the electrocardiographic study was performed. The positive Sokolow-Lyon criterion was considered as a sum in height of S1 and R5 or R6 waves in standard chest leads exceeded 34 mm. Watching teens conducted during 3 years.

Results. Sokolow-Lyon criterion >34 mm (3.4 mV) was identified as positive in 8 males with a stable and 6 with a labile hypertension, also it was the same in 6 females, all of them had stable hypertension. Morphological and functional left ventricular parameters in patients were minimal and appeared only as a mild thickening of the myocardial wall of the left ventricle. Only one girl who was positive by Sokolow-Lyon criterion had LVH and was excluded from the study. Repeated clinical and instrumental examination was carried out in 46 persons over 3 years to the age of 21 years. New ultrasound investigation showed the left ventricular hypertrophy development in 18 young men and 5 women with stable hypertension. The odds ratio for the development of concentric hypertrophy of the left ventricle during 3 years of the young people with diagnosed in adolescence index Sokolow-Lyon >34 mm was 8.906 with a 95% confidence interval 2.24-35.33 ($p < 0.05$). The sensitivity of Sokolow-Lyon criterion in predicting of the left ventricular hypertrophy during 3 years was 82.6 %, specificity 65.2 %, accuracy 74.0 %.

Conclusions. The revealing of the positive Sokolow-Lyon criterion in adolescents with primary arterial hypertension may precede the development of ultrasound signs of the left ventricular hypertrophy and that should be used as an additional indication of the risk stratification of disease progression during adolescence.

Key words:

left ventricular hypertrophy, high blood pressure, electrocardiography, sensitivity, specificity, adolescents.

Zaporozhye medical Journal 2017; 19 (1), 14–19

Лечение артериальной гипертензии (АГ) у детей и подростков до настоящего времени является сложной проблемой [1]. Несмотря на бесспорные факты в пользу того, что гипертоническая болезнь (ГБ) у взрослых может начинаться в подростковом возрасте, практикующие детские врачи стремятся отсрочить начало медикаментозного лечения, пытаются избежать многочисленных побочных эффектов терапии [2]. Действительно, разумная выжидательная тактика может быть целесообразна в случае транзиторных гипертензивных реакций, свойственных пубертатному периоду развития человека [3]. У больных данной категории следует применять немедикаментозные средства терапии и корректировать образ жизни [4,5]. Как правило, нормализация избыточной массы тела и повышение уровня двигательной активности за счет аэробных динамических физических упражнений благоприятно влияют на уровень артериального давления (АД) [6]. Однако существует и другая группа больных, которым немедикаментозных методов коррекции АД недостаточно, у них быстро развиваются поражения органов-мишеней гипертензии: сердца, почек, артерий головного мозга и глаз. Лечение больных гипотензивными средствами в таких случаях обязательно, так как позволяет затормозить прогрессирование болезни. Изыскание доступных и информативных прогностических признаков-предикторов прогрессирования юношеской АГ

до эссенциальной ГБ взрослых способно помочь принять решения о начале длительной медикаментозной коррекции повышенного АД.

Электрокардиографический индекс Sokolow–Lyon (S–L) у лиц с первичной АГ позволяет выявлять формирование гипертрофии миокарда левого желудочка (Left Ventricular Hypertrophy, LVH) уже в молодом возрасте [7]. Развитие LVH при АГ – важнейший признак прогрессирующей гипертензивной болезни сердца [8], составляет одно из патогенетических событий в детском возрасте, способное выступать безусловной «твёрдой» патогенетической точкой неблагоприятного исхода юношеской АГ. В своей работе мы поставили цель исследовать возможность использования электрокардиографического индекса S–L не только для диагностики, но и для прогноза развития концентрической гипертрофии левого желудочка сердца в течение ближайших 3 лет, следующих за окончанием детства. Наша гипотеза опиралась на данные [9,10], что ЭКГ признаки LVH нередко предшествуют структурно-функциональным изменениям миокарда, которые и выявляются методами ультразвуковой диагностики (УЗД), хотя существует мнение, что по специфичности и чувствительности электрокардиографические признаки им уступают. Хорошо известен факт, что при сформировавшейся

гипертрофии левого желудочка позитивный индекс S–L может становиться негативным вследствие развития фиброза миокарда, снижающего его электрическую активность, и изменения положения сердца. Прогрессирующая дилатация камер сердца также способствует снижению амплитуды зубцов на ЭКГ, формирующих индекс S–L. Следовательно, существует целый спектр вариантов взаимосвязи индекса S–L и морфологических параметров сердца. Следует отметить, что работы, посвященные гипертрофии левого желудочка у детей и подростков не многочисленны, особенно касающиеся особенностей формирования LVH при первичной АГ. Равным образом не уточнены и некоторые электрокардиографические показатели у подростков с АГ. Осознавая некоторую спорность полученных нами результатов, мы всё же берем на себя смелость апробировать их в среде медицинских и научных работников и практиков.

Ранее нами были установлены важные сведения [11,12] об условиях формирования гипертрофии миокарда, которая возникает на фоне высокой экспрессии генов NFATC и запускает каскад транскрипции при патологическом гипертрофическом ответе во многих органах и тканях, в том числе и в миокарде [13]. Следует отметить: так как активация экспрессии указанных генов носит системный характер, то соответствующей стимуляции подвергаются и метаболически более активные клетки проводящей системы сердца, а это приводит к более быстрому и раннему ответу и усилению импульсации с последующим воздействием на миокардиоциты. Таким образом, ранние электрофизиологические изменения могут быть особо значимы как предикторы формирования миокардиальной гипертрофии в различных клинических ситуациях. Кроме того, существуют также и генетические предпосылки формирования гипертрофии сердца. Так, гипертрофия миокарда у детей возникает при таких состояниях, как двусторчатая аномалия аортального клапана, которая не сопровождается значимыми нарушениями внутрисердечной гемодинамики. Известна также гипертрофия, возникающая при занятиях спортом [14,15]. В спорте высоких достижений у обладателей некоторых полиморфизмов NFATC отмечается развитие дезадаптивной ассиметричной гипертрофии миокарда, прогностически неблагоприятной для дальнейших тренировок. Таким образом, при определенных условиях электрокардиографические изменения, свойственные миокарду левого желудочка на самых ранних этапах формирования гипертрофии, могут проявляться несколько раньше, чем анатомические изменения. Прямые подтверждения опережающего появления «гипертрофических» изменений на ЭКГ в сравнении с ультрасонографическим можно найти в сообщениях RL Antikainen с соавт., 2006 [7] и Ю. Э. Терегулова с соавт., 2014 [16].

Цель работы

Определить возможность применения электрокардиографического индекса S–L у подростков с первичной АГ в возрасте 16–17 лет для прогнозирования развития концентрической LVH в раннем молодом возрасте.

Материалы и методы исследования

Исследование построено по плану проспективного наблюдения детей – старших подростков 16–17 лет в течение трёх лет. Методами исследования были многократные офисные измерения АД с использованием плечевой манжеты и тонов Н. С. Короткова, суточный мониторинг АД с помощью электронного монитора «CardioTens» (Венгрия), исследование ЭКГ в стандартных 12-полюсных отведениях, УЗД сердца с помощью аппарата MyLab 50 Esaote Europe (Италия).

Условием включения подростков в исследование были повышенные цифры АД, которые впервые обнаружены при профилактическом осмотре при поступлении в высшее учебное заведение. Принимали во внимание значения АД, превышающие 120/80 мм рт. ст. Результаты последующего суточного мониторинга АД оценивали в соответствии со стандартной процедурой выявления АГ. Диагностировали стабильную АГ, когда более 50 % измерений за сутки демонстрировали превышение систолического и/или диастолического АД выше 95 перцентиля в соответствии с полом, ростом и временем суток измерения. Суточные колебания АД в наблюдениях не превышали величины 160/90 мм рт. ст., что соответствовало 1 степени АГ. Лабильная АГ характеризовалась вариабельностью показателей АД в пределах 25–50 % суточного времени гипертензии. В последующем на основании комплексного клинического исследования у больных были исключены симптоматические причины АГ (заболевания почек, эндокринных органов, аномалии клапанов сердца и магистральных сосудов, диабет 2 типа). У некоторых девочек обнаруживались признаки риска ожирения алиментарно-конституционального типа. Данное состояние расценивали как коморбидное в отношении АГ. В процессе верификации диагноза «первичная АГ» всем подросткам с привлечением медицинского персонала, сертифицированного для выполнения инструментальных исследований, в нескольких лечебных учреждениях города были выполнены ЭКГ исследования. Наряду с традиционными показателями электрической возбудимости и проводимости оценивали величину электрических потенциалов, возникающих при возбуждении левого желудочка. Рассчитывали индекс S–L как сумму биоэлектрических потенциалов зубцов S1 и максимального зубца R5 или R6 в мм (mV) в грудных отведениях. Превышение величины суммы высот названных зубцов более 34 мм (3,4 mV) считали значимым позитивным индексом S–L.

При проведении визуализации и морфометрии сердца методом УЗД признаками концентрической LVH считали превышения массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) более 183 г и 94 г/м^{2,7} соответственно у мальчиков и более 141 г и 89 г/м^{2,7} – у девочек, при одновременном утолщении задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастоле > 10 мм [3] и тенденции к уменьшению диаметра камеры в диастоле.

После установления диагноза «первичная АГ» больные в течение 1 года получали немедикаментозное лечение, направленное на ограничение потребления поваренной соли, соблюдение режима дозированных физических нагрузок (фитнес), поддержание стабильной массы тела, отказ от курения. Планового

антигипертензивного медикаментозного лечения дети не получали. По достижению 18 лет больные передавались под наблюдение терапевта.

Повторное клинико-инструментальное обследование в соответствии с описанным выше планом было проведено через три года по достижению молодыми людьми возраста 21 года. В этом возрасте все они достигли дефинитивных показателей длины тела и закончили половое созревание. Особое внимание уделяли показателям АД и морфометрическим показателям левого желудочка по данным эхокардиографии. Результаты наблюдений обработаны с помощью методов медицинской статистики с использованием сертифицированной программы Statistica v.6.0. Применяли параметрические и непараметрические методы, в частности метод таблицы сопряженности признаков 2x2 с поправкой коэффициента χ^2 по Йейтсу.

Результаты и их обсуждение

Среди 26 юношей 16–17 лет с первичной АГ больных со стабильным её течением было 16, с лабильным – 10. АГ, по данным суточного мониторинга, характеризовалась «мягким» течением. Гипертензивных кризов больные не отмечали. Морфофункциональные показатели левого желудочка сердца у 16 из них характеризовались начальными процессами ремоделирования, которые проявляли себя исключительно некоторым утолщением задней стенки левого желудочка и/или перегородки

сердца более 8 мм. Тем не менее у 7 больных со стабильной и у 6 с лабильной АГ в этот период на ЭКГ выявлен позитивный индекс S–L более 34 мм.

У 21 девочки, из которых 8 были со стабильной, а 13 – с лабильной гипертензией, позитивный индекс S–L > 34 мм выявлен у 7. Все эти девочки демонстрировали стабильное течение АГ. У одной из них с алиментарно-конституциональным ожирением 1 ст. (индекс массы тела – 30,5 кг/м²) и индексом S–L 38 мм по данным УЗД были выявлены явные признаки LVH (ММЛЖ – 155 г, толщина ЗСЛЖ – 11 мм). В дальнейшем клинико-инструментальные данные этого ребёнка в статистическом анализе не участвовали. Таким образом, в начале наблюдений мальчики и девочки в возрасте 16–17 лет с впервые выявленной первичной АГ различались по результатам индекса S–L, который был скомпрометирован чаще у мальчиков, но по данным ультразвукографии имели лишь начальные проявления ремоделирования сердца, которые, как показали дальнейшие наблюдения, были начальной стадией LVH. Следует отметить, что, несмотря на различия величины индекса S–L, больные существенно не различались по показателям среднесуточного систолического и диастолического АД (табл. 1).

Статистический анализ совпадений позитивного индекса S–L и признаков ремоделирования сердца в старшем подростковом возрасте не выявил существенной взаимосвязи электрокардиографических изменений и показателей ультразвукографии (табл. 2).

Таблица 1. Динамика показателей среднесуточного АД и эхокардиоскопических показателей левого желудочка у больных АГ в зависимости от величины индекса S–L ($M \pm m$)

Группы	n	Индекс S–L	Исследование в возрасте 16–17 лет					Исследование через 3 года				
			САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ММЛЖ, г	ИММ, г/м ^{2,7}	ЗСЛЖ, см	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ММЛЖ, г	ИММ, г/м ^{2,7}	ЗСЛЖ, см
Юноши	13	> 34 мм	130 ± 2	71 ± 2	129 ± 8*	66 ± 2**	0,79 ± 0,02***	132 ± 2	72 ± 3	213 ± 13*	100 ± 5**	1,3 ± 0,07***
	13	< 34 мм	127 ± 2	69 ± 2	124 ± 3	63 ± 4*	0,78 ± 0,01	129 ± 2	70,7 ± 2	146 ± 12	79 ± 7*	0,95 ± 0,14
	P		> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	< 0,01	< 0,05	< 0,05
Девушки	6	> 34 мм	129 ± 5	73 ± 6	105 ± 8	58 ± 3	0,78 ± 0,05	127 ± 2	72 ± 4	132 ± 15	69 ± 9	0,82 ± 0,05
	14	< 34 мм	127 ± 2	72 ± 1	102 ± 4	57 ± 4	0,72 ± 0,02	124 ± 2	70 ± 2	110 ± 5	67 ± 5	0,80 ± 0,06
	P		> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,05 < P < 0,1	> 0,1	> 0,1

*, **, ***: вероятность ошибки $P < 0,05$ при обнаружении различий статистических выборок.

Таблица 2. Взаимосвязь индекса S–L и начальных признаков ремоделирования левого желудочка у подростков обоего пола с АГ в возрасте 16–17 лет, n (%)

Группы больных	Толщина стенок левого желудочка ≥ 8 мм	Толщина стенок левого желудочка < 8 мм	Всего наблюдений
Индекс S–L (+) > 34 мм	8 (17 %)	11 (24 %)	19 (41 %)
Индекс S–L (–) < 34 мм	13 (28 %)	14 (31 %)	27 (59 %)
Всего наблюдений	21 (46 %)	25 (54 %)	46 (100 %)

χ^2 : скорректированный по Йейтсу – 0,01 (df=1), $p=0,91$.

Таблица 3. Взаимосвязь индекса S–L в подростковом возрасте и развития LVH концентрического типа через 3 года у лиц обоего пола с АГ, n (%)

Группы больных	LVH в возрасте 21 года выявлена	LVH в возрасте 21 года не выявлена	Всего наблюдений
Индекс S–L в возрасте 17 лет (+) > 34 мм	15 (32,6 %)	4 (8,7 %)	19 (41,3 %)
Индекс S–L в возрасте 17 лет (–) < 34 мм	8 (17,4 %)	19 (41,3 %)	27 (58,7 %)
Всего наблюдений	23 (50,0 %)	23 (50,0 %)	46 (100 %)

χ^2 : скорректированный по Йейтсу – 8,97 (df=1), $p=0,003$.

Повторно проведённое через три года исследование показало: у 23 молодых людей развилась LVH, а именно: у 17 (65,4 %) из 26 юношей и у 6 (30 %) из 20 девушек.

Статистически значимое соответствие выявления позитивного индекса S–L в возрасте 16–17 лет и последующее за этим в течение трёх лет формирование концентрической гипертрофии левого желудочка у молодых лиц с АГ подтверждено с помощью таблицы сопряжённости признаков 2 x 2 (табл. 3).

Выявленные закономерности можно использовать в прогнозировании. Отношение шансов развития LVH концентрического типа в течение 3 трёх лет у молодых людей с выявленным в подростковом возрасте индексом S–L > 34 мм составило 8,906 с 95 % доверительным интервалом 2,24–35,33 ($p < 0,05$). Чувствительность индекса S–L в прогнозировании развития концентрической LVH составила 82,6 %, специфичность – 65,2 %, а точность – 74,0 %.

Выводы

1. Выявление у подростков с первичной АГ патологического электрокардиографического симптома Sokolow–Lyon предшествует развитию эхокардиографических признаков увеличения массы и утолщения стенок левого желудочка.

2. Индекс Sokolow–Lyon у детей можно использовать наряду с другими клиническими показателями в стратификации риска поражения сердца как органа-мишени.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в подтверждении эффективности более раннего назначения превентивного медикаментозного лечения подросткам с неблагоприятным прогнозом с целью замедлить прогрессирование у них АГ.

Список литературы

- Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak, et al. // J Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
- Радченко Г.Д. Изолированная систолическая артериальная гипертензия у молодых: чи всіх маємо лікувати? / Г.Д. Радченко, О.О. Торбас, Ю.М. Сиренко // Український кардіологічний журнал. – 2015. – №2. – С. 17–25.
- Діагностика та класифікація первинної артеріальної гіпертензії у дітей / В.Г. Майданик, М.М. Коренев, М.В. Хайтович, Л.Ф. Богмат // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – №6. – С. 3–10.
- Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії // Посібник до Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – Київ, 2011. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.webcardio.org>.
- Коренев Н.М. Артериальная гипертензия подросткового возраста: распространенность, механизмы формирования, подходы к лечению / Н.М. Коренев, Л.Ф. Богмат, Е.М. Носова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – №72(4). – С. 68–69.
- Фізична реабілітація підлітків 16–17 років із артеріальною гіпертензією з використанням велотренажеру в умовах навчального закладу: методичні рекомендації / О.Г. Іванько, Є.Л. Михалюк, В.Я. Підкова та ін. // Дитячий лікар. – 2015. – №40–41(3–4). – С. 9–22.
- Left ventricular hypertrophy by Sokolow-Lyon voltage criterion predicts mortality in overweight hypertensive subjects / R.L. Antikainen, T. Grodzicki, D. Beevers, et al. // J Hum Hypertens. – 2009. – Vol. 23(1). – P. 20–6.
- Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть 1. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и ее распространенность / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, М.В. Алехин и др. // Кардиология. – 2003. – №10. – P. 99–104.
- ECG Marker of Adverse Electrical Remodeling Post-Myocardial Infarction Predicts Outcomes in MADIT II Study / L.G. Tereshchenko, S. McNitt, L. Han et al. // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 7. – e51812.
- Яковенко Е.И. ЭКГ-диагностика гипертрофии левого желудочка / Е.И. Яковенко // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №5(79). – С. 79–83.
- Каменщик А.В. Нуклеарный фактор активированных Т-клетин (NFATC) як можливий діагностичний і прогностичний маркер при клапанних вроджених вадах серця та гіпертрофії міокарда / А.В. Каменщик, О.Г. Іванько, А.В. Федченко // Патологія. – 2015. – №1. – С. 4–7.
- Каменщик А.В. Експресія генів нуклеарного фактора активированных Т-клетин у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця / А.В. Каменщик, О.М. Камишний, О.Г. Іванько // Медичні перспективи. – 2016. – №21(3). – С. 29–33.
- Feigenbaum H. Feigenbaum's Echocardiography / H. Feigenbaum, W.F. Armstrong, T. Ryan. – 6th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 790 p.
- Клинико-генетические аспекты формирования «патологического спортивного сердца» у высококвалифицированных спортсменов / А.Г. Федотова, И.В. Астратенкова, Е.В. Линде и др. // Вестник спортивной науки. – 2009. – №2. – С. 32–37.
- Влияние полиморфизмов генов ACE, PPARG, PPARG и NFATC4 на клинико-функциональные характеристики «спортивного сердца» / Е.В. Линде, И.И. Ахметов, З.Г. Орджоникидзе и др. // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2009. – №17. – С. 50–56.
- Ремоделирование левого желудочка: геометрические и электрокардиографические сопоставления / Ю.Э. Терегулов, Е.Т. Терегулова, С.Д. Маянская, З.К. Латипова // Практическая медицина. – 2014. – №3(79). – С. 149–154.

References

- Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A. et al. (2007). Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 25, 1105–1187.
- Radchenko, G. D., Torbas, O. O., & Sirenko, Yu. M. (2015). Izolovana systolichna arterialna hipertenzia u molodykh: chy vsikh maemo likuvaty? [Isolated systolic hypertension in young people: do we have to treat all of them?]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 2, 17–25. [in Ukrainian].
- Maidanyk, V. H., Korenev, M. M., Khaitovych, M. V., & Bohmat, L. F. (2006). Diahnostyka ta klasyfikatsiya pervynnoi arterialnoi hipertenzii u ditei [Diagnosis and classification of primary hypertension in children]. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekologiya*, 6, 3–10. [in Ukrainian].
- (2011). Rekomendatsii Ukrainkoi asotsiatsii kardiologiv z profilaktyky ta likuvannya arterialnoi hipertenzii [Recommendations of Ukrainian Association of Cardiology on prevention and treatment of hypertension]. *Posibnyk do Natsionalnoi prohramy profilaktyky ta likuvannya arterialnoi hipertenzii*. Kyiv. Retrieved from <http://www.webcardio.org>. [in Ukrainian].
- Korenev, M. M., Bogmat, L. F., & Nosova, Ye. M. (2010). Arterial' naya gipertenziya podrostkovogo vozrasta: rasprostranyonnost', mekhanizmy formirovaniya, podhody k lecheniyu [Hypertension prevalence of adolescent age: the formative mechanisms, approaches for treatment]. *Pediatrica, akusherstvo ta ginekologiya*, 72(4), 68–69. [in Ukrainian].
- Ivanko, O. H., Mykhaliuk, Ye. L., Pidkova, V. Ya., Malakhova, S. M., Nedelska, Ye. V., & Selina, Yu. V. (2015). Fizychna reabilitatsiya pidlitkiv 16–17 rokiv iz arterialnoi hipertenziei z vykorystanniam velotrenazheru v umovakh navchalnoho zakladu [Physical rehabilitation of adolescents 16–17 years of hypertension using an exercise bike in the conditions of the institution]. *Dytiachyi likar*, 40–41(3–4), 9–22. [in Ukrainian].
- Antikainen, R. L., Grodzicki, T., Beevers, D. G., Webster, J., Jokelainen, J. J., & Bulpitt, C. J. (2009). Left ventricular hypertrophy by Sokolow-Lyon voltage criterion predicts mortality in overweight hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*, 23(1), 20–6. doi: 10.1038/jhh.2008.102.
- Preobrazhensky, D. V., Sidorenko, B. A., Alekhin, M. N., Batyrailov, T. A., & Stetsenko, T. M. (2003). Gipertrofiya levogo zheludochka pri gipertonicheskoy bolezni. Chast' 1: Kriterii diagnostiki gipertrofii levogo zheludochka i eyo rasprostraneniye [Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension. Part I. Criteria of Diagnosis and Prevalence]. *Kardiologiya*, 10, 99–104. [in Russian].
- Tereshchenko, L. G., McNitt, S., Han, L., Berger, R. D., & Zareba, W. (2012). ECG Marker of Adverse Electrical Remodeling Post-Myocardial Infarction Predicts Outcomes in MADIT II Study. *European Heart Journal*, (7), e51812. doi: 10.1371/journal.pone.0051812.
- Yakovenko, E. I. (2009). ECG-diagnostics of left ventricular hypertrophy. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*, 5(79), 79–83. [in Russian].

- [11] Kamenshchuk, A. V., Ivanko, O. G., & Fedchenko, A. V. (2015) Nuklearnyi factor aktyvovanykh T-klityn (NFATC) yak mozhyvyi diahnostychnyi i prohnostychnyi marker pry klapannykh vrodzhenykh vadakh sertsia ta hipertrofii miokarda [Nuclear factor of activated T-cells (NFATC) as a possible diagnostic and prognostic marker in congenital valvular diseases and myocardial hypertrophy]. *Pathologia*, 1, 4–7. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2015.1.42815>.
- [12] Kamenshchuk, A. V., Kamysnyy, O. M., & Ivanko, O. G. (2016). Ekspresia heniv nuklearnoho faktora aktyvovanykh T-klityn u ditei z dvostulkovym aortalnym klapanom sertsia [Gene expression of nuclear factor of activated T-cells in children with bicuspid aortic valve]. *Medychni perspektyvy*, 21(3), 29–33. [in Ukrainian].
- [13] Feigenbaum, H., Armstrong, W. F., & Ryan, T. (2005) *Feigenbaum's Echocardiography*. Philadelphia. Lippincott: Williams & Wilkins.
- [14] Fedotova, A. G., Astratenkova, I. V., Linde, E. V., Orjonikidze, Z. Y., & Akhmetov, I. I. (2009). Kliniko-henetycheskie aspekty formirovaniya "patologicheskogo sportivnogo serdtsa" y vusokokvalifitsirovannykh atletov [Clinical and genetic aspects for «pathologic sport heart» pathogenesis in elite athletes]. *Vestnik sportivnoy nayki*, 2, 32–37. [in Russian].
- [15] Linde, E. V., Akhmetov, I. I., Ordzhonikidze, Z. G., Astratenkova, I. V., & Fedotov, A. G. (2009). Vliyaniye polimorfizmov genov ACE, PPARG, PPARG i NFATC4 na kliniko-funktsional'nye kharakteristiki "sportivnogo serdtsa" [Influence of polymorphisms of genes ACE, PPARG, PPARG and NFATC4 on the clinical-functional characteristics of the "heart strain"]. *Mezhdunarodnyy zhurnal intervencionnoy kardiologii*, 17, 50–56. [in Russian].
- [16] Teregulov, Yu. E., Teregulova, E. T., Mayanskaya, S. D., & Latipova, Z. K. (2014). Remodelirovaniye levogo zheludochka: geometricheskie i e'lektrokardiograficheskie sopostavleniya [Remodeling of the left ventricle: geometrical and electrocardiographic comparisons]. *Prakticheskaya medicina*, 3(79), 149–154. [in Russian].

Сведения об авторах:

Иванько О. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Товма А. В., аспирант, ассистент каф. пропедевтики детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Каменщик А. В., канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пацера М. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Іванько О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Товма А. В., аспірант, асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Каменщик А. В., канд. мед. наук, доцент каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пацера М. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Ivanko O. G., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department Propedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tovma A. V., postgraduate student, Assistant of the Department Propedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kamenshchuk A. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Patsera M. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department Propedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: author have no conflict of interest to declare.

Поступило в редакцию / Received: 01.12.2016

После доработки / Revised: 16.12.2016

Принято в печать / Accepted: 29.12.2016

Динаміка показників добового моніторингу артеріального тиску, субклінічних уражень та ендотеліальної функції судин під впливом S-амлодипіну та небіволулу в поєднанні з еналаприлом у хворих на артеріальну гіпертензію та хронічне обструктивне захворювання легень

В. Н. Середюк

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, S-амлодипін, небіволулу, еналаприл, лікування.

Запорізький медичний журнал.

– 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 20–25

DOI:

10.14739/2310-1210.2017.1.91614

E-mail:

vitaliyvsередyuk@gmail.com

Мета роботи – дослідити вплив S-амлодипіну та β-адреноблокатора з вазодилатуючими властивостями небіволулу під час їхнього застосування додатково до еналаприлу на динаміку показників добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), субклінічних уражень та ендотеліальної функції судин і розробити пропозиції до рекомендацій щодо лікування артеріальної гіпертензії (АГ) у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

Матеріали та методи. Обстежили 95 хворих (64 чоловіки, 31 жінка) на АГ II стадії та 1–3 ступеня в поєднанні з ХОЗЛ III стадії у фазі ремісії, середній вік – $54,7 \pm 9,5$ року. Здійснили ДМАТ за допомогою приладів «ABPM-04» фірми «Meditech» та «ЕВРМ» фірми «Inpmoted» (Угорщина). Індекс жорсткості аорти (ІЖА) оцінювали згідно з методикою Ю. М. Сиренка, Г. Д. Радченко (2009). Проводили пробу з реактивного гіперемією (РГ) за методикою D. S. Celermajer, K. E. Sorensen et al. (1992). Комп'ютерну спірографію виконували за допомогою апарата «SpiroCom» («ХАІ-Медика», Україна). Досліджували сироваткові рівні ендотеліну-1 – ET-1 («Peninsula Laboratories», США).

Результати. Встановили, що додаткове призначення S-амлодипіну чи небіволулу до еналаприлу на тлі стандартної терапії (СТ) ХОЗЛ протягом 6 місяців призводить до вираженого та стійкого антигіпертензивного ефекту, нормалізує добовий профіль артеріального тиску (АТ), зменшує підвищену варіабельність АТ, зменшує при цьому «навантаження тиском» і вираженість таких показників субклінічних уражень, як пульсовий АТ, частота серцевих скорочень та ІЖА, поліпшує пружно-еластичні властивості судин при одночасному зменшенні проявів їхньої ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ при поєднанні з ХОЗЛ.

Висновки. Лікувати хворих на АГ із ХОЗЛ слід диференційовано. У випадку превалювання клінічних, лабораторних та інструментальних ознак бронхообструктивного синдрому, наявності субклінічних уражень і порушень пружно-еластичних властивостей судин та їхньої ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ при поєднанні з ХОЗЛ до фармакотерапевтичного комплексу зі СТ ХОЗЛ та еналаприлу слід додатково призначити S (-) амлодипін. Якщо АГ на тлі ХОЗЛ супроводжується явищами гіперсимпатикотонії з підвищенням середньодобового систолічного АТ, показників варіабельності АТ і «навантаження тиском», зростанням пульсового АТ і тахікардією, то до складу фармакотерапевтичного комплексу зі СТ ХОЗЛ та еналаприлу слід додати β-адреноблокатор із вазодилатуючими властивостями небіволулу.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь лёгких, S-амлодипин, небиволулу, эналаприл, лечение.

Запорожский медицинский журнал.

– 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 20–25

Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления, субклинических поражений и эндотелиальной функции сосудов под влиянием S-амлодипина и небиволула в сочетании с эналаприлом у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью лёгких

В. Н. Середюк

Цель работы – исследовать влияние S-амлодипина и β-адреноблокатора с вазодилатирующими свойствами небиволула при их применении дополнительно к эналаприлу на динамику показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), субклинических поражений и эндотелиальной функции сосудов, а также разработать предложения к рекомендациям по лечению артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Обследовано 95 больных (64 мужчины, 31 женщина) АГ II стадии и 1–3 степени в сочетании с ХОБЛ III стадии в фазе ремиссии, средний возраст ($54,7 \pm 9,5$) года. Всем больным проводили СМАД с помощью приборов «ABPM-04» фирмы «Meditech» и «ЕВРМ» фирмы «Inpmoted» (Венгрия). Индекс жёсткости аорты (ІЖА) оценивали по методике Ю. М. Сиренко, Г. Д. Радченко (2009). Проводили пробу с реактивной гиперемией (РГ) по методике D. S. Celermajer, K. E. Sorensen et al. (1992). Компьютерную спирографию выполняли с помощью аппарата «SpiroCom» («ХАІ-Медика», Украина). Исследовали сывороточные уровни эндотелина-1 – ET-1 («Peninsula Laboratories», США).

Результаты. Установлено, что дополнительное назначение S-амлодипина или небиволула к эналаприлу на фоне стандартной терапии (СТ) ХОБЛ в течение 6 месяцев приводит к выраженному и устойчивому антигипертензивному эффекту, нормализует суточный профиль артериального давления (АД), уменьшает повышенную вариабельность АД, уменьшает при этом показатели «нагрузки давлением» и выраженность таких показателей субклинических поражений, как пульсовое АД, частота сердечных сокращений и ІЖА, улучшает упруго-эластичные свойства сосудов при одновременном уменьшении проявлений их эндотелиальной дисфункции у больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

Выводы. Лечение больных АГ с ХОБЛ следует проводить дифференцированно. В случае превалирования клинических, лабораторных и инструментальных признаков бронхообструктивного синдрома, наличия субклинических поражений и нарушений упруго-эластичных свойств сосудов и их эндотелиальной дисфункции у больных АГ при сочетании с ХОБЛ к фармакотерапевтическому комплексу из СТ ХОБЛ и эналаприла следует дополнительно назначить S (-) амлодипин. Если АГ на фоне ХОБЛ сопровождается явлениями гиперсимпатикотонии с повышением преимущественно среднесуточного

систолического АД, показателей вариабельности АД и «нагрузки давлением», ростом пульсового АД и тахикардией, то в состав фармакотерапевтического комплекса из СТ ХОБЛ и эналаприла следует включить β -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами небиволол.

The dynamics of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring parameters, subclinical damage and endothelial function of vessels in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease treated with S-amlodipine, Nebivolol and Enalapril

V. N. Seredyuk

Aim of the research was to investigate additional prescription of S-amlodipine or Nebivolol to Enalapril treatment on the 24-h blood pressure monitoring (BPM) parameters, subclinical damage and endothelial function of vessels, and to make of proposing of treatment of the arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and Methods. 95 patients (64 males and 31 females) with AH II stage and COPD III stage in remission were observed. The average age was (54.7 ± 9.5) years. The 24-h BPM by devices "ABPM-04" ("Meditech", Hungary) and "EBPM" ("Innomed", Hungary) was provided to all patients. Stiffness index of aorta (ASI) was evaluated by Yu. M. Sirenko and G. D. Radchenko method (2009). Reactive hyperemia test was performed by D. S. Celermajer, K. E. Sorensen et al. method (1992). Computer spirometry was made by "SpiroCom" (HAI-Medica, Ukraine). The serum level of endothelin-1 (ET 1) was detected by ELISA ("Peninsula Laboratories", USA).

Results. It was established, that additional prescription of S-amlodipine or Nebivolol to Enalapril and standard therapy of COPD during 6 month had strong antihypertensive effect, normalized 24-hours blood pressure profile, decreased blood pressure loading and subclinical damage indices, such as: pulse blood pressure, heart rate and ASI.

Conclusion. Treatment of patients with AH and COPD should be differentiated. In case of prevalence of the clinical, laboratory and instrumental signs of broncho-obstructive syndrome, presence of subclinical damages and elastic qualities of vessels and endothelial dysfunction in patients with AH and COPD S-amlodipine should be prescribed additionally to Enalapril and basic therapy of COPD. In case of AH and COPD with hypersympatheticotonia, sings of blood pressure loading, increase of pulse BP and tachycardia beta-blocker Nebivolol should be added to the treatment.

Key words:

hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, amlodipine, nebivolol, enalapril, treatment.

Zaporozhye medical journal
2017; 19 (1),
20–25

В останні роки зростає поширеність коморбідної патології серед хворих з інфекційними епізодами нижніх дихальних шляхів. Найчастішими формами коморбідної патології серцево-судинної системи, що діагностується в таких хворих, є артеріальна гіпертензія (АГ) [1]. Так, частота АГ у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) може досягати 55 % [3].

У рандомізованих, контрольованих дослідженнях (РКД) PRAISE-1, PRAISE-2, PREVENT, CAMELOT, ALLHAT, VALUE, ASCOT-BPLA, ACCOMPLISH підтверджена ефективність і безпека застосування рацемічного дигідропіридинового блокатора кальцієвих каналів (БКК) амлодипіну під час лікування АГ [5].

Відтак, з'явилась нова лікарська форма амлодипіну – його лівообертальний ізомер S-амлодипін [2]. Дані клінічних і багатоцентрових досліджень свідчать про кращу клінічну ефективність і меншу кількість побічних дій лівообертального амлодипіну порівняно з його рацемічною формою [4, 11, 12].

Доведено, що при поєднанні АГ із ХОЗЛ доцільнішим є застосування небіволу, оскільки він володіє високою кардіоселективністю та вазодилатуючими властивостями, внаслідок чого не посилює бронхообструктивний синдром у таких хворих [7, 9].

Водночас вплив S-амлодипіну та небіволу в поєднанні з еналаприлом на динаміку показників ДМАТ, субклінічних уражень та ендотеліальної функції судин у хворих на АГ з ХОЗЛ залишається недостатньо вивченим.

Мета роботи

Дослідити вплив S-амлодипіну та β -адреноблокатора з вазодилатуючими властивостями небіволу при

їхньому застосуванні додатково до еналаприлу на динаміку показників добового моніторингу АТ, субклінічних уражень та ендотеліальної функції судин і розробити пропозиції до рекомендацій щодо лікування АГ у поєднанні з ХОЗЛ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 95 хворих (64 чоловіки, 31 жінка) на АГ II стадії та 1–3 ступеня в поєднанні з ХОЗЛ III стадії у фазі ремісії, середній вік – $54,7 \pm 9,5$ року. Усі хворі (залежно від методу лікування) були поділені на основну (Ог) та контрольну групи (Кг). Своєю чергою, основну групу поділили на дві підгрупи – 1а та 1б. До 1а основної групи (Ог_{1а}) включили 33 хворих, які одержували СТ ХОЗЛ і S-амлодипін (Азолекс, компанія «Actavis», Ісландія) по 2,5–5 мг/добу в поєднанні з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) еналаприлом (Енап, фірми «KRKA», Словенія). До 1б основної групи (Ог_{1б}) ввійшли 30 пацієнтів, які отримували небівол (Небівал, ЗАТ «Київський вітамінний завод», Україна) у дозі 5 мг/добу в поєднанні з СТ ХОЗЛ та еналаприлом. В основній групі дозу еналаприлу підбирали методом титрування: від стартової 2,5 мг/добу до 10–20 мг/добу. Контрольну групу становили 32 хворі, які отримували СТ ХОЗЛ з еналаприлом методом титрування: від стартової 2,5 мг/добу до цільової 20–40 мг/добу. СТ ХОЗЛ здійснили згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. Між хворими основних і контрольної груп не було суттєвих відмінностей згідно з віковими, гендерними, нозологічними критеріями та гемодинамічними параметрами.

ДМАТ здійснили за допомогою приладів «ABPM-04» фірми «Meditech» (Угорщина) та «EBPM» фірми

Таблиця 1. Вплив S (-) амлодипіну та небіволулу під час їхнього застосування додатково до еналаприлу на показники добового моніторування АТ у хворих на АГ у поєднанні з ХОЗЛ

Показники, одиниці вимірювання	До лікування	Після лікування
Хворі на АГ із ХОЗЛ, Кг (n=32), СТ ХОЗЛ+еналаприл		
САТ сер./добу, мм рт. ст.;	164,36±5,85	141,53±4,81*
Δ%		Δ-13,9
ДАТ сер./добу, мм рт. ст.;	99,91±3,79	89,76±3,64*
Δ%		Δ-10,2
СГТ сер./добу, мм рт. ст.;	120,55±5,72	104,09±5,85*
Δ%		Δ-13,7
ПАТ сер./добу, мм рт. ст.;	64,36±5,70	51,77±4,82*
Δ%		Δ-19,6
ЧСС сер./добу, уд./хв.;	74,36±5,49	70,18±4,41
Δ%		Δ-5,6
СВ САТ сер./добу, мм рт. ст.;	16,71±2,28	12,19±1,14**
Δ%		Δ-27,1
СВ ДАТ сер./добу, мм рт. ст.;	13,95±2,14	9,30±2,06***
Δ%		Δ-33,3
ІЧ САТ сер./добу, %;	94,21±12,45	67,83±9,57**
Δ%		Δ-28,0
ІЧ ДАТ сер./добу, %;	83,22±10,13	61,49±8,47**
Δ%		Δ-26,1
ІП САТ сер./добу, мм рт. ст. × год/добу;	659,09±32,13	468,64±27,42***
Δ%		Δ-28,9
ІП ДАТ сер./добу, мм рт. ст. × год/добу;	432,85±21,77	313,18±26,99**
Δ%		Δ-27,6
Хворі на АГ із ХОЗЛ, Ог1а (n=33), СТ ХОЗЛ+еналаприл+S-амлодипін		
САТ сер./добу, мм рт. ст.;	175,94±6,38	132,85±4,51***
Δ%		Δ-24,5
ДАТ сер./добу, мм рт. ст.;	109,34±3,52	84,52±3,29**
Δ%		Δ-22,7
СГТ сер./добу, мм рт. ст.;	132,58±4,37	102,36±4,65***
Δ%		Δ-22,8
ПАТ сер./добу, мм рт. ст.;	66,92±3,51	49,64±3,28**
Δ%		Δ-25,8
ЧСС сер./добу, уд./хв.;	79,94±3,75	71,26±4,89
Δ%		Δ-10,9
СВ САТ сер./добу, мм рт. ст.;	20,35±3,61	13,26±3,39***
Δ%		Δ-34,8
СВ ДАТ сер./добу, мм рт. ст.;	15,38±2,25	10,16±2,12***
Δ%		Δ-33,9
ІЧ САТ сер./добу, %;	99,15±12,75	58,71±9,37***
Δ%		Δ-40,8
ІЧ ДАТ сер./добу, %;	86,94±10,31	52,67±8,12***
Δ%		Δ-39,4
ІП САТ сер./добу, мм рт. ст. × год/добу;	741,83±44,79	387,50±32,63***
Δ%		Δ-47,8
ІП ДАТ сер./добу, мм рт. ст. × год/добу;	527,69±30,14	279,76±22,57***
Δ%		Δ-47,0
Хворі на АГ із ХОЗЛ, Ог1б (n=30), СТ ХОЗЛ+еналаприл+небіволол		
САТ сер./добу, мм рт. ст.;	172,36±6,83	134,65±4,39**
Δ%		Δ-21,9
ДАТ сер./добу, мм рт. ст.;	107,52±3,45	83,74±2,68**
Δ%		Δ-22,1
СГТ сер./добу, мм рт. ст.;	126,49±4,16	100,68±3,74**
Δ%		Δ-20,4
ПАТ сер./добу, мм рт. ст.;	61,78±4,39	50,80±3,89*
Δ%		Δ-17,8
ЧСС сер./добу, уд./хв.;	80,93±4,75	65,42±3,52*
Δ%		Δ-19,2
СВ САТ сер./добу, мм рт. ст.;	18,94±3,12	11,63±2,94**
Δ%		Δ-38,6
СВ ДАТ сер./добу, мм рт. ст.;	15,67±2,82	9,83±1,95***
Δ%		Δ-37,3
ІЧ САТ сер./добу, %;	98,19±15,74	67,95±10,78***
Δ%		Δ-30,8
ІЧ ДАТ сер./добу, %;	87,36±11,29	62,18±9,36**
Δ%		Δ-28,8
ІП САТ сер./добу, мм. рт. ст. × год/добу;	735,51±45,24	458,34±39,77***
Δ%		Δ-37,7
ІП ДАТ сер./добу, мм. рт. ст. × год/добу;	519,65±33,28	364,32±20,98**
Δ%		Δ-29,9

*: вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,05$); **: вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,01$); ***: вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,001$); *: вірогідність відмінності показників в основній групі порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

«Innomed» (Угорщина) за стандартною методикою [8]. Оцінювали величини середньодобових показників ДМАТ: систолічного АТ (САТ, мм рт. ст.), діастолічного АТ (ДАТ, мм рт. ст.), середньогомодинамічного АТ (СГТ, мм рт. ст.), пульсового АТ (ПАТ, мм рт. ст.), ЧСС (ЧСС, уд./хв). Варіабельність АТ характеризували за показником стандартного відхилення для САТ (СВ САТ, мм рт. ст.) і ДАТ (СВ ДАТ, мм рт. ст.). Навантаження тиском оцінювали за показниками індексу часу (ІЧ) гіпертензії - вираженої у процентному співвідношенні кількості вимірів, що перевищували нормальні значення АТ та індексу площі (ІП) гіпертензії, що визначалася за величиною площі кривої підвищеного АТ і лінією нормального АТ відповідно: для САТ – ІЧ САТ сер./добу, % і ІП САТ сер./добу, мм рт. ст. × год/добу та для ДАТ – ІЧ ДАТ сер./добу, % і ІП ДАТ сер./добу, мм рт. ст. × год/добу. За співвідношенням денних і нічних рівнів АТ розраховувався добовий індекс (ДІ) з оцінюванням добових профілів АТ за варіантами «dipper» (ДІ = 10–22 %), «non-dipper» (ДІ < 10 %), «over-dipper» (ДІ > 22 %) та «night-peaker» (ДІ має від'ємні значення).

Індекс жорсткості аорти (ІЖА) оцінювали згідно з методикою Ю. М. Сіренка, Г. Д. Радченко [6] за величиною співвідношення пульсового артеріального тиску (ПАТ) до ударного об'єму (УО):

$$ІЖА \text{ (мм рт. ст./мл)} = \frac{ПАТ \text{ (мл)}}{УО \text{ (мл)}}$$

де ІЖА – індекс жорсткості аорти (мм рт. ст./мл), ПАТ – пульсовий артеріальний тиск (мм рт. ст.), УО – ударний об'єм (мл).

Судиннорухову функцію ендотелію в плечовій артерії (ПА) визначали на підставі показників ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) та ендотелінезалежної (ЕНЗВД) вазодилатації ПА в пробі з РГ за методикою D. S. Celermajer, K. E. Sorensen et al. [10] на ультразвуковому апараті «Logiq 500» (Kranzbühler, ФРН).

Комп'ютерну спірографію виконували за допомогою апарата «SpiroCom» («ХАІ-Медика», Україна) за загальноприйнятою методикою. Оцінювали життєву ємкість легенів (ЖЄЛ), форсовану життєву ємкість легенів (ФЖЄЛ) та об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁).

Термін лікування та спостереження усіх хворих становив 6 місяців.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснили за допомогою пакетів статистичних програм Statistica v 12,0 (StatSoft, США) та Clin Tools v 4.1 (Psytek Ltd, Австралія).

Визначали середню арифметичну величину (М), середню помилку середньої арифметичної (m), число варіант (n), t – критерій Стюдента для залежних і незалежних варіант (при нормальному розподілі), U – критерій Манна-Вітні (при відмінностях у розподілі від нормального), відношення шансів позитивного/негативного результату лікування (Odds ratio – OR), 95 % довірчий інтервал (95 % CI) критерій відповідності Пірсона χ^2 , коефіцієнт вірогідності (p), відмінність вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз показників ДМАТ (табл. 1) виявив значний позитивний вплив СТ ХОЗЛ із включенням S (-) амлодипіну та еналаприлу в Ог_{1а} у 29 (87,9 %) хворих, що істотно не

відрізнялося від ефективності СТ ХОЗЛ із включенням небіволу та еналаприлу в Ог₁₆ – у 26 (86,7 %) пацієнтів, проти ефекту СТ ХОЗЛ з еналаприлом у Кг – у 25 (78,1 %) випадках ($p < 0,05$). У всіх хворих відзначили зниження середньодобових значень САТ, ДАТ, СГТ і ПАТ, але більш вираженою така динаміка була в основній групі. Зокрема, після лікування хворих Ог_{1а} відзначали вірогідне зниження середньодобових значень САТ на 24,5 % ($p < 0,001$) та ДАТ – на 22,7 % ($p < 0,01$). В Ог₁₆ спостерігалось зниження САТ на 21,9 % ($p < 0,01$), а ДАТ – на 22,1 % ($p < 0,01$). У контрольній групі зниження САТ становило 13,9 % ($p < 0,05$), а ДАТ – на 10,2 % ($p < 0,05$). При цьому у хворих Ог_{1а} спостерігали зниження середньодобових значень СГТ на 22,8 % ($p < 0,01$), а ПАТ – на 25,8 % ($p < 0,01$). У хворих 1б основної групи також спостерігали позитивну динаміку зі зниженням СГТ – на 20,4 % ($p < 0,01$), а ПАТ – на 17,8 % ($p < 0,05$). Водночас у контрольній групі така динаміка була менш вираженою, оскільки зниження СГТ дорівнювало тільки 13,7 % ($p < 0,05$), а ПАТ – 19,6 % ($p < 0,05$). Важливо, що різниця динаміки показників САТ, ДАТ, ПАТ і СГТ між Ог_{1а} та Ог₁₆ і контрольною групами була вірогідною ($p < 0,05$).

Зниження АТ і навіть його нормалізація при одночасному покращенні скоротливості ЛШ проявлялося зменшенням ЧСС нормалізацією ритму серця. Так, у хворих Ог_{1а} та Кг відзначалась тенденція до зменшення середньодобової ЧСС ($p > 0,05$) шляхом рефлекторних механізмів унаслідок зменшення переважання тиском ЛШ. Поряд з тим у хворих Ог₁₆, які отримували небівол та еналаприл на тлі СТ ХОЗЛ, після лікування відзначалось вірогідне зниження ЧСС на 19,2 % ($p < 0,05$).

Більш виражена антигіпертензивна дія S (-) амлодипіну та небіволу, що застосовувались разом з еналаприлом, відповідно, в Ог_{1а} і Ог₁₆, констатована також під час аналізу середньодобових показників варіабельності АТ і величин «навантаження тиском» порівняно з динамікою у хворих контрольної групи ($p < 0,05$).

Під впливом обох застосованих лікувальних комплексів через 6 місяців лікування практично в рівній мірі відбувалось зменшення нічної гіпертензії та становлення нормального двофазного добового профілю АТ (рис. 1). Так, якщо до лікування із профілем АТ «dipper» у 1а основній групі було тільки 6 (18,2 %) хворих, у 1б основній групі – 5 (16,7 %) пацієнтів, то в контрольній групі – 7 (21,9 %) хворих. Після лікування їхня кількість становила 19 (57,6 %), 17 (56,7 %) і 14 (43,8 %) пацієнтів відповідно. Встановлена позитивна динаміка профілів АТ зумовлена зменшенням відсотка хворих із несприятливими варіантами профілю АТ «non-dipper» і «night-peaker», які мали чималий ризик синдрому «апноє вночі».

До лікування профілі АТ «non-dipper» і «night-peaker» спостерігалися відповідно у 1а основній групі у 13 (39,4 %) та 11 (33,3 %) випадках, у 1б основній групі – у 12 (40,0 %) та 11 (36,6 %) випадках, а в контрольній групі – у 12 (37,5 %) та 10 (31,2 %) випадках. Після лікування кількість пацієнтів із профілями АТ «non-dipper» і «night-peaker» у 1а основній групі зменшилась відповідно до 7 (21,2 %) та 5 (15,1 %) випадків, у 1б основній групі – до 8 (26,7 %) і 4 (13,3 %) випадків, а в контрольній групі – до 9 (28,1 %) та 7 (21,9 %) випадків. Водночас відбувалось деяке зменшення й частоти несприятливого профілю «over-dipper»

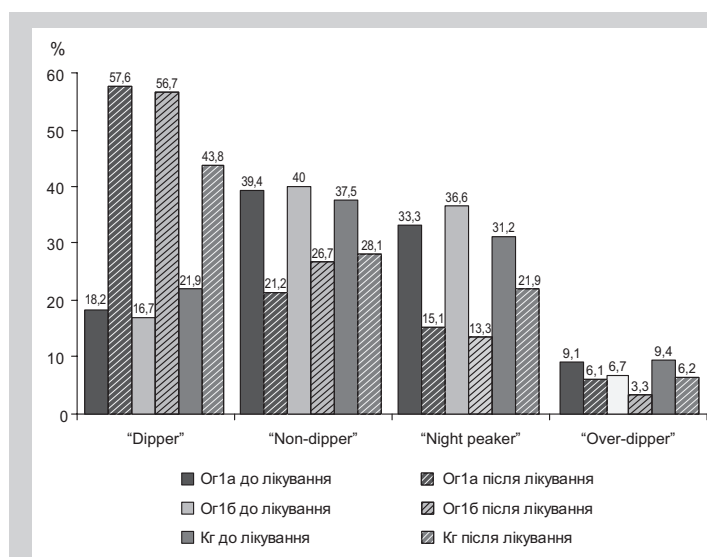


Рис. 1. Розподіл добових профілів АТ під впливом S (-) амлодипіну та небіволу при їхньому застосуванні додатково до еналаприлу у хворих на АГ у поєднанні з ХОЗЛ.

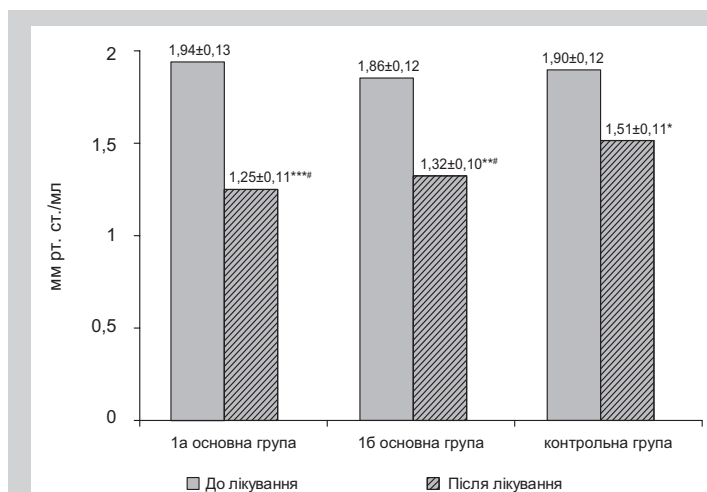


Рис. 2. Динаміка показника субклінічного ушкодження судин ІКА під впливом S (-) амлодипіну та небіволу під час їхнього застосування додатково до еналаприлу у хворих на АГ у поєднанні з ХОЗЛ.

*: вірогідність відмінності показників ($p < 0,05$) порівняно з вихідними значеннями; **: вірогідність відмінності показників, порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,01$); ***: вірогідність відмінності показників, порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,001$); *: вірогідність відмінності показників в основній групі, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

у хворих 1а основної групи з 3 (9,1 %) до 2 (6,1 %), у 1б основній групі – з 2 (6,7 %) до 1 (3,3 %), а в контрольній групі – з 3 (9,4 %) до 2 (6,2 %) випадків.

Проаналізовано ефективність впливу різних лікувальних технологій на показники позитивного/негативного результату лікування (Odds Ratio) у хворих на АГ із ХОЗЛ за динамікою середньодобового АТ. Встановили, що комплексне лікування з включенням S (-) амлодипіну в Ог_{1а} значно збільшувало шанси на зниження середньодобового АТ до цільових значень щодо такого самого лікування без S (-) амлодипіну у Кг (OR=0,22; 95 % CI=0,06 – 0,82; $\chi^2 = 5,63$; $p = 0,008$). У випадку приєднання до СТ ХОЗЛ з еналаприлом додатково небіволу в Ог₁₆ також значно підвищувались шанси на успішне зниження

до цільових значень середньодобового АТ порівняно з Кг (OR=0,21; 95 % CI=0,05 – 0,88; $\chi^2=5,04$; $p<0,012$).

Аналізуючи динаміку важливого показника субклінічного ушкодження судин ІЖА (рис. 2), встановили, що застосування S (-) амлодипіну та еналаприлу на тлі СТ ХОЗЛ призводило до зниження ІЖА на 35,6 % ($p<0,001$), небіволу та еналаприлу на тлі СТ ХОЗЛ – на 28,5 % ($p<0,01$), тоді як під впливом лише еналаприлу на тлі СТ ХОЗЛ – на 20,5 % ($p<0,05$).

Згідно з даними Ю. М. Сіренка, Г. Д. Радченко [6], при ІЖА, що перевищує 1,5 мм рт. ст./мл, ризик виникнення фатальних кінцевих точок серцево-судинних захворювань зростає в 1,54 раза. Одержане в цьому дослідженні зниження ІЖА під впливом фармакотерапевтичних комплексів із включенням S (-) амлодипіну чи небіволу свідчить про зменшення ризику кардіоваскулярних ускладнень у хворих на АГ у поєднанні з ХОЗЛ.

Під час аналізу показників проби з РГ встановили: застосування S (-) амлодипіну та небіволу разом з еналаприлом на тлі СТ ХОЗЛ призвело до суттєвого покращення процесів вазодилатації. Так, після лікування у хворих 1а основної групи показник ЕЗВД зріс із $(5,34 \pm 1,96) \%$ до $(9,52 \pm 1,78) \%$ ($p<0,001$), 1б основної групи – із $(4,87 \pm 1,65) \%$ до $(8,93 \pm 1,47) \%$ ($p<0,001$), а контрольної групи – із $(5,51 \pm 1,84) \%$ до $(8,67 \pm 1,90) \%$ ($p<0,01$). Одночасно з позитивною динамікою ЕЗВД відбувалося незначне вірогідне збільшення показника ЕНЗВД в основній групі ($p<0,01$) і тенденція до його зростання в контрольній групі ($p>0,05$).

Дослідження відношення шансів позитивного/негативного результату лікування хворих на АГ із ХОЗЛ дало можливість констатувати, що у випадку приєднання S (-) амлодипіну до СТ ХОЗЛ із еналаприлом відзначається позитивна динаміка показника ЕЗВД (OR=0,26; 95 % CI=0,08–0,85; $\chi^2=5,26$; $p=0,010$). У разі долучення β -адреноблокатора небіволу до СТ ХОЗЛ з еналаприлом позитивні зміни ЕЗВД дещо менше виражені (OR=0,43; 95 % CI=0,14 – 1,39; $\chi^2=2,00$; $p=0,078$).

Отже, під час застосування S (-) амлодипіну та небіволу суттєво поліпшується ЕЗВД, що є, очевидно, наслідком активації NO-залежної вазодилатації та інгібуванням ЕТ-1-залежної вазоконстрикції. Підтвердженням є результати спостереження за динамікою ЕТ-1.

Аналіз динаміки рівня у крові ЕТ-1 дав змогу констатувати, що в 1а основній групі через 6 місяців лікування відбулося зниження вмісту у крові ЕТ-1 з $(3,86 \pm 0,24)$ пг/мл до $(1,92 \pm 0,19)$ пг/мл, у середньому на 57,3 % ($p<0,001$). У випадку комбінованої фармакотерапії з включенням небіволу в Ог₁₆ відзначалось дещо менш виражене порівняно з 1а основною групою зниження концентрації ЕТ-1 у гемоциркуляції – з $(3,32 \pm 0,27)$ пг/мл до $(1,83 \pm 0,21)$ пг/мл, у середньому на 44,9 % ($p<0,001$). Водночас зниження рівня ЕТ-1 у контрольній групі – значно менше виражене – з $(3,57 \pm 0,20)$ пг/мл до $(2,12 \pm 0,18)$ пг/мл, у середньому на 40,6 % ($p<0,001$). Між основною та контрольною групами динаміка ЕТ-1 вірогідно відрізнялась ($p<0,05$).

Аналіз показників спірографії показав, що, застосовуючи лікувальний комплекс із S (-) амлодипіном та еналаприлом на тлі СТ ХОЗЛ, у хворих Ог_{1а} показники ЖЄЛ і ФЖЄЛ вірогідно не змінились, хоч і мали тенденцію до збільшення ($p>0,05$). Поряд з тим головний критерій

bronхообструктивного синдрому ОФВ₁ після лікування в Ог_{1а} вірогідно збільшився на 15,1 % ($p<0,05$). Водночас у випадку застосування небіволу разом з еналаприлом на тлі СТ ХОЗЛ в Ог₁₆ через 6 місяців не спостерігали вірогідних змін показників функції зовнішнього дихання ($p>0,05$).

Під час аналізу відношення шансів за критерієм досягнення комбінованої первинної кінцевої точки дослідження (гіпертензивний криз, госпіталізація з приводу АГ чи її ускладнень) у хворих на АГ з ХОЗЛ встановили, що шанси позитивного результату лікування є найкращими при застосуванні S (-) амлодипіну разом з еналаприлом на тлі СТ ХОЗЛ (OR=0,51; 95 % CI=0,32 – 0,84; $\chi^2=7,46$; $p=0,003$). Також значно знижується ризик негативного результату лікування при долученні небіволу до СТ ХОЗЛ з еналаприлом (OR=0,55; 95 % CI=0,36 – 0,87; $\chi^2=6,43$; $p=0,011$). До того ж, обидва лікувальні комплекси з S (-) амлодипіном чи небіволом мають переваги за відношенням шансів наслідку лікування над СТ ХОЗЛ тільки з еналаприлом (OR=0,39; 95 % CI=0,24 – 0,71; $\chi^2=11,24$; $p=0,0002$).

Результати щодо антигіпертензивної ефективності S (-) амлодипіну, зниження під його впливом як середньодобових рівнів АТ, так і показників варіабельності та навантаження тиском узгоджуються з даними РКД [12] та деяких клінічних досліджень [2,4,5,11], де вивчалась терапевтична ефективність цього препарату в пацієнтів з АГ.

Згідно з даними клінічних досліджень, у хворих на АГ небіволу призводив до вірогідного зниження середньоденного та середньонічного рівнів АТ, а також до нормалізації показників навантаження тиском у денний і нічний час [7,9]. Такі дані відповідають результатам, що одержали.

Отже, краща гемодинамічна ефективність у разі призначення S-амлодипіну чи небіволу зумовлена нормалізацією ендотеліязалежної вазодилатації. Такий ефект, очевидно, викликаний впливом NO-стимуляції та зниженням продукції ендотеліну-1.

Висновки

1. Додаткове призначення БКК S (-) амлодипіну або β -адреноблокатора небіволу до іАПФ еналаприлу на тлі стандартної терапії ХОЗЛ протягом 6 місяців призводить до вираженого та стійкого антигіпертензивного ефекту, нормалізує добовий профіль АТ, зменшує підвищену варіабельність АТ, зменшує при цьому «навантаження тиском» і вираженість таких показників субклінічних ушкоджень, як пульсовий АТ, частота серцевих скорочень та ІЖА, поліпшує пружно-еластичні властивості судин при одночасному зменшенні проявів їхньої ендотеліальної дисфункції, причому така терапія більш ефективна, ніж СТ ХОЗЛ тільки з еналаприлом, у хворих на АГ у поєднанні з ХОЗЛ.

2. Лікування хворих на АГ із ХОЗЛ слід здійснювати диференційовано. У випадку превалювання клінічних, лабораторних та інструментальних ознак бронхообструктивного синдрому, наявності субклінічних уражень і порушень пружно-еластичних властивостей судин та їхньої ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ при поєднанні з ХОЗЛ, до фармакотерапевтичного комплексу

з СТ ХОЗЛ та еналаприлу слід додатково призначити S (-) амлодипін з метою посилення ендотеліальної вазодилатації.

3. Якщо АГ на тлі ХОЗЛ супроводжується явищами гіперсимпатикотонії з підвищенням середньодобового систолічного АТ, показників варіабельності АТ та «навантаження тиском», зростанням пульсового АТ і тахікардії, то до складу фармакотерапевтичного комплексу із СТ ХОЗЛ та еналаприлу слід долучити β-адреноблокатор із вазодилатуючими властивостями небіволлол, який посилює синтез оксиду азоту.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу S-амлодипіну та небіволлолу при їхньому застосуванні додатково до еналаприлу на динаміку показників структурно-функціонального стану лівих і правих відділів серця у хворих на АГ у поєднанні з ХОЗЛ.

Список літератури

- [1] Візір В.А. Особливості прозапальної активації та її роль в патогенезі серцево-судинного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії / В.А. Візір, О.В. Гончаров, А.С. Садовов // Запорозький медичний журнал. – 2013. – №4(79). – С. 5–9.
- [2] Єна Л.М. Ефективність і безпека S-амлодипіну в лікуванні пацієнтів похилого віку з гіпертонічною хворобою / Л.М. Єна, В.Є. Кондратюк // Український кардіологічний журнал. – 2013. – №1. – С. 89–95.
- [3] Кривенко В.В. Системне запалення та морфофункціональні параметри міокарда і судин у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби / В.В. Кривенко // Запорозький медичний журнал. – 2013. – №3(78). – С. 43–46.
- [4] Оптимізація лікування гіпертензивної хвороби шляхом застосування антагоніста кальцієвих каналів семлопіну / Н.М. Середюк, Н.Л. Глушко, О.Р. Сарапук та ін. // Галицький лікарський вісник. – 2011. – №1(18). – С. 84–86.
- [5] Серкова В.К. Ефективність S-амлодипіну (Семлопіну) у пацієнтів із гіпертонічною хворобою / В.К. Серкова, Н.Ю. Осовська, І.А. Поліщук // Український медичний часопис. – 2011. – №4(84). – VII/VIII. – С. 68–71.
- [6] Сіренко Ю.М. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря-кардіолога / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко // Український кардіологічний журнал. – 2009. – №4(6). – С. 52–67.
- [7] Greathouse M. Nebivolol Efficacy and Safety in Patients with Stage I-II Hypertension / M. Greathouse // Clin. Cardiol. – 2010. – Vol. 33(4). – E. 20–27.
- [8] Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement / E. O'Brien, R. Asmar, L. Beilin et al. // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 697–701.
- [9] Van Bortel L.M. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis / L.M. Van Bortel, F. Fici, F. Mascagni // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2008. – Vol. 8(1). – P. 35–44.
- [10] Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // The Lancet. – 1992. – Vol. 340(8828). – P. 1111–1115.
- [11] Kerkar P.G. Clinical trial of S-Amlodipine 2.5 mg versus Amlodipine 5 mg in the treatment of hypertension / P.G. Kerkar // Indian J. Clin. Pract. – 2003. – Vol. 13(11). – P. 49–53.
- [12] Multicentric, clinical trial of S-Amlodipine 2.5 mg versus Amlodipine 5 mg in the treatment of mild to moderate hypertension – a randomized, double-blind clinical trial / L. Pathak, M.S. Hiremath, P.G. Kerkar, V.G. Manade // J. Assoc. Physicians India. – 2004. – Vol. 52. – P. 197–202.

References

- [1] Vizir, V. A., Goncharov, O. V., & Sadomov, A. S. (2013) Osoblyvosti prozapalnoi aktyvatsii ta yii rol v patogenezi sersevo-sudynnoho remodeliuvannya u khvorykh na hipertonichnu khvorobu II stadii [Features of the pro-inflammatory activation and its role in the pathogenesis of cardiovascular remodeling in hypertensive patients of the II nd stage]. *Zaporozhye medical journal*, 4(79), 5–9. [in Ukrainian].
- [2] Yena, L. M., & Kondratiuk, V. Ye. (2013) Efektyvnist i bezpechnist S-amlodypinu v likuvanni patsientiv pokhyloho viku z hipertonichnoiu khvoroboiu [The efficiency and safety of S-amlodipine in elderly patients with essential hypertension]. *Ukrayinskyi kardiologichnyi zhurnal*, 1, 89–95. [in Ukrainian].

- [3] Kryvenko, V. V. (2013) Systemne zapalennia ta morfofunktsionalni parametry miokarda i sudyn u khvorykh z poiednanyim perebihom khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannya legen ta hipertonichnoi khvoroby [Systemic inflammation and morphological parameters of the myocardium and blood vessels in patients with combined course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension]. *Zaporozhye medical journal*, 3(78), 43–46. [in Ukrainian].
- [4] Seredyuk, N. M., Glushko, N. L., Sarapuk, O. R., Yussypchuk, Yu. V., Peredruk, T. V., Mazyuk, V. M., et al. (2011) Optymizatsiia likuvannya hipertenzynnoi khvoroby shliakhom zastosuвання antahonista kal'tsiievyykh kanaliv semlopinu [Optimization of Treatment of Hypertension by using of Calcium Channel Blocker Semlopin]. *Halytskyi likarskyi visnyk*, 1(18), 84–86. [in Ukrainian].
- [5] Syerkova, V. K., Osovska, N. Yu., & Polishchuk, I. A. (2011) Efektyvnist S-amlodypinu (Semlopinu) u patsientiv iz hipertonichnoiu khvoroboiu [Efficiency of S-amlodipine (Semlopin) in patients with essential hypertension]. *Ukrayinskyi medychnyi chasopys*, 4(84), VII/VIII, 68–71. [in Ukrainian].
- [6] Sirenko, Yu. M., & Radchenko, H. D. (2009) Pruzhno-elastichni vlastyivosti arterii: vyznachennia, metody doslidzhennia, znachennia u praktysy likaria-kardiologa [Elastic properties of arteries: definition, methods of investigation, value for cardiological practice]. *Ukrayinskyi kardiologichnyi zhurnal*, 4(6), 52–57. [in Ukrainian].
- [7] Greathouse, M. (2010) Nebivolol Efficacy and Safety in Patients with Stage I-II Hypertension. *Clin. Cardiol.*, 33(4), 20–27. doi: 10.1002/clc.20508.
- [8] O'Brien, E., Asmar, R., Beilin, L., Imai, Y., Mancia, G., Mengden, T., et al. (2005) Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J. Hypertens.*, 23, 697–701. doi: 10.1097/01.hjh.0000163132.84890.c4.
- [9] Van Bortel, L. M., Fici, F., & Mascagni, F. (2008) Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 8(1), 35–44. doi: 10.2165/00129784-200808010-00005.
- [10] Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., Spiegelhalter, D. J., Miller, O. I., Sullivan, I. D., et al. (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340(8828), 1111–1115. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-F.
- [11] Kerkar, P. G. (2003) Clinical trial of S-Amlodipine 2.5 mg versus Amlodipine 5 mg in the treatment of hypertension. *Indian J. Clin. Pract.*, 13(11), 49–53.
- [12] Pathak, L., Hiremath, M. S., Kerkar, P. G., & Manade, V. G. (2004) Multicentric, clinical trial of S-Amlodipine 2.5 mg versus Amlodipine 5 mg in the treatment of mild to moderate hypertension – a randomized, double-blind clinical trial. *J. Assoc. Physicians India*, 52, 197–202.

Відомості про авторів:

Середюк В. Н.,
д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України.

Сведения об авторах:

Середюк В. Н.,
д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины №2 и медсестринства, ТВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет» МЗ Украины.

Information about authors:

Seredyuk V. N.,
MD, Professor of the Department of Internal Medicine 2 and Nursing, SHEE "Ivano-Frankivsk National Medical University" of Health Ministry of Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 30.11.2016

Після доопрацювання / Revised: 06.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 27.12.2016

Elastic properties of pulmonary artery in chronic obstructive pulmonary disease

S. Ya. Dotsenko, O. V. Yatsenko

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words:

pulmonary artery, elasticity, chronic obstructive pulmonary disease.

Zaporozhye medical journal
2017; 19 (1),
26–29

DOI:

10.14739/2310-1210.
2017.1.91617

E-mail:

olyatsenko@yandex.ru

Today chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common diseases with specific pulmonary vascular changes.

The aim – to evaluate elastic properties of pulmonary artery (PA) and pathogenic mechanisms of disorders in COPD.

Materials and methods. Participants were 50 patients with COPD stages 1–3 without comorbidities (32 men and 18 women, average age was 49.8 ± 1.0 years). Control group included 30 healthy people (19 men and 11 women, aged 50.1 ± 1.2 years). PA elastic properties was researched by ultrasound method. Statistical analysis was performed by means of the Statistica® 6.0 for Windows (StatSoft Inc.) software using parametric and nonparametric methods.

Results. Study data showed that pulmonary arterial pressure (PAP) and PA elastic properties were significantly different between subjects with COPD and control group. Thus, pulsatility, compliance and distensibility in COPD were decreased ($39.23 \pm 1.6\%$, 6.4 ± 0.4 mm²/mm Hg and $1.71 \pm 0.10\%$ mm Hg versus $51.4 \pm 1.9\%$, 11.1 ± 0.5 mm²/mm Hg and $3.30 \pm 0.12\%$ mm Hg in control group, respectively, $p < 0.05$), and elastic modulus and index stiffness B were increased (65.7 ± 3.7 mm Hg and 2.91 ± 0.17 to 31.6 ± 1.2 mm Hg and 2.05 ± 0.08 , versus 31.6 ± 1.2 mm Hg and 2.05 ± 0.08 in control group, respectively, $p < 0.05$). Analysis in groups divided by severity of COPD showed that PA elastic properties was not different significantly between subjects with COPD stage-1 and control group. However, several significant differences in PAP and PA elastic properties between subjects with COPD stage-2, COPD stage-3 and control group were found ($p < 0.05$). Pearson correlation analysis was showed significant relationships between indexes of PA elastic properties and FEV₁, indexes of PAP.

Conclusions. The changes of PA elastic properties in COPD are accompany by increasing stiffness, thus reduce pulsatility, compliance and elasticity of vascular wall. Detected changes of PA elastic properties were associated with disease progression, airflow limitation and pulmonary hypertension, most significantly in COPD stage-3.

Ключові слова:

хронічне
обструктивне
захворювання
легень,
легенева артерія,
пружно-еластичні
властивості.

Запорізький
медичний
журнал. – 2017. –
Т. 19, № 1(100). –
С. 26–29

Пружно-еластичні властивості легеневої артерії при хронічному обструктивному захворюванні легень

С. Я. Доценко, О. В. Яценко

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається одним із поширених захворювань, що супроводжується змінами легеневих судин.

Мета роботи – оцінити пружно-еластичні властивості легеневої артерії та патогенетичні механізми їхніх порушень у хворих на ХОЗЛ.

Матеріали та методи. Обстежили 50 хворих на ХОЗЛ 1–3 стадії без супутніх захворювань (32 чоловіки та 18 жінок), середній вік яких – 49.8 ± 1.0 року. До групи контролю увійшли 30 здорових осіб (19 чоловіків, 11 жінок) віком 50.1 ± 1.2 року. Визначення показників пружно-еластичних властивостей легеневої артерії здійснювали ультразвуковим методом. Статистичне опрацювання результатів виконували з використанням програми «Statistica® 6.0 for Windows» (StatSoft Inc.) із застосуванням параметричних і непараметричних методів.

Результати. У хворих на ХОЗЛ спостерігали суттєві порушення пружно-еластичних властивостей легеневої артерії у вигляді зменшення індексу пульсації, піддатливості, розтяжності (до $39.2 \pm 1.6\%$, 6.4 ± 0.4 мм²/мм рт. ст. та $1.71 \pm 0.10\%$ мм рт. ст. проти $51.4 \pm 1.9\%$, 11.1 ± 0.5 мм²/мм рт. ст. і $3.30 \pm 0.12\%$ мм рт. ст. у здорових осіб відповідно, $p < 0.05$) і збільшення еластичного модуля, індексу жорсткості В (до 65.7 ± 3.7 мм рт. ст. і 2.91 ± 0.17 проти 31.6 ± 1.2 мм рт. ст. і 2.05 ± 0.08 у здорових осіб відповідно, $p < 0.05$). Аналіз пружно-еластичних властивостей ЛА залежно від стадії ХОЗЛ довів збільшення подібних змін поряд із прогресуванням бронхообструктивних порушень найсуттєвіше у групі ХОЗЛ 3 стадії. За даними кореляційного аналізу виявлені щільні зв'язки між показниками пружно-еластичних властивостей легеневої артерії та величинами артеріального тиску в легеневій артерії, більш суттєві з боку систолічного та пульсового артеріального тиску.

Висновки. Перебіг ХОЗЛ супроводжується порушеннями пружно-еластичних властивостей легеневої артерії у вигляді зменшення пульсативності, піддатливості, розтяжності та збільшення жорсткості, ступінь яких пов'язаний із величинами бронхообструктивних порушень і виразністю легеневої гіпертензії.

Ключевые слова:

лёгочная артерия,
упруго-эластичные
свойства,
хроническое
обструктивное
заболевание
лёгких.

Упруго-эластичные свойства лёгочной артерии при хроническом обструктивном заболевании лёгких

С. Я. Доценко, О. В. Яценко

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) остаётся одним из распространённых заболеваний, которое сопровождается изменениями лёгочных сосудов.

Цель работы – оценить упруго-эластические свойства лёгочной артерии и патогенетические механизмы их нарушений у больных ХОБЛ.

Материалы и методы. Обследовано 50 больных ХОБЛ 1–3 стадии без сопутствующих заболеваний (32 мужчины и 18 женщин), средний возраст которых составил $49,8 \pm 1,0$ года. В группу контроля вошли 30 здоровых человек (19 мужчин и 11 женщин) в возрасте $50,1 \pm 1,2$ года. Определение показателей упруго-эластичных свойств лёгочной артерии проводили методом эхокардиографии. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы «Statistica® 6.0 for Windows» (StatSoft Inc.) с применением параметрических и непараметрических методов.

Результаты. У больных ХОБЛ наблюдались существенные нарушения упруго-эластичных свойств лёгочной артерии в виде уменьшения индекса пульсации, податливости, растяжимости (до $39,2 \pm 1,6\%$, $6,4 \pm 0,4$ мм²/мм рт. ст. и $1,7 \pm 0,10\%$ /мм рт. ст. против $51,4 \pm 1,9\%$, $11,1 \pm 0,5$ мм²/мм рт. ст. и $3,30 \pm 0,12\%$ /мм рт. ст. у здоровых людей соответственно, $p < 0,05$) и увеличение эластичного модуля и индекса жёсткости (до $65,7 \pm 3,7$ мм рт. ст. и $2,91 \pm 0,17$ против $31,6 \pm 1,2$ мм рт.ст. и $2,05 \pm 0,08$ у здоровых людей соответственно, $p < 0,05$). Анализ упруго-эластичных свойств ЛА в зависимости от стадии ХОБЛ показал увеличение подобных изменений наряду с прогрессированием бронхообструктивных нарушений, при этом более значимо в группах ХОБЛ 2 степени и ХОБЛ 3 степени. По данным корреляционного анализа выявлены тесные связи между показателями упруго-эластичных свойств лёгочной артерии и величинами артериального давления в лёгочной артерии, наиболее существенные со стороны показателей систолического и пульсового давления.

Выводы. Течение ХОБЛ сопровождается нарушениями упруго-эластичных свойств лёгочной артерии в виде уменьшения пульсативности, податливости, растяжимости и увеличения жёсткости, степень которых связана с величинами бронхообструктивных нарушений и выраженностью лёгочной гипертензии.

Запорожский
медицинский
журнал. – 2017. –
Т. 19, № 1(100). –
С. 26–29

Today chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the common diseases and observed in 9–10% adult in many countries, including Ukraine [1]. COPD characterized by progressive, complicated clinical course and is the fourth leading cause in mortality. The main pathogenic factors of adverse course in COPD are airflow limitation, and pulmonary vascular changes. Functional decline is often associated with vascular remodeling and reduction of the pulmonary vascular bed leading to pulmonary hypertension and pulmonary heart progression with heart failure [2,3].

In the last decade, the elastic properties of the pulmonary artery (PA) and their impact on the course of COPD attracted the attention of researchers. Obvious information about PA stiffness associated with the severity of COPD [4], obstructive respiratory disorders and pulmonary hypertension [5]. It is proved, that the violation of elastic properties of PA adversely affects the structural and functional condition of pulmonary vessels and leads to right ventricular overload [6]. Furthermore, Bhatt SP. et al. observed prognostic changes of PA pulsatility in COPD significantly associated with pulmonary hypertension and adversely clinical course [7]. So, the study of PA elastic properties in COPD remains relevant for both scientific and practical medicine.

Aim of the study

To evaluate the elastic properties of the pulmonary artery and pathogenetic mechanisms of disorders in patients with COPD.

Materials and Methods

Participants were 50 patients with COPD stages 1–3 without comorbidities (32 men and 18 women, average age was $49,8 \pm 1,0$ years). Control group included 30 healthy people (19 men and 11 women, aged $50,1 \pm 1,2$ year).

PA elastic properties were researched by ultrasound method [4] and calculated following indexes: pulsatility (Puls, %), compliance (Comp, mm²/mm Hg), distensibility (Dist, %/mm Hg), elasticity module (EM, mm Hg) and stiffness index B (SI-B). Mean pulmonary arterial pressure (PAP) (mPAP, mm Hg) was calculated by Kitabatake equation, systolic PAP (sPAP, mm Hg) was calculated by tricuspid regurgitation, diastolic PAP (dPAP, mm Hg) and pulse PAP

(pPAP, mm Hg) counted as derived from mPAP and sPAP. Forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) was measured by spirometry after inhalation bronchodilator tests.

Data were analyzed using “Statistica” (v. 6.0, StatSoft Inc, USA). Comparison of variables between groups was established using independent samples t-test or Mann-Whitney U test (for data with normal or abnormal distribution, respectively). Pearson correlation was used for variable pairs with linear distribution. Statistical significance among variables was considered a two-tailed p value of less than 0.05.

The results and discussion

Study data showed that PAP and PA elastic properties between subjects with COPD and control group were materially differing (Table 1). So, all PAP indexes were significantly higher in CORD ($p < 0,05$). Simultaneously, EM and IS-B were increased significantly to $65,7 \pm 3,7$ mm Hg and $2,91 \pm 0,17$ in group with COPD versus $31,6 \pm 1,2$ mm Hg and $2,05 \pm 0,08$ in control group, respectively ($p < 0,05$). Conversely, Puls, Comp and Dist were decreased significantly to $39,23 \pm 1,6\%$, $6,4 \pm 0,4$ mm²/mm Hg and $1,71 \pm 0,10\%$ /mm Hg in CORD versus $51,4 \pm 1,9\%$, $11,1 \pm 0,5$ mm²/mm Hg and $3,30 \pm 0,12\%$ /mm Hg in control group, respectively ($p < 0,05$).

Analysis in groups divided by severity of COPD (Table 2) was showed FEV₁ naturally decreased in groups with COPD stage-1, COPD stage-2 and COPD stage-3 to $88,3 \pm 2,1\%$, $60,4 \pm 1,6\%$ and $39,7 \pm 1,9\%$, respectively,

Table 1. PAP and PA elastic properties in the examined groups (M ± m)

Indexes	Control group n=30	COPD n=50
sPAP, mm Hg	$24,4 \pm 0,7$	$39,1 \pm 0,9^*$
mPAP, mm Hg	$13,7 \pm 0,3$	$22,7 \pm 0,9^*$
dPAP, mm Hg	$8,2 \pm 0,3$	$14,5 \pm 0,5^*$
pPAP, mm Hg	$16,1 \pm 0,8$	$24,6 \pm 1,0^*$
Puls, %	$51,4 \pm 1,9$	$39,23 \pm 1,6^*$
Comp, mm ² /mm Hg	$11,1 \pm 0,5$	$6,4 \pm 0,4^*$
Dist, %/mm Hg	$3,30 \pm 0,12$	$1,71 \pm 0,10^*$
EM, mm Hg	$31,6 \pm 1,2$	$65,7 \pm 3,7^*$
IS-B	$2,05 \pm 0,08$	$2,91 \pm 0,17^*$

*: likely differences between comparison group ($p < 0,05$).

Table 2. PAP and PA elastic properties distributed by the severity of COPD

Indexes	Control, n=30	COPD stage-1, n=12	COPD stage-2, n=20	COPD stage-3, n=18
FEV ₁ , %	98.8±1.2	88.3±2.1*	60.4±1.6**	39.7±1.9**
sPAP, mm Hg	24.1 (22.98;25.6)	26.1 (24.4;27.9)	37.8 (35.3;40.9)**	47.1(41.4;53.6)**
mPAP, mm Hg	13.8 (13;14.7)	15.2 (14.6;16.8)	23.1 (21.7;25.6)**	25.3(22.9;28.3)**
dPAP, mm Hg	8.2 (7.1;9.6)	8.8 (6.9;9.80)	15.1 (13.7;17.9)**	17.2 (15.2;20.8)**
pPAP, mm Hg	15.3 (13.4;17.7)	18 (16.7;20.3)	27.5 (25.3;28.8)**	30.1 (28.6;33.4)**
Puls, %	49.8 (45.5;55.3)	46.5 (42.7;50.3)	39.9 (35.4;44.5)**	35.5 (31.6;40.1)**
Comp, mm ² /mm Hg	10.8 (9.5;12.3)	8.7 (7.9;9.7)	6.44 (5.7;7.4)**	4.99 (3.9;5.5)**
Dist, %/mm Hg	3.2 (2.6;3.7)	2.8 (2.3;3.2)	1.7 (1.4;1.9)**	1.2 (0.9;1.4)**
EM, mm Hg	31.7 (27.5;36)	45.0 (39.7;51.2)	58.6 (51.1;66.8)**	80.2 (69.2;98.3)**
IS-B	2.1 (1.7;2.5)	2.2 (1.8;2.5)	2.3 (1.9;2.4)**	3.3 (2.3;3.4)**

*: likely differences compared with the control group ($p < 0.05$); *: likely differences compared with COPD stage-1 ($p < 0.05$); *: likely differences compared with COPD stage-2 ($p < 0.05$).

Table 3. Correlation between indexes of PA elastic properties, blood pressure and FEV₁ (Pearson r, P value)

Indexes	Puls	Comp	Dist	EM	IS-B
FEV ₁	+0.43 (0.03)*	+0.40 (0.05)*	+0.40 (0.05)*	-0.40 (0.05)*	-0.41 (0.05)*
sPAP	-0.56 (0.001)*	-0.42 (0.03)*	-0.55 (0.001)*	+0.52 (0.01)*	+0.50 (0.01)*
mPAP	-0.51 (0.03)*	-0.41 (0.03)*	-0.44 (0.02)*	+0.47 (0.02)*	+0.42 (0.03)*
dPAP	-0.40 (0.04)*	-0.38 (0.06)	-0.41 (0.03)*	+0.42 (0.03)*	+0.37 (0.07)
pPAP	-0.55 (0.001)*	-0.43 (0.03)*	-0.51 (0.01)*	+0.53 (0.001)*	+0.50 (0.01)*

*: $p < 0.05$.

versus $98.8 \pm 1.2\%$ in control group ($p < 0.05$). In its turn, PAP and PA elastic properties was not different significantly between subjects with COPD stage-1 and control group. However, several significant differences in PAP and PA elastic properties between subjects with COPD stage-2, COPD stage-3 and control group were found ($p < 0.05$). Thus, EM and IS-B in groups with COPD stage-2, COPD stage-3 were increased to 58.6 (51.1; 66.8) mm Hg, 2.3 (1.9; 2.4) and 80.2 (69.2; 98.3) mm Hg, 3.3 (2.3; 3.4) versus 31.7 (27.5; 36.0) mm Hg and 2.1 (1.7; 2.5) in control group, respectively ($p < 0.05$). Conversely, Puls, Comp and Dist were decreased to 39.9 (35.4; 44.5)%, 6.44 (5.7; 7.4) mm²/mm Hg, 1.7 (1.4; 1.9) %/mm Hg and 35.5 (31.6; 40.1)%, 4.99 (3.9; 5.5) mm²/mm Hg, 1.2 (0.9; 1.4) %/mm Hg versus 49.8 (45.5; 55.3)%, 10.8 (9.5; 12.3) mm²/mm Hg and 3.2 (2.6; 3.7) %/mm Hg in control group, respectively ($p < 0.05$).

Pearson correlation analysis was used to identify factors linearly correlated to indexes of PA elastic properties (Table 3). Thus, FEV₁ was inversely related to EM ($r = -0.49$; $p = 0.02$), IS-B ($r = -0.49$; $p = 0.02$) and directly related to Puls ($r = +0.43$; $p = 0.03$), Comp ($r = +0.40$; $p = 0.05$), Dist ($r = +0.40$; $p = 0.05$). Conversely, all PAP indexes were inversely related to Puls, Comp and Dist, but directly related to EM and IS-B. Most significant relationships were founded between sPAP, pPAP and Puls ($r = -0.56$; $p = 0.001$; $r = -0.55$; $p = 0.001$, respectively), Dist ($r = -0.55$; $p = 0.001$; $r = -0.51$; $p = 0.01$, respectively). dPAP had least related to indexes of PA elastic properties.

Our received data coincide with previous studies [8] which had demonstrated that PA stiffness and distensibility were worsened in COPD patients and correlated with decreased functional capacity. It should be noted, that the most significant PA elastic properties changes we are observed in the later stages of COPD. In addition, the PA elastic properties were correlated well with the presence of pulmonary hypertension. Relationship between PA elastic properties and sPAP, pPAP suggests PA stiffness as a promising biomarker for early detection of pulmonary vascular disease, and, may be, to play a role in right ventricular failure in COPD. Similar relationships marked by Thenappan T. et al. [9] as early change in the disease process even when pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance are normal.

Thus, present studies demonstrated violation of PA elastic properties in COPD with increased stiffness, thus reduce pulsatility, compliance and elasticity of vascular wall. Detected changes of PA elastic properties were associated with disease progression, airflow limitation and pulmonary hypertension, most significantly in COPD stage-3. More significant relationships between PA elastic properties violations and systolic, pulse pulmonary arterial pressure were founded.

Conclusion

1. Violation of pulmonary artery elastic properties in COPD characterized by increasing stiffness and thus reduce pulsatility, compliance and elasticity of vascular wall.

2. Changes of PA elastic properties in COPD is associated with disease progression, airflow limitation and pulmonary hypertension, most significantly in COPD stages-3.

3. Systolic and pulse pulmonary arterial pressure had most significant relationships with violations of PA elastic properties.

References

- [1] Feshchenko, Yu. I., Yashyna, L. O., Dziublyk, O. Ya., et al. (2013) Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen: etiologiya, patogeneza, klasyfikatsiya, diahnostyka, terapiya (proekt natsionalnoi uhody) [Chronic obstructive pulmonary disease: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, therapy (draft national agreement)]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, 3, 7–12. [in Ukrainian].
- [2] Barberà, J. A. (2013) Mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease-associated pulmonary hypertension. *Pulm. Circ.*, 3, 160–164. doi: 10.4103/2045-8932.109949.
- [3] Voelkel, N. F., Gomez-Arroyo, J., & Mizuno, S. (2011) COPD/emphysema: the vascular story. *Pulm. Circ.*, 1, 320–326. doi: 10.4103/2045-8932.87295.
- [4] Weir-McCall, J. R., Struthers, A. D., Lipworth, B. J., & Houston, J. G. (2015) The role of pulmonary arterial stiffness in COPD. *Respir Med*, 109(11), 1381–1390. doi: 10.1016/j.rmed.2015.06.005.
- [5] Minai, O. A., Chaouat, A., & Adnot, S. (2010) Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*, 137, 39S–51S. doi: 10.1378/chest.10-0087.
- [6] Hilde, J. M., Skjorten, I., Grøtta, O. J., Hansteen, V., Melsom, M. N., Hisdal, J., et al. (2013) Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62, 1103–1111. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.091.
- [7] Bhatt, S. P., Cole, A. G., Wells, J. M., Nath, H., Watts, J. R., Cockcroft, J. R., & Dransfield, M. T. (2014) Determinants of arterial stiffness in COPD. *BMC Pulmonary Medicine*, 14, 103–110. doi: 10.1186/1471-2466-14-1.
- [8] Ertan, C., Tarakci, N., Ozeke, O., & Demir, A. D. (2013) Pulmonary artery distensibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Echocardiography*, 30(8), 940–944. doi: 10.1111/echo.12170.
- [9] Thenappan, T., Prins, K. W., Pritzker, M. R., Scandurra, J., Volmers, K., & Weir, E. K. (2016) The Critical Role of Pulmonary Arterial Compliance in Pulmonary Hypertension. *Ann. Am. Thorac. Soc*, 13(2), 276–284. doi: 10.1513/AnnalsATS.201509-599FR.

Information about authors:

Dotsenko S. Ya., MD, PhD, Professor, Department of Internal Disease 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Yatsenko O. V., MD, Postgraduate Student of the department Internal Disease 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Доценко С. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Яценко О. В., аспірант каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Доценко С. Я., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Яценко О. В., аспирант каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 19.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 28.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 11.01.2017

Зміна гемодинамічних параметрів і функції ендотелію черевної аорти в експерименті з тривалої ваготонії

С. В. Гаврелюк

Національний університет фізичного виховання та спорту України, м. Київ

Ключові слова:

черевний відділ аорти, гемодинаміка, підлітковий вік.

Запорізький медичний журнал.

– 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 30–34

DOI:

10.14739/2310-1210.2017.1.91623

E-mail:

doctsvit@gmail.com

Мета роботи – оцінювання реакції гемодинамічних показників і змін функції ендотелію при моделюванні тривалої ваготонії.

Матеріали та методи. Дослідження виконали на 10 стодобових щурах, яким здійснили ультразвукове сканування протягом десятидобового терміну дії експериментальної ваготонії, змодельованої введенням антихолінестеразного препарату зворотної дії піридостигміну броміду. Критерієм оцінювання типу адаптивної реакції організму, що формується, слугували зміни показників білої крові.

Під час ультразвукового дослідження здійснили кількісне оцінювання внутрішньопросвітнього діаметра судини, товщини комплексу інтима-медіа, ендотеліязалежної та ендотелієнезалежної дилатації. Вивчали кількісні характеристики кровотоку: частоту серцевих скорочень, пікову систолічну швидкість кровотоку, максимальну кінцеву діастолічну швидкість кровотоку, індекс резистентності та систолодіастолічне відношення, а також розрахункову середню швидкість кровотоку.

Результати. Встановили, що на тлі моделі ваготонії в організмі стодобових лабораторних щурів розвивається стрес-реакція. За результатами варіаційного аналізу показників гемодинаміки виявлені деякі особливості перебудови реакції судинної стінки залежно від стадії стресу. При цьому стадія резистентності стресу характеризується порушенням пружно-еластичних властивостей стінки черевної аорти зі збереженням функції ендотелію та компенсаторних можливостей організму, що включалися в механізми нормалізації гемодинаміки. Своєю чергою, стадія виснаження стресу характеризувалась розвитком ендотеліальної дисфункції, втратою судинною стінкою пружно-еластичних властивостей і здатності до компенсації патологічних змін, що розвиваються.

Висновки. Результати досліджень свідчать, що при тривалій ваготонії у здорових особин пубертатного віку тривало зберігаються компенсаторні можливості серцево-судинної системи організму, в тому числі характеристики ендотелію черевної аорти, які включаються в механізми нормалізації гемодинаміки. Виснаження компенсаторних механізмів збігається з розвитком ендотеліальної дисфункції та порушеннями гемодинаміки, що частково піддаються спрямованій фармакологічній корекції.

Ключевые слова:

брюшной отдел аорты, гемодинамика, подростковый возраст.

Запорожский медицинский журнал.

– 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 30–34

Изменение гемодинамических параметров и функции эндотелия брюшной аорты в эксперименте с длительной ваготонией

С. В. Гаврелюк

Цель работы – оценка реакции гемодинамических показателей и изменений функции эндотелия при моделировании длительной ваготонии.

Материалы и методы. Исследование было проведено на 10 стодневных крысах, которым проводили ультразвуковое сканирование на протяжении десятидневного срока воздействия экспериментальной ваготонии, смоделированной введением антихолинэстеразного препарата обратимого действия пиридостигмина бромид. Критерием оценки типа формирующейся адаптивной реакции организма служили изменения показателей белой крови.

В ходе ультразвукового исследования проводили количественную оценку внутрисосудистого диаметра сосуда, толщины комплекса интима-медиа, эндотелиязависимой и эндотелийнезависимой дилатации. Изучали количественные характеристики кровотока: частоту сердечных сокращений, пиковую систолическую скорость кровотока, максимальную конечную диастолическую скорость кровотока, индекс резистентности и систолодиастолическое отношение, а также расчётную среднюю скорость кровотока.

Результаты. Установлено, что на фоне модели ваготонии в организме стодневных лабораторных крыс развивается стресс-реакция. По результатам вариационного анализа показателей гемодинамики выявлены некоторые особенности перестройки реакции сосудистой стенки в зависимости от стадии стресса. При этом стадия резистентности стресса характеризуется нарушением упруго-эластичных свойств стенки брюшной аорты с сохранением функции эндотелия и компенсаторных возможностей организма, которые включались в механизмы нормализации гемодинамики. В свою очередь, стадия истощения стресса характеризовалась развитием эндотелиальной дисфункции, потерей сосудистой стенкой упруго-эластических свойств и способности к компенсации развивающихся патологических изменений.

Выводы. Результаты исследований свидетельствуют о том, что при длительной ваготонии у здоровых особей пубертатного возраста длительно сохраняются компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы организма, в том числе характеристики эндотелия брюшной аорты, которые включаются в механизмы нормализации гемодинамики. Истощение компенсаторных механизмов совпадает с развитием эндотелиальной дисфункции и нарушениями гемодинамики, частично поддающимися направленной фармакологической коррекции.

Changes in hemodynamic parameters and abdominal aortic endothelial function in the experiment with prolonged vagotonia

S. V. Gavreliuk

The aim of this study was to estimate the hemodynamic reaction and endothelial function on the model of long-term vagotonia.

Materials and methods. The studies were performed on ten 100 day old rats, who were examined by ultrasound scan during ten-day period of vagotonia exposure that simulated the injection of anticholinesterase drug of reversible action pyridostigmine bromide. The criteria for assessing the type of emerging adaptive response of body changes were indicators of white blood cells. Intraluminal diameter of the vessel, the thickness of the intima – media, endothelium-dependent and endothelium-independent dilation were assessed with ultrasound. In addition, the quantitative characteristics of blood flow: heart rate, peak systolic velocity, end diastolic velocity, resistive index and peak-systolic – frequency/end-diastolic frequency (S/D) ratio were measured. FAQ blood flow rate was calculated according to the formula.

Results. It was found that on the background of the vagotonia model stress reaction developed in the body of laboratory 100 day old rats. As a result of analysis of variance hemodynamic some features of the restructuring of the reaction vessel wall were revealed, depending on the stage of stress. Thus, stress resistance phase different by violation elastic properties of the wall of the abdominal aorta preserving endothelial function and compensatory capacity of the organism, which included mechanisms to normalize hemodynamics. A stress exhaustion stage was characterized by development of endothelial dysfunction, loss of vascular wall elastic properties and the ability to compensate developing lesions.

Conclusions. Studies suggested that in the prolonged vagotonia in healthy individuals puberty long remain compensatory possibilities of cardiovascular system of the body, including the abdominal aorta endothelial, which are included in the normalization of hemodynamic mechanisms. Depletion of compensatory mechanisms coincides with the development of endothelial dysfunction and impaired hemodynamics, partially amenable to targeted pharmacological correction.

Key words:

abdominal aorta, hemodynamics, adolescent.

Zaporozhye medical journal
2017; 19 (1),
30–34

Стійкість організму до стресових впливів і збереження сталості внутрішнього середовища багато в чому залежать від стану регуляторних механізмів вегетативної нервової системи (ВНС), взаємодії симпатичного та парасимпатичного її відділів [1]. Удосконалення функції ВНС відбувається в підлітковому віці, що на тлі активної гормональної перебудови нерідко призводить до розвитку вегетативної дисфункції, яка виявляється підвищеною активністю симпатичного або парасимпатичного відділів ВНС [2]. Оскільки ключовою ефекторною системою, що реалізує адаптацію організму до факторів зовнішнього і внутрішнього середовища, слугує система кровообігу, а однією з основних пристосувальних реакцій цієї системи є зміна тону центрального та периферійного судинного русла, дисфункція ВНС може призвести до парадоксальних судинорухових реакцій у відповідь на різні зовнішні подразники [3]. З огляду на те, що субстратом для здійснення локальних впливів є судинна стінка (передусім інтима та медіа), тривалі зміни нейрогенного тону можуть призводити до патологічних змін у ній із подальшим порушенням локальних реакцій [4].

Однак питання впливу вегетативного дисбалансу на функцію ендотелію все ще залишається недостатньо вивченим, а дані щодо характеристик змін гемодинаміки та функції ендотелію при порушеннях вегетативної регуляції нечисленні, що і визначає актуальність роботи.

Мета роботи

Оцінювання реакції гемодинамічних показників і змін функції ендотелію при моделюванні тривалої ваготонії.

Матеріали і методи дослідження

Як модель вегетативної дисфункції обрана хронічна фармакологічна ваготонія, що імітувалась введенням антихо-

лінестеразного препарату зворотної дії – піридостигміну броміду – у 20-стодобових самців лабораторних щурів лінії Вістар масою 180–200 г, оскільки цей вік тварин можна екстраполювати на пубертатний період людини [5]. Тварини утримувались у звичайних умовах віварію на стандартному раціоні по 10 особин у клітці при природному освітленні та вільному доступі до води та їжі.

Щури були поділені на 2 групи по 10 у кожній: контрольна (I) – інтактні тварини; основна (II) – тварини, яким щодня з питною водою *per os* вводили свіжоприготований розчин піридостигміну броміду з розрахунку 0,15 мг·кг⁻¹ маси тварини на добу, що відповідало мінімальній рекомендованій для людини терапевтичній дозі. Тривалість експерименту – 10 діб, після чого тварин виводили з експерименту шляхом декапітації у стані наркозу (каліпсол із розрахунку 16 мг·кг⁻¹ маси тварини внутрішньочеревинно).

Критерієм оцінювання типу адаптивної реакції організму, що формується, служили зміни показників білої крові [6] з підрахунком загальної кількості лейкоцитів (ЗКЛ) і лейкоцитарної формули у відносному (відсотковому) вираженні, а також співвідношення лімфоцитів і сегментоядерних нейтрофілів (Л/СН).

Перед початком, на п'ятий і десятий день експерименту здійснювали ультразвукове дослідження (УЗД) черевного відділу аорти, використовуючи стаціонарний сканер «Харіо» (Toshiba, Японія) з широкосмуговим лінійним датчиком із робочою апертурою 40 мм і частотою 5–12 МГц [7]. У В-режимі виконали кількісне оцінювання внутрішньопросвітлого діаметра судини (D), товщину комплексу інтима-медіа (KIM), ендотелійзалежну (ЕЗД) та ендотелійнезалежну (ЕНЗД) дилатацію. У режимі імпульснохвильової доплерографії (PW-режим) здійснювали дослідження кількісних характеристик кровотоку: пікову систолічну швидкість кровотоку (Vps), максимальну кінцеву діастолічну швидкість кровотоку (Ved), індекс резистентності (RI) та систолодіастолічне відношення (S/D). За допомогою кардіомодуля оцінювали частоту серцевих скорочень (ЧСС). Середню швидкість кровотоку

(Vm) розраховували за формулою:

$$V_m = \frac{V_{ps} + 2V_{ed}}{3},$$

де: V_m – середня швидкість кровотоку, $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$; V_{ps} – пікова систолічна швидкість кровотоку, $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$; V_{ed} – максимальна кінцева діастолічна швидкість кровотоку, $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$.

Зміни діаметра судини оцінювали у відсотковому відношенні до вихідної величини. Коефіцієнт дилатації (KD) черевної аорти розраховували за формулою:

$$KD = \frac{(D_1 - D_0)}{D_0} \times 100\%,$$

де: D_1 – діаметр черевної аорти після введення медіатора дилатації, мм; D_0 – вихідний діаметр черевної аорти, мм.

ЕЗД та ЕНЗД оцінювали як зміну діаметра черевної аорти після болюсного введення в стегнову вену медіаторів дилатації: ацетилхоліну хлориду (з розрахунку $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ маси тварини) і нітрогліцерину (з розрахунку $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ маси тварини) відповідно.

Усі маніпуляції під час постановки експерименту здійснювали відповідно до біоетичних принципів, котрі викладені в Європейській конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що ухвалені V Національним конгресом із біоетики (Київ, 2013).

Отримані цифрові дані опрацьовували методами варіаційної статистики за допомогою ліцензійного комп'ютерного пакета програм Microsoft Excel 2007 і ліцензійної програми GraphPad InStat (США). Визначали середню арифметичну вибірку (M), стандартну помилку середньої арифметичної ($\pm m$); вірогідність відмінностей (P) між вибірками оцінювали з використанням критерію Стюдента, оскільки за критерієм Шапіро–Уїлка дані відповідали нормальному закону розподілу.

Результати та їх обговорення

Визначення досліджуваних показників показало, що до початку експерименту у тварин обох груп не відзначалося вірогідної різниці (табл. 1). Результати досліджень лей-

коцитарного профілю показали, що у тварин у відповідь на тривалу ваготонію формувалась стійка стресорна реакція. За нашим припущенням, перша стадія стресу – стадія тривоги – була невираженою та швидкоплинною, що не дало можливості її виявити в цьому експерименті. Починаючи з третьої доби моделювання ваготонії у тварин основної групи змінювались показники білої крові, котрі характерні для другої стадії стресу – стадії резистентності [6]. Так, виявили вірогідне підвищення загального числа лейкоцитів до $5,6 \pm 0,3 \text{ тис} \cdot \text{мкл}^{-1}$ і сегментоядерних нейтрофілів до $36,0 \pm 1,8\%$, зниження паличкоядерних нейтрофілів до $1,65 \pm 0,2\%$, еозинофілів до $1,3 \pm 0,3\%$ і тенденція до зниження вмісту лімфоцитів до $58,8 \pm 1,8\%$. Співвідношення Л/СН перебувало в межах $1,6 \pm 0,1$. Такий стан лейкограми зберігався до восьмої доби дослідження. Починаючи з дев'ятої доби та до завершення експерименту, відзначалося зростання вираженості лейкопенії (до $3,0 \pm 0,2 \text{ тис} \cdot \text{мкл}^{-1}$) із нейтрофілопенією до $20,7 \pm 1,9\%$ та еозинофілопенією – до $0,8 \pm 0,2\%$, а співвідношення Л/СН до десятої доби збільшилося до $3,7 \pm 0,5$. Такі зміни лейкограми, згідно з даними наукової літератури, характеризували розвиток третьої стадії стресу – стадії виснаження [6].

На п'яту добу експерименту результати УЗД черевної відділу аорти у тварин основної групи порівняно з контрольною групою та вихідними даними виявили вірогідне зниження індексів, що характеризують рівень периферичного опору та швидкісних показників кровотоку на тлі збереження внутрішньопросвітної діаметра аорти, товщини і структури комплексу інтима-медіа (табл. 2).

Оцінювання ЕЗД черевної аорти на п'яту добу експерименту виявила тенденцію до зменшення дилатації цієї судини в основній групі тварин, але KD був у межах норми ($>10\%$), що вказувало на збереження ендотеліальної функції. Швидкісні показники гемодинаміки в основній групі тварин були вірогідно нижчими щодо даних групи контролю та вихідних даних. Водночас індекси, що характеризують периферичний опір у судині у тварин II групи, мали тенденцію до збільшення, а у тварин I групи вірогідно знижувалися. Результати характеризували зміни пружно-еластичних властивостей стінки судини, що опосередковано може вказувати на розвиток процесу ремоделювання судини (табл. 2).

Таблиця 1. Показники гемодинаміки в черевній аорті щурів до початку експерименту при ендотелійзалежній та ендотелійнезалежній дилатації (ультразвукове дослідження)

Показник, одиниці вимірювання	Досліджувана група			основна		
	контрольна	ЕЗД	ЕНЗД	вихідні	ЕЗД	ЕНЗД
D (мм)	$1,48 \pm 0,1$	$1,82 \pm 0,1^{**}$	$1,82 \pm 0,1^{**}$	$1,53 \pm 0,05$	$1,85 \pm 0,08^{**}$	$1,85 \pm 0,05^{**}$
KIM (мм)	$0,27 \pm 0,05$	–	–	$0,27 \pm 0,05$	–	–
ЧСС (уд./хв)	$322,2 \pm 18,7$	$255,8 \pm 21,6^{**}$	$484,4 \pm 43,6^{**}$	$340,7 \pm 9,6$	$276,7 \pm 18,7^{**}$	$521,3 \pm 30,8^{**}$
Vps ($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)	$167,1 \pm 5,1$	$136,3 \pm 3,5^{**}$	$94,2 \pm 1,5^{**}$	$154,2 \pm 4,1$	$134,1 \pm 3,2^{**}$	$92,6 \pm 2,2^{**}$
Ved ($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)	$10,9 \pm 0,7$	$22,8 \pm 1,3^{**}$	$13,0 \pm 0,7^{**}$	$10,7 \pm 0,6$	$22,5 \pm 1,2^{**}$	$12,1 \pm 0,9^{**}$
Vm ($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)	$62,5 \pm 4,8$	$58,7 \pm 2,9$	$38,9 \pm 1,9^{**}$	$57,2 \pm 3,6$	$60,3 \pm 2,3$	$39,8 \pm 2,2^{**}$
RI	$0,94 \pm 0,01$	$0,83 \pm 0,01^{**}$	$0,86 \pm 0,01^{**}$	$0,93 \pm 0,01$	$0,83 \pm 0,01$	$0,83 \pm 0,01$
S/D	$15,4 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,4^{**}$	$8,0 \pm 2,1^{**}$	$14,6 \pm 0,8$	$6,0 \pm 0,4^{**}$	$7,7 \pm 1,1^{**}$
KD (%)	–	$21,3 \pm 4,8$	$22,5 \pm 4,4$	–	$20,8 \pm 2,1$	$22,3 \pm 3,7$

ЕЗД: ендотелійзалежна дилатація; ЕНЗД: ендотелійнезалежна дилатація; D: внутрішньопросвітний діаметр черевної відділу аорти; KIM: комплекс інтима-медіа; Vps: пікова систолічна швидкість кровотоку; Ved: максимальна кінцева діастолічна швидкість кровотоку; Vm: середня швидкість кровотоку; RI: індекс резистентності; S/D: систолічно-діастолічне співвідношення; *: вірогідно ($p < 0,05$) порівняно з даними в контрольній групі; **: вірогідно ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними.

Таблиця 2. Показники гемодинаміки в черевній аорті щурів на п'яту добу ваготонії при ендотеліязалежній та ендотелінезалежній дилатації (ультразвукове дослідження)

Показник, одиниці вимірювання	Досліджувана група					
	контрольна			основна		
	вихідні	ЕЗД	ЕНЗД	вихідні	ЕЗД	ЕНЗД
D (мм)	1,5±0,08	1,85±0,08**	1,87±0,05**	1,4±0,04	1,7±0,05**	1,7±0,07**
KIM (мм)	0,28±0,04	–	–	0,28±0,04	–	–
ЧСС (уд./хв)	333,0±13,1	267,5±14,1**	515,5±28,7**	321,7±12,6	268,3±19,8**	473,5±21,5**
Vps (см×с ⁻¹)	158,7±2,3	135,8±2,2**	92,4±2,7**	109,6±4,9*	89,5±3,4**	77,5±5,4**
Ved (см×с ⁻¹)	12,6±0,7	22,9±1,8**	12,3±1,2	18,2±2,1*	11,6±1,0**	11,6±1,3**
Vm (см×с ⁻¹)	60,2±3,8	59,5±2,6	39,5±1,3**	48,7±2,7*	37,6±1,2**	33,6±1,7**
RI	0,93±0,01	0,84±0,01**	0,86±0,01**	0,84±0,02*	0,87±0,01	0,85±0,01
S/D	14,5±0,8	6,2±0,4**	7,4±0,7**	6,1±0,6*	7,8±0,8	6,8±0,9
KD (%)	–	23,7±4,6	22,5±4,4	–	17,3±4,0	19,3±2,7

ЕЗД: ендотеліязалежна дилатація; **ЕНЗД:** ендотелінезалежна дилатація; **D:** внутрішньопросвітний діаметр черевного відділу аорти; **KIM:** комплекс інтима-медіа; **Vps:** пікова систолічна швидкість кровотоку; **Ved:** максимальна кінцева діастолічна швидкість кровотоку; **Vm:** середня швидкість кровотоку; **RI:** індекс резистентності; **S/D:** систолодіастолічне співвідношення; *: вірогідно ($p < 0,05$) порівняно з даними в контрольній групі; **: вірогідно ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними.

Таблиця 3. Показники гемодинаміки в черевній аорті щурів на десяту добу ваготонії при ендотеліязалежній та ендотелінезалежній дилатації (ультразвукове дослідження)

Показник, одиниці вимірювання	Досліджувана група					
	контрольна			основна		
	вихідні	ЕЗД	ЕНЗД	вихідні	ЕЗД	ЕНЗД
D (мм)	1,46 ± 0,09	1,83 ± 0,08**	1,85 ± 0,05**	1,2 ± 0,08*	1,3 ± 0,08*	1,5 ± 0,08***
KIM (мм)	0,28 ± 0,04	–	–	0,32 ± 0,04	–	–
ЧСС (уд./хв)	337,8 ± 12,6	276,5 ± 11,6**	519,8 ± 39,4**	293,8 ± 14,9*	390,3 ± 16,5***	451,5 ± 21,3**
Vps (см×с ⁻¹)	157,8 ± 4,9	134,9 ± 8,4**	91,4 ± 9,8**	57,3 ± 2,3*	104,0 ± 7,8**	83,4 ± 4,1**
Ved (см×с ⁻¹)	10,9 ± 0,6	23,5 ± 1,4**	13,9 ± 1,2**	10,1 ± 0,9	9,8 ± 1,8*	5,5 ± 1,3**
Vm (см×с ⁻¹)	59,6 ± 2,7	60,4 ± 3,2	38,0 ± 1,9**	25,8 ± 1,8*	41,2 ± 1,5**	31,5 ± 2,3**
RI	0,93 ± 0,01	0,84 ± 0,01**	0,87 ± 0,01**	0,82 ± 0,01*	0,9 ± 0,02**	0,91 ± 0,02**
S/D	15,0 ± 0,7	6,4 ± 0,8**	7,8 ± 0,5**	5,8 ± 0,7*	10,6 ± 1,1**	15,2 ± 1,2**
KD (%)	–	19,7 ± 0,5	21,3 ± 5,3	–	9,3 ± 3,1*	25,3 ± 2,7

ЕЗД: ендотеліязалежна дилатація; **ЕНЗД:** ендотелінезалежна дилатація; **D:** внутрішньопросвітний діаметр черевного відділу аорти; **KIM:** комплекс інтима-медіа; **Vps:** пікова систолічна швидкість кровотоку; **Ved:** максимальна кінцева діастолічна швидкість кровотоку; **Vm:** середня швидкість кровотоку; **RI:** індекс резистентності; **S/D:** систолодіастолічне співвідношення; *: вірогідно ($p < 0,05$) порівняно з даними в контрольній групі; **: вірогідно ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними.

Результати дослідження ЕНЗД черевної аорти на п'яту добу експерименту показали: в основній групі тварин порівняно з даними групи контролю вірогідні відмінності мав тільки показник Vps (був знижений), що у сукупності характеризує високі компенсаторні можливості судинної стінки на цій стадії розвитку змін (табл. 2).

Вихідні результати УЗД черевного відділу аорти на десяту добу експерименту в основній групі тварин порівняно з даними групи контролю виявили вірогідне зменшення внутрішньопросвітної діаметра судини, порушення структури та тенденцію до потовщення комплексу інтима-медіа. Крім того, відзначалась брадикардія, чимале зниження Vps і Vm індексів, що характеризують периферичний опір у судині (табл. 3).

Дані таблиці 3 свідчать, що при оцінюванні параметрів ЕЗД в основній групі тварин виявлена незначна дилатація черевної аорти ($KD < 10\%$), водночас як у тварин контрольної групи, як і раніше, дилатація судини зберігалась у межах норми ($KD > 10\%$). Крім того, у тварин основної групи відзначалось збільшення RI та S/D, у той час як у контрольній групі ці індекси вірогідно знижувалися. Результати, що одержали, вказують на дисфункцію ендотелію та формування жорсткості стінки черевної аорти в результаті ремоделювання судини за констриктивним типом.

Оцінювання параметрів ЕНЗД черевної аорти виявило ознаки дилатації досліджуваної судини у тварин обох

груп, але в щурів II групи значення внутрішньопросвітної діаметра були вірогідно нижчими, ніж у I групі. Крім того, у тварин основної групи відзначалось вірогідне збільшення індексів, що характеризують периферичний опір у судині, водночас як у контрольній групі ці показники вірогідно знижувалися. Результати вказували на неможливість компенсації змін, що відбулись у стінці судини (табл. 3).

Отже, в результаті експерименту встановили, що тривала ваготонія в організмі здорових щурів лабораторних щурів призводить до формування стрес-реакції з розвитком на третю добу стадії резистентності, а з дев'ятої доби – стадії виснаження. При цьому стадія резистентності стресу характеризується порушенням пружно-еластичних властивостей стінки черевної аорти зі збереженням функції ендотелію та компенсаторних можливостей організму, які включаються в механізми нормалізації гемодинаміки. Водночас стадія виснаження стресу характеризується розвитком ендотеліальної дисфункції, втратою судинною стінкою пружно-еластичних властивостей і неможливістю корекції патологічних змін.

В останні роки стимуляція парасимпатичної нервової системи вивчається як один із нових стратегічних напрямів при патології серцево-судинної системи та окремих захворювань судин [8]. Отримані результати можливості запобігання шлуночкової дисфункції [9] та периферичної судинної ендотеліальної дисфункції [10] в експериментах з

уведенням антихолінестеразних препаратів тваринам при моделюванні інфаркту міокарда. Дослідники пояснюють цей факт поліпшенням ендотеліальної функції внаслідок збільшення біодоступності оксиду азоту та зменшення впливу чинників, що пригнічують його синтез. Однак наші результати, що отримані при моделюванні ваготонії у здорових тварин, вік яких можна екстраполювати на підлітковий вік людини, показали, що за відсутності в організмі патологічного процесу надлишковий вплив парасимпатичного відділу ВНС формує стресорну ситуацію, котра може реалізуватися як подальший розвиток структурних змін у стінці судин.

Висновки

1. При тривалій ваготонії в організмі здорових особин пубертатного віку розвивається стрес-реакція.
2. Розвиток стадії резистентності стрес-реакції при тривалій ваготонії характеризується порушенням пружно-еластичних властивостей стінки черевної аорти зі збереженням функції ендотелію та компенсаторних можливостей організму, які включаються в механізми компенсації гемодинамічних зрушень.
3. Стадія виснаження стресу при тривалій ваготонії характеризується розвитком ендотеліальної дисфункції, втратою пружно-еластичних властивостей судинної стінки та неможливістю корекції патологічних змін.
4. Дані щодо змін внутрішньопросвітнього діаметра, параметрів гемодинаміки, ЕЗД і ЕНЗД в експерименті свідчать про формування ремоделювання судини за констриктивним типом.

Перспективи подальших досліджень. Межа між тільки нейрогенними порушеннями та виникненням локальних розладів є предметом дальшого наукового інтересу, оскільки відокремлює функціональні порушення від органічних, отже, перехід за цю межу і є трансформацією пацієнтів групи ризику у групу пацієнтів із патологією. Необхідність розуміння механізмів розвитку стрес-реакції та дисфункції ендотелію при різних формах вегетативного дисбалансу в підлітковому віці зумовлює необхідність додаткових досліджень.

Список літератури

- [1] Судаков К.В. Эволюция концепции стресса / К.В. Судаков // Вестник РАМН. – 2008. – №11. – С. 59–67.
- [2] Гаврелюк С.В. Исследование состояния периферических сосудов у мальчиков подросткового возраста в зависимости от функционального состояния вегетативной нервной системы / С.В. Гаврелюк // Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 16. – №1(53). – С. 189–193.
- [3] Yokoyama T. Sympathetic regulation of vascular tone via noradrenaline and serotonin in the rat carotid body as revealed by intracellular calcium imaging / T. Yokoyama, N. Nakamura, T. Kusakabe, Y. Yamamoto // Brain Research. – 2015. – Vol. 1596. – P. 126–135.
- [4] Основные факторы ремоделирования сосудистой стенки / А.П. Шаврин, Я.Б. Хомаева, Б.В. Головский, М.Д. Берг // Кардиология. – 2014. – Т. 54. – №5. – С. 48–53.
- [5] Гелашвили О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы / О.А. Гелашвили // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 4. – №4. – С. 125–126.
- [6] Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакуина, Т.С. Кузьменко. – М.: Имедис, 1998. – 656 с.
- [7] Гаврелюк С.В. Возможности ультразвукового исследования сосудистого тонуса брюшного отдела аорты у лабораторных животных / С.В. Гаврелюк // ScienceRise. – 2016. – №10(6). – С. 4–8.

- [8] Novel strategies and underlying protective mechanisms of modulation of vagal activity in cardiovascular diseases / X. He, M. Zhao, X. Bi, L. Sun, X. Yu et al. // Br. J. Pharmacol. – 2015. – №172. – P. 5489–5500.
- [9] Pyridostigmine ameliorates cardiac remodeling induced by myocardial infarction via inhibition of the transforming growth factor- β 1/TGF- β 1-activated kinase pathway / Y. Lu, J.J. Liu, X.Y. Bi et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2014. – №63. – P. 412–420.
- [10] Pyridostigmine prevents peripheral vascular endothelial dysfunction in rats with myocardial infarction / F. Qin, Y. Lu, X. He et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2014. – №41. – P. 202–209.

References

- [1] Sudakov, K. V. (2008) E'voluciya koncepcii stressa [Evolution concept stress]. *Vestnik RAMN*, 11, 59–67. [in Russian].
- [2] Gavrelyuk, S. V. (2015) Issledovaniye sostoyaniya perifericheskikh sosudov u mal'chikov podrostkovogo vozrasta v zavisimosti ot funktsional'nogo sostoyaniya vegetativnoy nervnoy sistemy [Study status of peripheral vascular in adolescent boys depending on the functional state of the autonomic nervous system]. *Aktualni problemy suchasnoi medytyny. Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*, 1(53), 189–93. [in Russian].
- [3] Yokoyama, T., Nakamura, N., Kusakabe, T., & Yamamoto, Y. (2015). Sympathetic regulation of vascular tone via noradrenaline and serotonin in the rat carotid body as revealed by intracellular calcium imaging. *Brain Research*, 1596, 126–135. doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.037.
- [4] Shavrin, A. P., Khomaeva, Ya. B., Golovskoy, B. V., & Berg, M. D. (2014). Osnovnyye faktory remodelirovaniya sositostoy stenki [Main Factors of Remodeling of Vascular Wall]. *Kardiologiya*, 54(5), 48–53. [in Russian].
- [5] Gelashvili, O. A. (2008). Variant periodizatsii biologicheskikh skhodnykh stadiy ontogeneza cheloveka i krysy [Variant of periodization of biologically similar stages of human and rat's ontogenesis]. *Saratovskiy nauchno-medicinskij zhurnal*, 4(4), 125–126. [Russian].
- [6] Garkavi, L. Kh., Kvakina, E. B., & Kuz'menko, T. S. (1998). *Antistressornyye reakcii i aktivatsionnaya terapiya. Reaktsiya aktivatsii kak put' k zdorov'yu cherez protsessy samoorganizatsii* [Antistress reactions and activation therapy. The reaction of activation as a way to health through self-organization processes]. Moscow: Imedis. [in Russian].
- [7] Gavrelyuk, S. V. (2016). Vozmozhnosti ul'trazvukovogo issledovaniya sositostoy tonusa bryushnogo otdela aorty u laboratornykh zhivotnykh [The Possibilities of ultrasound examination of vascular tone of the abdominal aorta in laboratory animals]. *ScienceRise*, 10(6), 4–8. [in Russian].
- [8] He, X., Zhao, M., Bi, X., Sun, L., Yu, X., Zhao, M., & Zang, W. (2015). Novel strategies and underlying protective mechanisms of modulation of vagal activity in cardiovascular diseases. *Br. J. Pharmacol.*, 172, 5489–5500. doi: 10.1111/bph.13010.
- [9] Lu, Y., Liu, J. J., Bi, X. Y., Yu, X. J., Kong, S. S., Qin, F. F., et al. (2014). Pyridostigmine ameliorates cardiac remodeling induced by myocardial infarction via inhibition of the transforming growth factor- β 1/TGF- β 1-activated kinase pathway. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 63, 412–420. doi: 10.1097/FJC.000000000000062.
- [10] Qin, F., Lu, Y., He, X., Zhao, M., Bi, X., Yu, X., et al. (2014). Pyridostigmine prevents peripheral vascular endothelial dysfunction in rats with myocardial infarction. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 41, 202–209. doi: 10.1111/1440-1681.12198.

Відомості про автора:

Гаврелюк С. В., канд. мед. наук, доцент, Національний університет фізичного виховання та спорту України, м. Київ.

Сведения об авторе:

Гаврелюк С. В., канд. мед. наук, доцент, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

Information about the author:

Gavrelyuk S. V., MD, PhD, Associate Professor, National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 15.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 30.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 10.01.2017

Патогенетическая сопряжённость активности инфламаторных процессов и ренальной дисфункции у больных с ранним ревматоидным артритом

Д. Г. Рекалов, А. В. Прыткова

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Поражение почек ассоциируется с тяжёлым течением ревматоидного артрита (РА). Это обстоятельство определяет необходимость мониторинга функции почек у таких больных, обуславливает научный интерес к нефрологическим проблемам при РА. Исследования, посвящённые изучению патологии почек у больных РА, в которых отражалось бы влияние клинических, лабораторных и инструментальных изменений на формирование почечной дисфункции, малочисленны либо противоречивы, что определило актуальность последующего изучения этой проблемы.

Цель работы – изучение патофизиологической сопряжённости активации цитокинового звена иммунитета – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и нарушения функционального состояния почек у больных в дебюте ревматоидного артрита.

Материалы и методы. В исследование были включены 35 больных в возрасте старше 18 лет с ранним ревматоидным артритом (РА) (с продолжительностью симптомов заболевания не более 12 месяцев). Возраст пациентов в среднем составил $50,71 \pm 2,25$ года (от 18 до 76 лет), 80 % из них – женщины, средняя продолжительность заболевания на момент первичного исследования – $9,21 \pm 0,43$ месяца.

Результаты. При первичном обследовании у больных с ранним РА выявлена ренальная дисфункция, которая проявлялась в снижении скорости клубочковой фильтрации и повышении экскреции микропротеинов с мочой. Содержание альбумина в моче ассоциировалась со степенью активности заболевания, отражающей выраженность суставного воспаления. Гипер-бета-2-микроглобулинурия коррелировала с уровнем экспрессии ключевого цитокина – ФНО- α .

Выводы. Выраженность тубулярных нарушений при раннем РА характеризуется прогрессивным ухудшением и зависит от степени выраженности экспрессии ФНО- α , причём наибольший прирост функции (изменение величины микроглобулинурии) отмечается в диапазоне 200–350 пг/мл уровня ФНО- α . Согласно критерию хи-квадрат, у лиц с ФНО- α более 250 пг/мл количество регистрируемых случаев микроальбуминурии было достоверно больше, чем при меньшем уровне ФНО- α ($p < 0,01$).

Ключевые слова:

бета-2-микроглобулинурия, ранний ревматоидный артрит, регрессионный анализ, фактор некроза опухоли- α , нефропатия.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 35–40

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.1.91631

E-mail: annzreal@big mir.net

Патогенетичний взаємозв'язок активності інфламаторних процесів і ренальної дисфункції у хворих на ранній ревматоїдний артрит

Д. Г. Рекалов, Г. В. Прыткова

Ураження нирок асоціюється з тяжким перебігом ревматоїдного артриту (РА). Ця обставина визначає необхідність моніторингу функції нирок у таких хворих, зумовлює науковий інтерес до нефрологічних проблем під час РА. Дослідження, що присвячені вивченню патології нирок у хворих на РА, в яких би відбивався вплив клінічних, лабораторних та інструментальних змін на формування ниркової дисфункції, нечисленні або суперечливі, що визначило актуальність дальшого вивчення цієї проблеми.

Мета роботи – вивчення патофізіологічного зв'язку між активацією цитокинової ланки імунітету – фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α) та порушенням функціонального стану нирок у хворих в дебюті ревматоїдного артриту.

Матеріали та методи. У дослідження включили 35 хворих віком старше за 18 років із раннім ревматоїдним артритом (РА) (тривалість симптомів захворювання – не більша ніж 12 місяців). Вік пацієнтів у середньому становив $50,71 \pm 2,25$ року (від 18 до 76 років), 80 % з них – жінки, середня тривалість захворювання на момент первинного дослідження – $9,21 \pm 0,43$ місяця.

Результати. Під час первинного обстеження у хворих на ранній РА встановлена ренальна дисфункція, котра проявлялась зниженням швидкості клубочкової фільтрації та підвищенням екскреції мікропротеїну з сечею. Вміст альбуміну в сечі корелював зі ступенем активності захворювання, що показує вираженість суглобового запалення. Гіпербета-2-микроглобулінурія прямо корелювала з рівнем експресії ключевого цитокину – ФНП- α .

Висновки. Виразеність тубулярних порушень при РА характеризується прогресивним погіршенням і залежить від ступеня виразеності експресії ФНП- α , причому найбільший приріст функції (зміна величини мікроглобулінурії) відзначається в діапазоні 200–350 пг/мл рівня ФНП- α . Згідно з критерієм хи-квадрат, в осіб із ФНП- α більше ніж 250 пг/мл кількість зареєстрованих випадків мікроальбумінурії була вірогідно більшою, ніж при меншому рівні ФНП- α ($p < 0,01$).

Ключові слова:

бета-2-микроглобулінурія, ранній ревматоїдний артрит, регресійний аналіз, фактор некрозу пухлини α , нефропатія.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 35–40

Inflammatory processes activity and renal dysfunction pathogenic correlation in patients with early rheumatoid arthritis

D. G. Rekalov, A. V. Prytkova

Relevance. Kidney damage is often associated with severe RA. This fact determines the need for monitoring of renal function in these patients, leads to scientific interest in the problems of nephrology at the RA. Many researches devoted to the study of kidney disease in patients with RA, which would reflect the influence of clinical, laboratory and instrumental data on the formation of renal dysfunction are few or contradictory, that determined the urgency of further study of the problem.

The aim: to investigate pathophysiological contingency between activation of cell-mediated immunity (inflammatory cytokines) – tumor necrosis factor- α (TNF- α) and violations of renal function in patients at the onset of rheumatoid arthritis.

Key words:

beta-2-microglobulinuria, early rheumatoid arthritis, regression analysis, tumor necrosis factor- α , nephropathy.

Materials and methods. This study included 35 patients aged over 18 years, with early rheumatoid arthritis (RA) (duration of symptoms was less than 12 months). The average age of patient was 50.71 ± 2.25 years (range from 18 to 76 years), 80 % of them were women, the mean duration of the disease at the time of the initial study was 9.21 ± 0.43 months.

Results. At the initial examination in the studied patients it was showed that patients with early RA were characterized by the presence of renal dysfunction, which manifested with the reduction of glomerular filtration rate and increased excretion of urine protein. Dynamics of albuminuria, according to the analysis of variance for one-factor scheme, significantly determined by the degree of disease activity, reflecting the severity of joint inflammation. High level of β -2-mikroglobulin in urine significantly correlated with the levels of main cytokines expression—TNF- α according to the binary regression analysis, the relationship was a logarithmic dependence.

Conclusion. The obtained dependence showed that dynamics of expression of tubular disorders in RA was characterized by progressive deterioration depending on the degree of TNF- α expression, and the greatest increase in function (changing of the urine microglobulin) indicated in the interval from 200 to 350 pg/mL of the TNF- α level. According to the chi-square test, in patients with TNF- α level more than 250 pg/ml, the number of reported cases of microalbuminuria were significantly higher than at a lower level of TNF- α ($p < 0.01$).

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее часто встречаемых аутоиммунных заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани, имеет прогрессирующее течение, которое приводит к генерализации патологического процесса с вовлечением новых суставов и внесуставных структур, с последующим формированием необратимых изменений, приводящих к быстрой инвалидизации больных, с постепенно развивающимся снижением восприимчивости к проводимой терапии [1].

Один из ключевых маркеров РА – ФНО- α продуцируется макрофагами синовиальной ткани, его максимальная концентрация достигается в активной стадии заболевания. Основными патогенетическими эффектами ФНО- α при РА являются увеличение продукции фактора дифференцировки остеокластов – лиганда остеопротегерина, отвечающего за резорбцию костной ткани, а также индукция гиперэкспрессии молекул адгезии, металлопротеиназ, коллагеназ, хемокинов и простагландин [2–7].

Хотя суставной синдром и является ведущим в клинической картине РА, нередко поражаются и другие органы/системы. К внесуставным проявлениям РА относятся поражение кожи, лёгких, сердца, сосудов, почек, глаз, кроветворных органов. Одним из наиболее тяжёлых висцеральных проявлений РА является нефропатия, которая занимает особое место, поскольку остаётся фактором, определяющим не только тяжесть течения и прогноз заболевания, но и его исход. Поражение почек при РА встречается с частотой от 36 до 73 %. Почки поражаются при РА чаще, чем это диагностируется. Так, среди пациентов с РА поражение почек при жизни верифицировано лишь в 52 % случаев, а по частоте поражения почек РА стоит на третьем месте. Терминальная почечная недостаточность являлась самой частой причиной смерти больных РА в период нефрологии до появления гемодиализа.

Причины возникновения нефропатии при РА разнообразны: поражение почек может быть одним из проявлений или осложнением заболевания (вторичный амилоидоз), а также являться результатом медикаментозной терапии. Исходом ревматоидной нефропатии является развитие нефросклероза, уменьшение числа функционирующих нефронов с формированием хронической почечной недостаточности, что обуславливает важность своевременной диагностики поражения почек при РА и начала терапии [8]. Патогенетической основой развития почечной дисфункции при РА считают микроциркуляторные изменения, хроническое аутоиммунное воспаление, нарушение реологии крови, васкулиты [9].

Патология почек у больных РА ассоциирована со снижением почечного кровотока, приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов и нарушением гемостаза вследствие лекарственной терапии артрита. Выявление ухудшения функции почек при РА всегда требует контроля не только креатининемии, но и скорости клубочковой фильтрации, динамики сывороточных концентраций электролитов [10].

Более того, поражение почек, согласно научным литературным данным, ассоциируется с тяжёлым течением РА. Это обстоятельство определяет необходимость мониторинга функции почек у таких больных, обуславливает научный интерес к нефрологическим проблемам при РА. Исследования, посвящённые изучению патологии почек у больных РА, в которых отражалось бы влияние клинических, лабораторных и инструментальных данных на формирование почечной дисфункции, малочисленны либо противоречивы, что определило актуальность последующего изучения данной проблемы.

Цель работы

Изучение патофизиологической сопряжённости активации цитокинового звена иммунитета (ФНО- α) и нарушения функционального состояния почек у больных в дебюте ревматоидного артрита.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 35 больных в возрасте старше 18 лет с ранним РА (с продолжительностью симптомов заболевания не более 12 месяцев). Возраст пациентов в среднем составил $50,71 \pm 2,25$ года (от 18 до 76 лет), 80 % женщин, средняя продолжительность заболевания на момент первичного исследования – $9,21 \pm 0,43$ месяца. Сопутствующей патологии, потенциально способной повлиять на изучаемые параметры (включая артериальную гипертензию), не было.

Большинство больных имели серопозитивный вариант заболевания (по РФ либо по АСРА), клиническая активность процесса согласно категоризации индекса DAS28 относилась к «высокой» активности с умеренным нарушением функционального статуса, по данным опросника HAQ.

На момент включения 24 пациента в качестве терапии регулярно принимали нестероидные противовоспалительные препараты, остальные – глюкокортикоиды.

Всем пациентам проводился традиционный общеклинический (включая лейкоцитарную формулу и СОЭ) и биохимический анализы крови, определялся

острофазовый реактант (С-реактивный протеин (СРП)).

Также определяли уровень фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) Systems (Minneapolis, MN, USA). Уровень экскреции альбумина и β 2-микроглобулина с мочой исследовали иммуноферментным методом, используя наборы фирмы ORGenTec GmbH, (ФРГ) согласно инструкции. Рассчитывали соотношения альбумин-креатинин (А/К) утренней порции мочи и индекс клубочковой проницаемости (ИКП), отражающий среднюю концентрацию альбумина в клубочковом ультрафильтрате, по формуле: $ИКП = P \times V / СКФ$, где P – концентрация экскретируемого альбумина с мочой (мг/л); V – минутный диурез (мл/мин). Концентрацию креатинина в сыворотке крови и моче определяли унифицированным методом с использованием цветной реакции Jaffe (метод Popper).

СКФ рассчитывали по формуле Cockcroft–Gault:

$$\frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times [\text{масса тела (кг)}]}{72 \times \text{плазменный креатинин (мкмоль/л)}} \times 88$$

Анализ нормальности распределения оценивали по критерию Shapiro–Wilk (W). Данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки репрезентативности выборочного среднего значения ($M \pm m$) или медиана и межквартильный диапазон – 25–75 перцентилей ($Me (Q_{25}; Q_{75})$).

Для оценки влияния степени активности РА на риск нефропатии (уровень альбуминурии), мы провели однофакторный дисперсионный анализ. Для оценки наличия потенциальной статистически значимой взаимосвязи различной степени выраженности между изучаемыми показателями при условии нормального распределения данных проводили однофакторный дисперсионный анализ для установления не только наличия взаимосвязи между исследуемыми признаками, но и направленности и степени выраженности воздействия различных факторов на отклик зависимой переменной – величину экскреции альбумина с мочой при РА. В ходе процедуры ANOVA в качестве группирующего (факторного) признака рассматривали активность воспалительного процесса, а в качестве результативного признака, подверженного воздействию независимой детерминанты (или являющегося следствием изменения независимого аргумента), использовали показатель, отражающий тяжесть нарушения гломерулярного аппарата почек – уровень альбуминурии. Силу влияния изучаемого фактора оценивали, находя отношение межгрупповой дисперсии к общей дисперсии признака; умножая полученную величину на 100 %, определяли, в каком проценте случаев вариация исследуемых признаков определяется изучаемым фактором. Количество градаций и, соответственно, число степеней свободы, различных независимых факторов было одинаковым, что позволило нам сравнивать значения дисперсионного отношения, рассчитанные для всех результативных переменных, между собой.

Для определения взаимосвязи между совокупностью независимых факторов и зависимой переменной использовали процедуру множественного пошагового регрессионного анализа, при этом использовали метод пошагового последовательного исключения путём удаления из предварительно заданного набора переменных той, которая имела наименьший частичный коэффициент множественной корреляции. При изучении различных патогенетических аспектов развития ренальной дисфункции

при РА и оценки не только степени/направленности, но и характера зависимости, описывающей функциональную взаимосвязь между числовыми переменными, провели регрессионный анализ, при котором в регрессионной модели в качестве независимой переменной (предиктора) рассматривали уровень ФНО- α , а в качестве зависимой переменной, подверженной влиянию со стороны независимого аргумента, использовали показатель, характеризующий тяжесть тубулярных нарушений почек (концентрационный показатель микроглобулинурии).

Сравнение групп по качественному признаку, а также при исследовании частот встречаемости показателей проводили при помощи точного критерия Фишера с анализом таблиц сопряжённости.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы “Statistica® for Windows 6.0” (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также “SPSS 17.0”, Microsoft Excel 2010. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При проведении ANOVA анализа рассматриваемая в качестве независимой переменной степень активности согласно рассчитанному коэффициенту детерминации статистически значимо определяла более 38 % совокупной вариации величины показателя, характеризующего наличие и выраженность нефропатии – величину альбуминурии ($p < 0,05$). При этом следует отметить весьма высокое значение показателя F-отношения 21,33 и наличие тесной достоверной функциональной взаимосвязи между степенью активности РА и риском развития нефропатии, о чём свидетельствует достаточно высокий показатель рассчитанного эмпирического корреляционного отношения (0,54), указывая на патогенетическую взаимосвязь между этими признаками.

Далее, как свидетельствуют данные, полученные в ходе регрессионного анализа (рис. 1), взаимосвязь между выраженностью экскреции микроглобулина с мочой и значениями экспрессии ФНО- α наиболее адекватно характеризовала модель регрессии логарифмического вида: $МГУ = -481 + 937 \times \log_{10}(\text{ФНО-}\alpha)$ при $F = 11,7$, $p < 0,01$. При этом уровень ключевого цитокина иммунной системы, отражающий активность инфламаторных процессов согласно рассчитанному логарифмическому уравнению, определяет более 25 % общей дисперсии величины лейкоцитов ($R = 0,51$, $R^2 = 0,26$, нормированный $R^2 = 0,23$ при $p < 0,05$).

В целом наблюдался небольшой разброс показателя микроглобулинурии от аппроксимационной кривой. В отношении константы у нас есть статистически обоснованные данные, позволяющие утверждать, что полученная величина -481, которую необходимо суммировать в представленном уравнении, нужна, даже если рассматривать не эту ограниченную выборку, представленную в нашей работе, а гораздо большую совокупность обследуемых лиц с РА. Об этом свидетельствуют данные Т-статистики: $t = 4,18$ при $p < 0,05$.

Из графика регрессионного анализа видно, что при величине ФНО- α более 250 пг/мл у 66,7 % больных наблюдалась гипер- β_2 микроглобулинурия (рис. 1). Приведённая зависимость свидетельствует, что выраженность

тубулярных нарушений при РА ассоциируется со степенью выраженности экспрессии ФНО- α , причём наибольший прирост функции (изменение величины микроглобулинурии) отмечается в диапазоне от 200 до 350 пг/мл (аргумент «величина ФНО- α »). Это является важным патогенетическим предиктором развития нефропатии по мере увеличения активности заболевания и цитокиновой активации.

Для большей наглядности мы рассчитали значения уровня МГУ отдельно по квартилям величины ФНО- α (табл. 2).

Графически различия исходных данных β_2 -МГУ в зависимости от градации по квартилям показателя ФНО- α представлены на рисунке 2.

Как свидетельствуют полученные результаты, наибольшие показатели экскреции β_2 -микроглобулина с мочой наблюдались в группе пациентов с максимальными значениями ключевого цитокина ФНО- α .

Далее мы разделили всех больных на 2 группы (по 50 перцентилю величины ФНО- α , который составил

округлённо 170 пг/мл) и проанализировали значения маркеров нефропатии в зависимости от исходных значений ФНО- α (табл. 2).

Статистическая значимость, направленность и величина различий у пациентов с РА и высоким уровнем экспрессии ФНО- α в сравнении с подгруппой с уровнем ФНО- α менее чем 170 пг/мл наглядно представлена на рисунке 3.

Как видно из полученных данных, у лиц с повышенным уровнем ФНО- α регистрировались более существенные изменения в функциональном статусе почек. Так, уровень СКФ оказался ниже в 1 подгруппе на 12 % ($p < 0,05$). Степень экскреции альбумина и микроглобулина с мочой также оказалась достоверно на 43,28 % и 46,3 % выше у лиц с избыточной экспрессией ФНО- α . Аналогичная динамика наблюдалась и для А/К соотношения и ИКП (различия составили 59,56 и 65,85 % соответственно). Это указывает на достоверную патогенетическую сопряжённость инфламаторных процессов при РА и маркеров ренальной дисфункции в процессе формирования нефропатии.

Для проверки гипотезы о наличии связи между двумя признаками (МАУ и ФНО- α) мы провели анализ таблицы сопряжённости с использованием точного теста Фишера (табл. 3).

Проведённый анализ показал: у лиц с ФНО- α более чем 250 пг/мл количество регистрируемых случаев микроальбуминурии достоверно больше, нежели при меньшем уровне ФНО- α (табл. 4).

Резюмируя все вышеизложенное, можно сделать заключение, что развитие поражения почек у пациентов с РА занимает особое место, поскольку остаётся фактором, определяющим не только тяжесть течения и прогноз заболевания, но и его исход. У больных РА установлены признаки, позволяющие предполагать наличие поражения почек, причём характерным являлось латентное течение нефропатии без выраженных клинических проявлений (отсутствовали макрогематурия, острая анурия, выраженные отёки), с небольшими изменениями в анализах мочи и без САГ.

Важным моментом среди механизмов иммуновоспалительного процесса, наблюдаемых при аутоиммунных заболеваниях, и в том числе при ревматоидном артрите, является баланс между про- и противовоспалительными системами цитокинов, а не изолированное повышение какого-либо компонента провоспалительного звена. Многочисленными работами доказана одновременная активация систем про- и противовоспалительных цитокинов. По-видимому, эти изменения носят защитный, приспособительный характер и направлены на ограничение активности иммуновоспалительного процесса.

Наряду с собственно синовиитом, стимуляция ангиогенеза и гиперваскуляризация являются одними из наиболее ранних признаков, которые наблюдаются у больных ранним РА. В связи с этим взаимосвязь между продукцией провоспалительных цитокинов и цитокина-

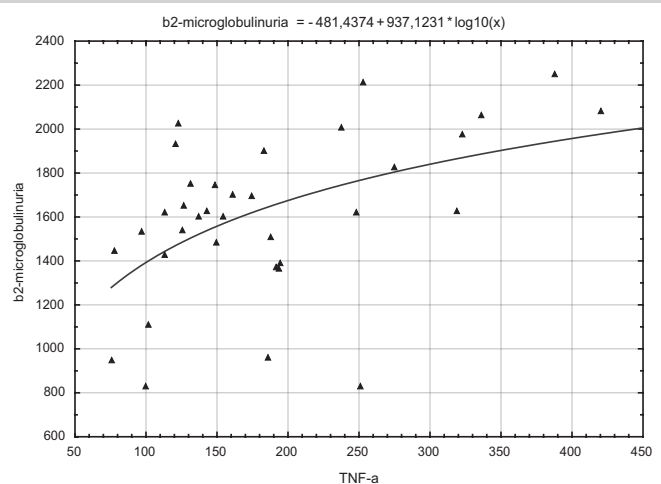


Рис. 1. Результаты регрессионного анализа взаимосвязи между величиной микроглобулинурии и значениями ФНО- α у больных с РА.

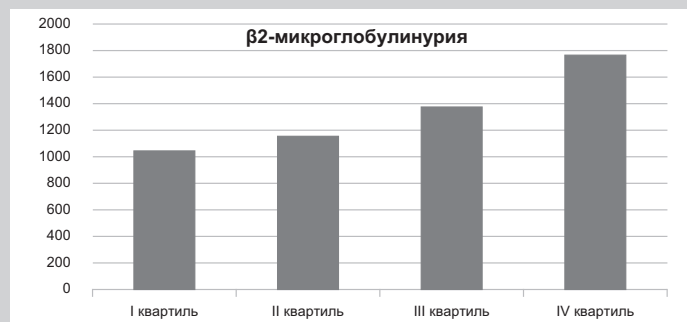


Рис. 2. Величина β_2 -микроглобулинурии в зависимости от ранжирования по квартилям ФНО- α .

Таблица 1. Величина β_2 -микроглобулинурии по квартилям величины ФНО- α (Ме(Q₂₅;Q₇₅))

Показатель, единицы измерения	I квартиль (Q ₂₅ , ФНО- α менее 123,17 пг/мл, n=9)	II квартиль (Q ₂₅ -Q ₅₀ , ФНО- α 123,17–169,39 пг/мл, n=9)	III квартиль (Q ₅₀ -Q ₇₅ , ФНО- α 169,39–247,63 пг/мл, n=9)	IV квартиль (Q ₇₅ , ФНО- α более 247,63 пг/мл, n=8)
Величина экскреции β_2 -микроглобулина с мочой, мкг/л	1048 (780–1227)	1160 (1020–1452)	1379 (1322,5–1475,5)* $P_{1-3} < 0,05$	1770 (1427,25–1929)* $P_{1-3} < 0,05$ $P_{1-4} < 0,05$

Таблица 2. Различия показателей, характеризующих функциональное состояние почек у больных РА в зависимости от экспрессии ФНО-α (M±m (95 % доверительный интервал))

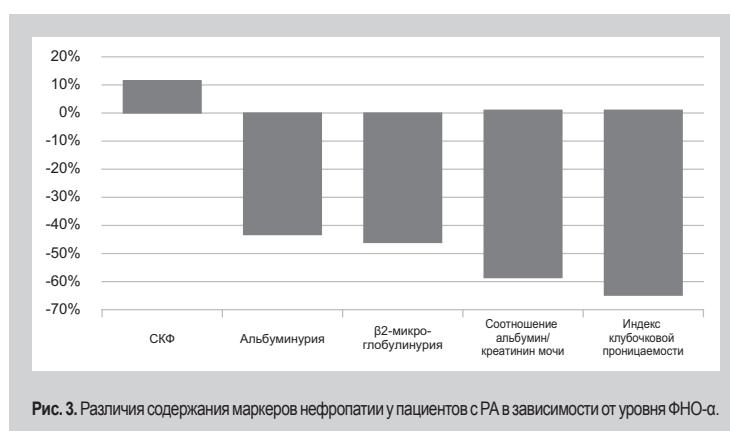
Показатель, единицы измерения	Больные с РА (n=35)			Уровень значимости различий между подгруппами
	Уровень ФНО-α менее медианы 170 пг/мл (n=18)	Уровень ФНО-α более медианы 170 пг/мл (n=17)	В целом по группе (n=35)	
СКФ Cockcroft-Gault, мл/мин	135,66±4,15	121,58±5,55	129,54±3,95	p<0,05
Альбуминурия, мг/л	70,48±15,09 (40,3-100,67)	124,27±15,02 (94,22-154,31)	70,48±15,09 (40,3-100,67)	p<0,05
β2-микроглобулинурия, мкг/л	983,28±72,39 (758,5-1128,06)	1438,53±100,21 (1238,11-1638,95)	1283,28±39 (1138,5-1428,06)	p<0,05
Соотношение альбумин/креатинин мочи, мг/г креатинина	38,79±3,8 (31,2-56,39)	95,93±14,9 (71,13-110,73)	83,83±9,63 (64,58-103,09)	p<0,05
Индекс клубочковой проницаемости, мг/л	0,42±0,04 (0,34-0,5)	1,23±0,24 (0,74-1,72)	0,81±0,14 (0,54-1,09)	p<0,05

ми, регулируемыми ангиогенез, имеет существенное клинико-прогностическое значение. Было показано, что общим свойством таких цитокинов как IL-1β, IL-6, TNF-α и IL-8 является их способность усиливать продукцию проангиогенных молекул (TGFP) [9]. Данное свойство провоспалительных цитокинов, очевидно, является связующим звеном между синовитом, возникающим в дебюте РА, и последующим распространённым процессом деструкции костной и хрящевой ткани.

Бесспорными также являются данные о том, что поражение суставов обусловлено действием активированных Т-лимфоцитов, а интенсивный синтез антител, ведущий к образованию иммунных комплексов, вызван В-клеточной активацией. Принципиальное отличие ранних и поздних стадий РА заключается в различном удельном весе «функционального» (Т-клеточно-макрофагального) и автономного, ассоциированного с мутациями синовиальных клеток механизмов ревматоидного синовита. Тяжесть ревматоидного васкулита определяется сочетанием различных факторов: локализацией в жизненно важных органах, количеством и размером поражения сосудов, характером и выраженностью деструктивного процесса в сосудистой стенке. Наличие васкулита является прогностически неблагоприятным вариантом течения РА, особенно в отношении развития и прогрессирования ренальной патологии.

Высокие значения СОЭ, СРБ, фибриногена, γ-глобулинов крови отражают быстрое прогрессирование поражения суставов. Отмечено, что эти показатели на ранней стадии заболевания могут быть в пределах нормальных значений, что не исключает диагноз раннего РА. Функциональное состояние почек у больных РА с различной степенью активности воспалительного процесса характеризуется снижением СКФ, тубулярной дисфункцией, нарушением транспорта электролитов, микропротеинурией.

При обобщении полученных нами результатов обследования больных с РА становится однозначным тот факт, что нельзя обойтись единственным методом в оценке состояния почек у пациентов с РА, так как заключение, которое может быть сделано по результатам лабораторного обследования, объективизирует клиническую информацию, а в ряде случаев служит критерием назначения определённого вида терапии. У больных РА наиболее распространённым представляется определение СКФ по MDRD и по Cockcroft-Gault. Эти методы лучше отражают нарушение функции почек наряду с определением микроальбуминурии и подтверждением амилоидоза. В

**Рис. 3.** Различия содержания маркеров нефропатии у пациентов с РА в зависимости от уровня ФНО-α.**Таблица 3.** Таблица контингентности регистрации случаев микроальбуминурии по мере увеличения активности цитокина ФНО-α

Фактор	Количество больных с МАУ, чел.	Количество больных без МАУ, чел.	Всего, чел.
ФНО-α менее чем 250 пг/мл	6	8	14
ФНО-α более чем 250 пг/мл	2	19	21
			35

Таблица 4. Критерии оценки значимости различий уровня альбуминурии в зависимости от воздействия фактора избыточной экспрессии ФНО-α

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	15,991	p<0,01
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	12,34	p<0,01
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	14,372	p<0,01
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,00043	p<0,05

Минимальное значение ожидаемого явления – 1,83

нашем исследовании у пациентов, страдающих РА, были применены стандартные методики оценки функционального состояния почек: определение уровня креатинина крови, наличия протеинурии, микроальбуминурии, СКФ по формуле MDRD или Cockcroft-Gault.

Поскольку снижение перфузии почек наблюдается у пациентов с РА на субклинической стадии без клинико-лабораторных проявлений почечной патологии, а снижение почечного кровотока приводит к гломерулярной ишемии и развитию хронической почечной недостаточности, то у данной категории больных необходим ранний мониторинг функционального состояния почек.

Верификация ключевых клинических проявлений поражения почек при РА поможет врачу оценить значимость различных сторон почечной дисфункции для прогрессирования хронического заболевания. Теоретически и практически важным является выявление сочетаний устойчивых ассоциаций между проявлениями почечной дисфункции, способствующих прогрессированию хронических воспалительных заболеваний суставов. Перспективностью дифференцированного подхода к оценке почечной дисфункции в зависимости от анатомического и функционального классов РА, течения заболевания обусловлена открывающимися возможностями в прогнозировании исходов РА и возможностями профилактики неблагоприятной динамики заболевания.

Выводы

1. При обследовании на момент рандомизации у изучаемых пациентов с ранним РА имеет место ренальная дисфункция, которая проявляется снижением СКФ и повышением экскреции микропротеинов с мочой.

2. Уровень экскреции альбумина с мочой, по данным однофакторного дисперсионного анализа, достоверно определяется степенью активности РА, отражающей выраженность суставного воспаления.

3. Существует прямая достоверная корреляционная связь ($r=0,51$ при $p<0,05$) между уровнем бета-2-микроглобулинурии и ФНО- α , а выявленная взаимосвязь описывается формулой регрессионного анализа, $МГУ = -481 + 937 \times \log_{10}(\text{ФНО-}\alpha)$.

4. Выраженность тубулярных нарушений при РА ассоциируется со степенью выраженности экспрессии ФНО- α , причём наибольшие значения МГУ наблюдались в IV квартиле исходных значений ФНО- α .

5. Согласно двустороннему точному критерию Фишера, у лиц с ФНО- α более 250 пг/мл количество регистрируемых случаев микроальбуминурии было достоверно больше, нежели при меньшем уровне ФНО- α ($P=0,00043$).

Перспективы дальнейших исследований. Планируется изучить влияние иммунобиологической терапии на параметры, характеризующие функциональный статус почек при раннем РА, с соответствующей клинической оценкой нефропротективного эффекта.

Список литературы

- [1] Infliximab is equivalently suppressing oxidative stress compared to tocilizumab among well-controlled patients with rheumatoid arthritis / K. Kizaki, F. Yamashita, T. Hayashi et al. // *Int J Rheum Dis.* – 2016.
- [2] Development of Acute Pericarditis Associated with New-onset Rheumatoid Arthritis in a Diabetic Patient with Renal Impairment: The Elusive Nature of Uremia / M. Kohara, S. Takeda, T. Miki et al. // *Intern Med.* – 2016. – №55(8). – P. 955–959.
- [3] Chiu H.Y. Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study / H.Y. Chiu, H.L. Huang, C.H. Li // *PLoS One.* – 2015. – №10(9). – e0136508.
- [4] Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: results from clinical trials / J.D. Isaacs, A. Zuckerman, S. Krishnaswami et al. // *Arthritis Res Ther.* – 2014. – №16(4). – P. 158.
- [5] Thrombocytopenia and Anemia with Anti-c-Mpl antibodies Effectively Treated with Cyclosporine in a Patient with Rheumatoid Arthritis and Chronic Renal Failure / A. Hashimoto, Y. Kanisawa, A. Fujimi et al. // *Intern Med.* – 2016. – №55(6). – P. 683–687.
- [6] Concurrent use of methotrexate and celecoxib increases risk of silent liver fibrosis in rheumatoid arthritis patients with subclinical reduced kidney function / J.S. Park, M.C. Park, Y.B. Park et al. // *Clin Rheumatol.* – 2014. – №33(10). – P. 1415–1423.

- [7] Уразаева Л.И. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы / Л.И. Уразаева, А.Н. Максудова // *Практическая медицина.* – 2014. – Т. 1. – №4(80). – С. 125–130.
- [8] Faisal R. Comparison of the Therapeutic Effects of Thymoquinone and Methotrexate on Renal Injury in Pristane Induced Arthritis in Rats / R. Faisal, L. Shinwari, T. Jehangir // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2015. – №25(8). – P. 597–601.
- [9] Yukawa N. Hematologic, biochemical, and immunological tests in clinical practice of rheumatoid arthritis / N. Yukawa, T. Mimori // *Nihon Rinsho.* – 2013. – №71(7). – P. 1178–1182.
- [10] Orosa B. The autotaxin-lysophosphatidic acid pathway in pathogenesis of rheumatoid arthritis / B. Orosa, S. Garcia, C. Conde // *Eur J Pharmacol.* – 2015. – №765. – P. 228–233.

References

- [1] Kizaki, K., Yamashita, F., Hayashi, T., & Funakoshi, N. (2016) Infliximab is equivalently suppressing oxidative stress compared to tocilizumab among well-controlled patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* doi: 10.1111/1756-185X.12972.
- [2] Kohara, M., Takeda, S., Miki, T., Ohara, K., Yamanaka, Y., Kawamata, M., et al. (2016) Development of Acute Pericarditis Associated with New-onset Rheumatoid Arthritis in a Diabetic Patient with Renal Impairment: The Elusive Nature of Uremia. *Intern Med.*, 55(8), 955–959. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5438.
- [3] Chiu, H. Y., Huang, H. L., Li, C. H., Chen, H. A., Yeh, C. L., Chiu, S. H., et al. (2015) Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study. *PLoS One.*, 10(9), e0136508. doi: 10.1371/journal.pone.0136508.
- [4] Isaacs, J. D., Zuckerman, A., Krishnaswami, S., Nduaka, C., Lan, S., Huttmacher, M. M., et al. (2014) Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: results from clinical trials. *Arthritis Res Ther.*, 16(4), 158. doi: 10.1186/ar4673.
- [5] Hashimoto, A., Kanisawa, Y., Fujimi, A., Nakajima, C., Hayasaka, N., Yamada, S., et al. (2016) Thrombocytopenia and Anemia with Anti-c-Mpl antibodies Effectively Treated with Cyclosporine in a Patient with Rheumatoid Arthritis and Chronic Renal Failure. *Intern Med.*, 55(6), 683–687. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5190.
- [6] Park, J. S., Park, M. C., Park, Y. B., Lee, S. K., & Lee, S. W. (2014) Concurrent use of methotrexate and celecoxib increases risk of silent liver fibrosis in rheumatoid arthritis patients with subclinical reduced kidney function. *Clin Rheumatol.*, 33(10), 1415–1423. doi: 10.1007/s10067-014-2719-7.
- [7] Уразаева, Л. И., & Максудова, А. Н. (2014) Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы [Biomarkers of early renal injury: review of literature] *Практическая медицина*, 4–1(80), 125–130. [in Russian].
- [8] Faisal, R., Shinwari, L., & Jehangir, T. (2015) Comparison of the Therapeutic Effects of Thymoquinone and Methotrexate on Renal Injury in Pristane Induced Arthritis in Rats. *J Coll Physicians Surg Pak.*, 25(8), 597–601. doi: 10.2015/JCPSP.597601.
- [9] Yukawa, N., & Mimori, T. (2013) Hematologic, biochemical, and immunological tests in clinical practice of rheumatoid arthritis. *Nihon Rinsho.*, 71(7), 1178–1182.
- [10] Orosa, B., Garcia, S., & Conde, C. (2015) The autotaxin-lysophosphatidic acid pathway in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Eur J Pharmacol.*, 765, 228–233. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.08.028.

Сведения об авторах:

Рекалов Д. Г., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Прыткова А. В., соискатель каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Рекалов Д. Г., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Прыткова Г. В., здобувач каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Rekalov D. G., Ph.D., Professor Department of Internal Diseases-3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Prytkova G. V., applicant of Department of Internal Diseases-3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфликт интересов: отсутствуют.

Conflicts of Interest: author have no conflict of interest to declare.

Поступило в редакцию / Received: 09.12.2016

После доработки / Revised: 30.12.2016

Принято в печать / Accepted: 10.01.2017

Arterial reconstructions of kidney allograft

S. R. Vildanov¹, A. O. Nykonenko², I. V. Rusanov¹, O. S. Nykonenko^{1, 2}

¹State establishment: "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health Protection in Ukraine",

²Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The adequacy of blood supply in the allograft is one of the main factors of kidney transplant vitality and function and the effectiveness of transplantation itself.

The aim of the study was to investigate the effectiveness and variants of arterial reconstructions of kidney allograft.

Material and Methods. The results of kidney transplantation were analyzed among 66 patients. During the period from 2012 to 2016, all of them were done kidney transplantation in the department of transplantology. There were 37 (56.1 %) men, 29 women (43.9 %), the average age at the time of surgery was 33.2 ± 12.0 years. According to the aim of the study all the patients were divided into two groups: the first group included 12 (18.2 %) recipients, who received an arterial reconstruction. The age of the patients was 30.8 ± 6.5 years, there were 6 (50 %) men, other – women. Another group involved 54 (81.8 %) patients without arterial reconstruction. The average age of recipients was 33.7 ± 12.9 years, there were 31 (57.4 %) men, 23 women (42.6 %). We analyzed duplex examination of kidney allograft on the 7.6 ± 1.9 day after kidney transplantation.

Results. According to the analysis of duplex examination the features of blood disorder in kidney allografts were not determined. The differences between groups were non-significant ($p > 0.05$). There were not identified any stenosis, thrombosis or bleeding in any cases of arterial reconstructions of kidney allograft; function of kidney allograft has preserved for the period of 2.2 ± 1.4 years.

Conclusions. Adequate arterial reconstruction of kidney allograft is effective and safe method of kidney preparation for transplantation.

Key words:

kidney
transplantation,
allografts,
renal artery.

Zaporozhye
medical journal
2017; 19 (1),
41–45

DOI:
10.14739/2310-1210.
2017.1.91633

E-mail:
vildanov009@gmail.com;
nykonandra@gmail.com;
00106@mail.ru

Артеріальні реконструкції ниркового аллотрансплантату

С. Р. Вільданов, А. О. Никоненко, І. В. Русанов, О. С. Никоненко

Одним із принципових факторів життєздатності та функції пересаженої нирки, а отже й ефективності трансплантації, є адекватність кровотоку в аллотрансплантаті.

Мета роботи – вивчити ефективність і варіанти артеріальних реконструкцій ниркового аллотрансплантату.

Матеріали та методи. Проаналізовані результати трансплантації нирки 66 хворим. З 2012 по 2016 р. їм виконана пересадка нирки у відділенні трансплантації. Чоловіків було 37 (56,1 %), жінок – 29 (43,9 %), середній вік пацієнтів – $33,2 \pm 12,0$ року. Згідно з метою роботи пацієнтів поділили на групи: першу становили 12 (18,2 %) реципієнтів, яким виконане хірургічне втручання на артеріях трансплантату. Середній вік пацієнтів – $30,8 \pm 6,5$ року, чоловіків було 6 (50 %), інші – жінки; друга група – 54 (81,8 %) пацієнти, в яких не було необхідності в артеріальних реконструкціях аллонирки. Середній вік реципієнтів – $33,7 \pm 12,9$ року, чоловіків було 31 (57,4 %), жінок – 23 (42,6 %). Аналізували дуплексне сканування ниркового аллотрансплантату в середньому на $7,6 \pm 1,9$ доби після пересадки нирки.

Результати. Під час дуплексного ультразвукового сканування ознак порушення кровотоку в ниркових аллотрансплантатах не виявили. Відмінності між групами статистично невірогідні ($p > 0,05$). У жодному випадку не зареєстровано стенозів, тромбозів або кровотеч; за період спостереження $2,2 \pm 1,4$ року функція аллонирок збережена.

Висновки. Адекватна артеріальна реконструкція ниркового аллотрансплантату – ефективний і безпечний спосіб підготовки нирки до пересадки.

Ключові слова:

трансплантація
нирки,
аллотрансплантати,
ниркова артерія.

Запорізький
медичний
журнал. – 2017. –
Т. 19, № 1(100). –
С. 41–45

Артериальные реконструкции почечного аллотрансплантата

С. Р. Вильданов, А. А. Никоненко, И. В. Русанов, А. С. Никоненко

Одним из принципиальных факторов жизнеспособности и функции пересаженной почки, а следовательно, и эффективности трансплантации является адекватность кровотока в аллотрансплантате.

Цель работы – изучить эффективность и варианты артериальных реконструкций почечного аллотрансплантата.

Материалы и методы. Проанализированы результаты трансплантации почки 66 больным. За период с 2012 по 2016 г. им была выполнена пересадка почки в отделении трансплантации. Мужчин было 37 (56,1 %), женщин – 29 (43,9 %), средний возраст пациентов – $33,2 \pm 12,0$ года. Согласно цели работы пациенты были разделены на группы: первую составили 12 (18,2 %) реципиентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство на артериях трансплантата. Средний возраст пациентов – $30,8 \pm 6,5$ года, мужчин было 6 (50 %), другие – женщины. Вторая группа – 54 (81,8 %) пациента, у которых не было необходимости в артериальных реконструкциях аллопочки. Средний возраст реципиентов – $33,7 \pm 12,9$ года, мужчин – 31 (57,4 %), женщин – 23 (42,6 %). Мы анализировали дуплексное сканирование почечного аллотрансплантата в среднем на $7,6 \pm 1,9$ суток после пересадки почки.

Ключевые слова:

трансплантация
почки,
аллотрансплантаты,
почечная артерия.

Запорожский
медицинский
журнал. – 2017. –
Т. 19, № 1(100). –
С. 41–45

Результаты. При дуплексном ультразвуковом сканировании признаков нарушения кровотока в почечных аллотрансплантатах обнаружено не было. Различия между группами статистически недостоверны ($p > 0,05$). Ни в одном случае не было зарегистрировано стенозов, тромбозов или кровотечений; за период наблюдения $2,2 \pm 1,4$ года функция аллопочек сохранена.

Выводы. Адекватная артериальная реконструкция почечного аллотрансплантата является эффективным и безопасным способом подготовки почки к пересадке.

Nowadays, it can be noticed the increase of discrepancy between the necessity in donor material and its availability. As a result, it is necessary to develop a complex approach in view of the transplantations number increase. One of the conditions is the acceptability of organs with anatomical peculiarities [1].

The adequacy of blood supply in the allograft is one of the main factors of kidney transplant vitality and function and the effectiveness of transplantation itself [2]. Preparation kidney for transplantation has the primary importance and it can not be underestimated. As a result, different variants of vascular reconstructions have been studied and improved.

According to the literature data in 10–15 % cases the requirement in different arterial reconstructions of allograft vessels has appeared [3].

Taking into account the long-term results of transplantation of multiarterial kidney allografts it is noticed the increasing of ischemia time [4,5]. This fact influences very negatively the functional suitability of transplant [6-8]. It is noticed the increasing risk of complications development [5,9]. Other authors deny this point of view and demonstrate the safe of the multiarterial kidney allografts using in their studies [10,11]. The forecast kidney allograft survival depends significantly on the surgical technology quality [1,3,12–15].

The aim of the study was to investigate the effectiveness and variants of arterial reconstructions of kidney allograft.

Material and Methods

The results of kidney transplantation were analyzed among 66 patients. During the period from 2012 to 2016, all of them were done kidney transplantation in the department of transplantology of State establishment "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine" on the base of interregional centre of transplantology. There were 37 (56.1 %) men, 29 women (43.9 %), the average age of patients was 33.2 ± 12.0 years. All the patients in the early postoperative period were done the standard examinations for clinical records, ultrasonic examination with scanning of kidney allograft (the figures of ultrasonic examination are presented on average the 7.6 ± 1.9 day after kidney transplantation).

As for multiple renal arteries of donor kidney allograft from live related donor the ostium of the upper pole kidney allograft artery was dissected on the caudal surface. The ostium of the kidney allograft artery lower pole was dissected on the cranial surface for about 1.0 cm. Common neo-ostium was formed with two-lane uninterrupted suture (polypropylene suture 6-0) like "side-to-side". As for multiple renal arteries, their length and distance between them were taken into account. As for hemodynamic little additional upper pole renal artery (diameter to 2 mm) the last one was bound.

Short renal artery was elongated by the way of anastomosis with synthetic vascular prosthesis GORE-TEX Ø 6 mm like "end-to-end" with the help of polytetrafluoroethylene

suture 6-0. In case of revealing the atherosclerosis plaque of renal artery endarterectomy was done.

In all cases renal artery was anastomosed with external iliac artery like "end-to-side".

According to the aim of the study all the patients were divided into two groups.

The first group included 12 (18.2 %) recipients, every one of them was done an arterial reconstruction of kidney allograft. The average age of patients was 30.8 ± 6.5 years, there were 6 (50 %) men and 6 women (50 %).

The second group involved 54 (81.8 %) patients. They were not required for arterial reconstructions of the kidney allograft. The average age of recipients was 33.7 ± 12.9 years, there were 31 (57.4 %) men, 23 women (42.6 %).

As for sexual and age-old features, nosology of terminal stage of chronic renal failure these groups are representative ($p > 0.05$).

For description of frequent data the percentages were used, the differences among groups were estimated with the help of χ^2 -test and Fisher's exact test. Kolmogorov–Smirnov test was used to check up the form of data division. Continuous normally divided data was denoted by the average value and standard deviation. Unmatched t-criterion was used for comparison of average data of independent samples. As for continuous data with division, distinctive from normal one, median, lower and upper quartiles were been in usage. In order to compare the groups in pairs U-test by Mann–Whitney was used (as for independent samples). The availability of connection between parametric data was evaluated with the help of correlation coefficient Pearson's (r). Nonparametric data was estimated with the help of Spearman's coefficient. The power of connection was interpreted following the notion of correlation's coefficient in such way: from ± 0.7 to ± 1 – it is strong correlation, from ± 0.3 to ± 0.699 – it is middle correlation, from ± 0 to ± 0.299 – it is weak correlation.

All types of analysis were performed with the usage of programmes of statistical analysis Microsoft Office Excel 2007 and "Statistica 6.0" for Windows (StatSoft Inc., США) v.6.1 license № AXXR712D833214FAN5. Differences between groups, prognostic value of criterion, correlational dependence were reliable at $p < 0.05$. In all cases values p were bidirectional.

Results and Discussion

The structure of arterial reconstructions of kidney allograft was the following: in 8 cases (57 %) general arterial ostium was formed, in 4 cases (29 %) – additional upper pole renal artery was bound. In 1 case (7 %) – previously formed common neo-ostium of renal artery was continued with the help of synthetic vascular prosthesis, in 1 case (7 %) – the endarterectomy was done (with simultaneous formation of common ostium of renal artery).

Cold ischemia time in the first group was 2.25 (2.04–3.18), in another it was 2.0 (1.5–2.27) hours. According to the results of U-test as for Mann–Whitney's method statistically

true differences ($p=0.020$) are determined. Between surgery on the kidney allograft's arteries and cold ischemia time the correlation is absent ($R=0.356$, $p=0.018$).

Secondary warm ischemia in the first group was 39.0 (20.25–44.0), in another one it was 26.5 (21.0–37.75) minutes. According to Mann–Whitney's U-criterion the differences between groups are statistically unreliable ($p=0.174$). Among arterial reconstructions of kidney allograft and secondary warm ischemia time correlation is not determined ($R=0.171$, $p=0.176$) (Table 1).

Artery stenosis of kidney allograft – is the most widespread vascular complication, which can be observed in the process of kidney transplantation [16]. Stenosis frequency varies within 5–23% [1,3,12–14,17]. Probability of arterial stenosis increases in the process of transplantation of multiarterial kidney allograft. Poor surgical technique can also result in narrowing of the kidney artery: the damage of intima donor's vessels or recipient by the vascular clamps, the damage of intima donor's artery by the cannula during the process of perfusion; errors associated with the suture technique: purse-string effect of anastomosis narrowing, changing of blood flow by the stitch line, inappropriate stitching material, fiber-inflammatory reaction on the polypropylene; renal artery's inflection as a result of its insufficient or excessive length; renal artery's torsion; anastomosis «end-to-end» among the vessels, inappropriate diameter [1,3,12–14,17]. During ultrasonic examination of kidney allograft the following features of arterial stenosis are determined: pulse wave like «tardus-parvus», peak systolic velocity (PSV) of blood flow in the renal artery >250 cm/s, formation between stenotic and prestenotic segments of velocity gradient $>2:1$, decreasing the index of resistance (IR) <0.56 [15,18]. Hemodynamic significant stenosis of kidney allograft artery ($>70\%$, pressure gradient >15 mm of mercury column) more likely leads to the kidney allograft's function violation and has the tendency to the progress with the continuous risk of the transplant loss [1,12–17]. At the same time stenosis can lead to the kidney allograft artery thrombosis [19].

PSV of blood flow in the first group was 89.1 ± 24.6 , in average in another group was – (96.9 ± 33.6) cm/s. Following the results of t-criterion for independent samples the differences among the groups are statistically unreliable ($p=0.450$). Between the surgery on the transplant's arteries and PSV, there is no correlation ($r=-0.096$, $p=0.457$).

The average index of resistance in renal artery of the transplant in the first group was 0.7 ± 0.2 , in another group was -0.6 ± 0.1 . Following the t-criterion for independent samples the significant differences were not noticed ($p=0.448$). Between the arterial reconstructions of kidney allograft and value IP correlation is not determined ($r=0.095$, $p=0.448$) (Table 2).

The frequency of artery thrombosis of allograft varies within 0.2–7.5%. Thrombosis develops during the first week (the most frequently during the first two-three days) after kidney transplantation [1,3,12–16]. The risk factor of arterial thrombosis is the use of multiarterial kidney allograft. Some errors of surgical technique can lead to the thrombosis: unidentified intimal tear, technique defects of vascular stitch, artery's inflection (if the artery is longer than vein or if there is wrong localization of anastomosis formation) [1,3,12–16,20]. The lack of arterial and vein blood flow in kidney allograft is determined in the process of Doppler study [15,18]. Taking

Table 1. Ischemia time

Ischemia time	First group (n=12)	Second group (n=54)
Cold ischemia (hours)	2.25 (2.04–3.18)	2.0 (1.5–2.27)*
Secondary warm ischemia (minutes)	39.0 (20.25–44.0)	26.5 (21.0–37.75)

*: $p < 0.05$ with the usage of Mann–Whitney's U-criterion.

Table 2. Average indexes of ultrasonic examination of kidney allograft arterial blood flow

Features of ultrasonic examination	The first group (n=12)	The second group (n=54)
PSV (cm/s)	89.1 ± 24.6	$96.9 \pm 33.6^*$
IR	0.7 ± 0.2	$0.6 \pm 0.1^*$

*: the p-value was non-significant ($p > 0.05$).

Table 3. Duplex examination with scanning of kidney allograft

Features of ultrasonic examination	The first group (n=12)	The second group (n=54)
The lack of blood flow in kidney allograft, n/%	0/0.0 %	0/0.0 %*
Pulse wave like «tardus-parvus», n/%	0/0.0 %	0/0.0 %*
IR <0.56 , n/%	2/16.7 %	14/25.9 %*
PSV in renal artery >250 cm/s, n/%	0/0.0 %	0/0.0 %*
Velocity gradient (between stenotic and prestenotic segments) $>2:1$, n/%	0/0.0 %	1/1.9 %*

*: the p-value was non-significant ($p > 0.05$).

into account the lack of collateral vessels and low tolerance for warm ischemia such grafts are necessary to remove in the most cases [1,3,12–16,20].

In the process of Doppler study, the features of critical violation of blood flow in kidney allograft were not identified (Table 3). The differences among the groups are statistically unreliable ($p > 0.05$).

In accordance with the literature data different variants of vascular anastomosis in the process of multiarterial kidney allograft transplantation are proposed. In the process of transplantation of dead donor kidney multiple renal arteries on the common aortic Carrel's area anastomose like «toward the end» with external iliac artery of recipient. If the length of Carrel's aortic area is more than 2–2.5 cm, it is possible to divide the vessels and anastomose the renal artery with external iliac artery separately. It is also possible to form the common arterial ostium after dissection of the excessive part of aorta between renal arteries [2,3,12,13,15].

The majority of authors insist on the preservation of polar renal arteries, especially as for lower pole one because it blood supplies to the ureter [2,3,12,13,15]. Ligature of upper pole artery can be safe [21], especially when it has small hemodynamic value (diameter to 2mm) [2,3,13,15].

In the process of transplantation of poliarterial kidney from a live donor some authors recommend to form the common Carrel's area with the help of donor gonadal vein [22]. Other authors report about good results of additional pole renal artery anastomosis with lower epigastric recipient's artery like «end-to-end» [2,3,12,13,15]. There is a point of view, according to which it is better to anastomose upper pole renal artery with upper epigastric artery, lower pole artery of graft with upper epigastric recipient's artery [23]. It is possible to perform the anastomosis of additional artery

with the main stem of renal artery like "toward the end". If the polar artery is very short, it has been previously elongated with the fragment of donor gonadal vein [15].

It is very controversial point of view as for internal iliac artery of recipient use in the process of arterial anastomosis formation with kidney allograft. A lot of authors consider the anastomosis of renal artery with internal iliac artery as a spare variant, because anastomosis with external iliac artery is complicated for various reasons [1,3,13,15]. It has been noticed more frequent part of stenosis in the formation of renal artery anastomosis with internal iliac artery than in the anastomosis with external iliac artery [24]. Other authors simplify this point of view indicating the effectiveness of anastomosis with internal iliac artery [25] and parity between anastomosis of renal artery with external iliac artery or internal iliac artery [26].

The formation of either common ostium or separate arterial anastomosis is equal for differential approach in order to choose the methods and precise technique of vascular anastomosis performing in kidney transplantation [1,3,12,13,15].

Taking into account that artery of kidney allograft from live donor is short it is described the elongation of renal artery with the help of gonadal vein [27].

Adequate arterial reconstructions of kidney allograft are effective and safe method of kidney preparation for transplantation [1,3,12,13,15]. It permits to increase the donors' number [28]. It is particularly important in view of donor organs shortage nowadays [1].

In any case of kidney allograft arterial reconstruction there were not registered any stenosis, thrombosis or bleeding; the function of kidney allograft is preserved (on the 2.2 ± 1.4 years).

Conclusions

1. In the kidney transplantation with the peculiarities of vascular architectonics, elongation of ischemic time takes place, taking into account the performance of vascular reconstructions on the stage of «back table» and complexity of vascular anastomosis formation in the process of transplantation.

2. Adequate arterial reconstruction of kidney allograft is effective and safe method of kidney preparation for the transplantation.

3. The use of kidneys with architectonics peculiarities permits to increase the donors' number. It is particularly important in the context of current dissonance between the necessity and realization of transplantation.

References

- [1] Kälble, T., Alcaraz, A., Budde, K., Humke, U., Karam, G., Lucan, M., et al. (2010) Guidelines on Renal Transplantation. *European Association of Urology*.
- [2] Nykonenko, A. S., Zavgorodniy, S. N., Pollyakov, N. N., Gubka, A. V., Pashuhov, O. V., Laktionov, I. A., & Sushko, Y. V. (2011) *Angiosurgical aspects of kidney transplantation. Medicine today and tomorrow, 1–2(50–51), 174–177*.
- [3] Humar, A., Matas, A. J., & Payne, W. D. (2006) Atlas of organ transplantation. Springer-Verlag London Limited.
- [4] Taghizadeh Afshari, A., Mohammadi Fallah, M. R., Alizadeh, M., Makhdooni, K., Rahimi, E., & Vossoghian, S. (2016) Outcome of Kidney Transplantation From Living Donors With Multiple Renal Arteries Versus Single Renal Artery. *Iran J Kidney Dis.*, 10(2), 85–90.
- [5] Soliman, S. A., Shokeir, A. A., Kamal, A. I., El-Hefnawy, A. S., Harraz, A. M., Kamal, M. M., et al. (2011) Long-term outcome of grafts with multiple arteries in live-donor renal allotransplantation: Analysis of 2100 consecutive patients. *Arab J Urol.*, 9(3), 171–7. doi: 10.1016/j.aju.2011.07.006.
- [6] Denecke, C., Biebl, M., Fritz, J., Brandl, A., Weiss, S., Dziodzio, T., et al. (2016) Reduction of Cold Ischemia Time and Anastomosis Time Correlates with Lower Delayed Graft Function Rates Following Transplantation of Marginal Kidneys. *Ann Transplant.*, 21, 246–55. doi: 10.12659/AOT.896672.
- [7] Kamińska, D., Kościelska-Kasprzak, K., Chudoba, P., & Klinger, M. (2016) Kidney Injury Due to Warm Ischemia During Transplantation Can Be Reduced. *Am J Transplant.*, 16(5), 1639. doi: 10.1111/ajt.13641.
- [8] Heylen, L., Pirenne, J., Samuel, U., Tiekens, I., Naesens, M., Sprangers, B., & Jochmans, I. (2016) The Impact of Anastomosis Time During Kidney Transplantation on Graft Loss: A Eurotransplant Cohort Study. *Am J Transplant.* doi: 10.1111/ajt.14031.
- [9] Zorndrager, M., Krikke, C., Hofker, S. H., Leuvenink, H. G., & Pol, R. A. (2016) Multiple Renal Arteries in Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Transplant.*, 29(21), 469–78.
- [10] Ashraf, H. S., Hussain, I., Siddiqui, A. A., Ibrahim, M. N., & Khan, M. U. (2013) The outcome of living related kidney transplantation with multiple renal arteries. *Saudi J Kidney Dis Transpl.*, 24(3), 615–9.
- [11] Bozkurt, B., Koçak, H., Dumlu, E. G., Mesci, A., Bahadır, V., Tokaç, M., et al. (2013) Favorable outcome of renal grafts with multiple arteries: a series of 198 patients. *Transplant Proc.*, 45(3), 901–3. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.096.
- [12] Danovitch, G. M. (Ed.) (2010) Handbook of Kidney Transplantation. Lippincott Williams & Wilkins Handbook Series.
- [13] Pilotovich, V. S., & Kalachik, O. V. (2009) *Khronicheskaya bolezn' pochek. Metody zamestitel'noj terapii pochek [Chronic kidney disease. Methods of replacement kidney therapy]*. Moscow. [in Russian].
- [14] Hibutiya, M. Sh., Pinchuk, A. V., Shmarina, N. V., Dmitriev, I. V., Storozhev, R. V., Kokov, L. S. et al. (2013) *Sosudistyye oslozhneniya posle transplantatsii pochki [Vascular complications after kidney transplantation]*. Bulletin of transplantology and artificial organs, XV(4), P. 31–38.
- [15] Kalachik, O. V., & Fedoruk, A. M. (2016) *Transplantatsiya pochki: osnovnyye khirurgicheskiye metody, ul'trazvukovaya vizualizatsiya i minimal'no invazivnaya korektsiya patologii a llografta pochki [Kidney transplantation: main surgical methods, ultrasonic visualization and minimal invasive correction of kidney allograft pathology]*. Minsk: Paradox. [in Belarus].
- [16] Szabo-Pap, M., Zadori, G., Fedor, R., Illesy, L., Toth, F., Kanyari, Z., et al. (2016) Surgical Complications Following Kidney Transplantation: A Single-Center Study in Hungary. *Transplant Proc. Sep.*, 48(7), 2548–2551. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.07.012.
- [17] Nasseralla, J. C., Oliveira, C. M., Cerqueira, J. B., Souza, S., Silva, S. L., Santos, L. C., et al. (2016) Artery Stenosis of the Renal Graft: Experience of a Center of Northeastern Brazil. *Transplant Proc.*, 48(1), 74–80. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.11.004.
- [18] Moreno, C. C., Mittal, P. K., Ghonge, N. P., Bhargava, P., & Heller, M. T. (2016) Imaging Complications of Renal Transplantation. *Radiol Clin North Am.*, 54(2), 235–49. doi: 10.1016/j.rcl.2015.09.007.
- [19] Fallahzadeh, M. K., Yatavelli, R. K., Kumar, A., & Singh, N. (2014) Acute transplant renal artery thrombosis due to distal renal artery stenosis: A case report and review of the literature. *J Nephropathol.*, 3(3), 105–8. doi: 10.12860/jnp.2014.20.
- [20] Ammi, M., Daligault, M., Sayegh, J., Abraham, P., Papon, X., Enon, B., & Picquet, J. (2016) Evaluation of the Vascular Surgical Complications of Renal Transplantation. *Ann Vasc Surg.*, 33, 23–30. doi: 10.1016/j.avsg.2016.03.002.
- [21] Hiramitsu, T., Okada, M., Futamura, K., Yamamoto, T., Tsujita, M., Goto, N., et al. (2016) Impact of grafting using thin upper pole artery ligation on living-donor adult kidney transplantation: The STROBE study. *Medicine (Baltimore)*, 95(42), e5188. doi: 10.1097/MD.0000000000005188.
- [22] He, B., Mou, L., Mitchell, A., & Delriviere, L. (2013) Meticulous use of techniques for reconstruction of multiple renal arteries in live donor kidney transplantation. *Transplant Proc.*, 45(4), 1396–8. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.12.013.
- [23] Amirzargar, M. A., Babolhavaei, H., Hosseini, S. A., Bahar, H., Gholyaf, M., Dadras, F., et al. (2013) The new technique of using the epigastric arteries in renal transplantation with multiple renal arteries. *Saudi J Kidney Dis Transpl.*, 24(2), 247–53.
- [24] Benoît, G. (2011) Surgical view of a series of 3,000 kidney transplantations. *Bull Acad Natl Med.*, 195(2), 351–62.
- [25] Tomić, A., Milović, N., Marjanović, I., Bjelanović, Z., Leković, I., Micković, S., & Stamenković, D. (2015) Different techniques of vessel reconstruction during kidney transplantation. *Vojnosanit Pregl.*, 72(7), 614–8. doi: 10.2298/VSP131210038T.
- [26] Hwang, J. K., Kim, S. D., Park, S. C., Choi, B. S., Kim, J. I., Yang, C. W., et al. (2010) The long-term outcomes of transplantation of kidneys with multiple renal arteries. *Transplant Proc.*, 42(10), 4053–7. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.09.075.

- [27] Uysal, E., Yuzbasioglu, M. F., Ikidag, M. A., Dokur, M., & Gurer, O. A. (2016) Successful Elongation of a Short Graft Renal Artery by a Gonadal Vein. *Exp Clin Transplant.*, 20. doi: 10.6002/ect.2015.0002.
- [28] McLoughlin, L. C., Davis, N. F., Dowling, C. M., Power, R. E., Mohan, P., Hickey, D. P., et al. (2014) Ex vivo reconstruction of the donor renal artery in renal transplantation: a case-control study. *Transpl Int.*, 27(5), 458–66.

Information about authors:

Vildanov S. R., MD, Postgraduate Student, Department of Transplantology and Endocrine Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, State establishment: "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine".

Nykonenko A. O., MD, PhD, DSci, Professor, Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Rusanov I. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Transplantology and Endocrine Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, State establishment: "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine".

Nykonenko O. S., MD, PhD, DSci, Professor, Academician of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, Corresponding Member of the Academy of Sciences of Ukraine, Rector of the State establishment: "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine", Head of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Вільданов С. Р., очний аспірант каф. трансплантології та ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України».

Никоненко А. О., д-р мед. наук, професор каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Русанов І. В., канд. мед. наук, доцент каф. трансплантології та ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України».

Никоненко О. С., д-р мед. наук, професор, академік НАМН України, чл.-кор. НАН України, ректор ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», зав. каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Вильданов С. Р., очный аспирант каф. трансплантологии и эндокринной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины».

Никоненко А. А., д-р мед. наук, профессор каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Русанов И. В., канд. мед. наук, доцент каф. трансплантологии и эндокринной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины».

Никоненко А. С., д-р мед. наук, профессор, академик НАМН Украины, чл.-кор. НАН Украины, ректор ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины», зав. каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interests.

Надійшло до редакції / Received: 15.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 29.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 10.01.2017

Chronic allergic skin diseases in men: the influence of age-related dishormonal status

N. Yu. Reznichenko

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words:

dermatitis,
hormones,
males.

Zaporozhye
medical journal
2017; 19 (1),
46–49

DOI:
10.14739/2310-1210.
2017.1.91635

E-mail:
nreznichenko@mail.ru

The study of the etiology and pathogenesis of allergic skin diseases, as well as a reasonable selection of their optimal treatment are extremely relevant problems of modern medicine. Changes in the sex and gonadotropic hormones levels, which occur in patients with chronic allergic dermatoses and affect them, are studied insufficiently.

The objective of this work was to study changes in levels of sex and gonadotropic hormones in patients with allergic dermatoses in older age groups and the development of effective methods of their treatment.

Materials and Methods. Were examined 203 men: 36 healthy persons aged 25–44 years, 167 male aged 45–64 years (including 63 healthy males and 104 patients with chronic allergic dermatoses). The assessment of allergic dermatoses severity was conducted according to the SCORAD system. The evaluation of patients' life quality was performed by means of a DLQI questionnaire. The Aging Males Symptoms Scale was used. The concentration of testosterone, testosterone-binding globulin, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin were studied in blood serum by ELISA.

Results. During the study it was found that male patients with chronic allergic dermatoses had significantly lower testosterone levels and significantly higher levels of follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, testosterone-binding globulin in comparison with the group of healthy men of similar age. Additional use of drug on the basis of steroidal saponins in the complex therapy of male patients aged 45–64 years with chronic allergic dermatoses had a positive clinical effect, which manifested by reduction of SCORAD index, DLQI index, Aging Males Symptoms Scale index and also normalized the level of testosterone. Additional use of nootropic drug in this cohort of patients had positive clinical effect, which manifested by reduction of SCORAD index, DLQI index, Aging Males Symptoms Scale index and also normalized the levels of testosterone, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and prolactin.

Conclusions. The obtained results indicate the existence of age-related dishormonal state in male patients aged 45–64 years with chronic allergic dermatoses. The results of investigation substantiate the feasibility of corrective measures in male patients with allergic chronic dermatoses, by the use of nootropic drug and drug on the basis of steroidal saponins.

Ключові слова:

дерматити,
гормони,
чоловіки.

Запорізький
медичний
журнал. – 2017. –
Т. 19, № 1(100). –
С. 46–49

Хронічні алергічні захворювання шкіри у чоловіків: вплив вікового дисгормонального статусу

Н. Ю. Резніченко

Вивчення етіології та патогенезу алергічних захворювань шкіри, як і вибір оптимального лікування, являють собою надзвичайно важливі проблеми сучасної медицини. Зміни рівнів статевих і гонадотропних гормонів, що відбуваються в пацієнтів із хронічними алергічними дерматозами та впливають на них, вивчені недостатньо.

Мета роботи – вивчити зміни рівнів статевих і гонадотропних гормонів у пацієнтів з алергодерматозами старших вікових груп і розробити ефективні методи їх лікування.

Матеріали та методи. Обстежили 203 чоловіки: 36 здорових осіб (25–44 років), 167 чоловіків (45–64 років), включаючи 63 здорових і 104 хворих із хронічними алергодерматозами. Тяжкість алергодерматозів оцінювали за шкалою SCORAD. Оцінювання якості життя здійснювали за опитувальником DLQI. Застосовували опитувальник Aging Males Symptoms Scale. Концентрацію тестостерону, тестостеронз'язувального глобуліну, фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормонів, пролактину в сироватці крові визначали імуноферментним методом.

Результати. Під час дослідження виявили, що в чоловіків, які хворі на хронічні алергічні дерматози, рівень тестостерону був вірогідно нижчим, а рівні фолікулостимулюючого гормона, лютеїнізуючого гормона, пролактину, тестостеронз'язувального глобуліну – вірогідно вищими порівняно зі здоровими чоловіками аналогічного віку. Додаткове використання препарату на основі стероїдних сапонінів у комплексній терапії чоловіків (45–64 років), які хворі на хронічні алергічні дерматози, мало позитивний клінічний ефект, що проявлялось зменшенням індексу SCORAD, індексу DLQI, індексу за Aging Males Symptoms Scale, а також нормалізацією рівню тестостерону. Додаткове застосування ноотропного препарату в цій когорті хворих мало позитивний клінічний ефект, що проявлялось зменшенням індексу SCORAD, індексу DLQI, індексу за Aging Males Symptoms Scale, а також нормалізацією рівнів тестостерону, лютеїнізуючого гормона, фолікулостимулюючого гормона та пролактину.

Висновки. Результати свідчать про наявність вік-асоційованого дисгормонального стану в чоловіків (45–64 років), які хворі на хронічні алергодерматози, доводять доцільність корегувальних заходів у чоловіків, які хворі на хронічні дерматози, шляхом застосування ноотропних препаратів і препаратів на основі стероїдних сапонінів.

Хронические аллергические заболевания кожи у мужчин: влияние возрастного дисгормонального статуса

Н. Ю. Резниченко

Изучение этиологии и патогенеза аллергических заболеваний кожи, как и выбор оптимального лечения, представляют собой чрезвычайно важные проблемы современной медицины. Изменения уровней половых и гонадотропных гормонов, которые происходят у пациентов с хроническими аллергическими дерматозами и влияют на них, изучены недостаточно.

Цель работы – изучить изменения уровней половых и гонадотропных гормонов у пациентов с аллергодерматозами старших возрастных групп и разработать эффективные методы их лечения.

Материалы и методы. Обследовали 203 мужчины: 36 здоровых лиц в возрасте 25–44 лет, 167 мужчин в возрасте 45–64 лет (включая 63 здоровых и 104 больных с хроническими аллергодерматозами). Оценка тяжести аллергодерматозов проводилась по шкале SCORAD. Оценка качества жизни проводилась по опроснику DLQI. Применялся опросник Aging Males Symptoms Scale. Концентрация тестостерона, тестостеронсвязывающего глобулина, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, пролактина определялась в сыворотке крови иммуноферментным методом.

Результаты. Во время исследования выявлено, что у мужчин, больных хроническими аллергическими дерматозами, уровень тестостерона был достоверно ниже, а уровни фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина, тестостеронсвязывающего глобулина – достоверно выше в сравнении со здоровыми мужчинами аналогичного возраста. Дополнительное применение препарата на основе стероидных сапонинов в комплексной терапии мужчин в возрасте 45–64 лет, больных хроническими аллергическими дерматозами, имело положительный клинический эффект, что проявлялось снижением индекса SCORAD, индекса DLQI, индекса Aging Males Symptoms Scale, а также нормализовало уровень тестостерона. Дополнительное применение ноотропного препарата у этой когорты больных имело положительный клинический эффект, что проявлялось уменьшением индекса SCORAD, индекса DLQI, индекса Aging Males Symptoms Scale, а также нормализовало уровни тестостерона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и пролактина.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о наличии возрастного дисгормонального состояния у мужчин в возрасте 45–64 лет, больных хроническими аллергодерматозами; обосновывают целесообразность проведения корректирующих мероприятий у мужчин, больных хроническими дерматозами, путём применения ноотропных препаратов и препаратов на основе стероидных сапонинов

Ключевые слова:
дерматиты,
гормоны,
мужчины.

Запорожский
медицинский
журнал. – 2017. –
Т. 19, № 1(100). –
С. 46–49

The main dermatoses with the leading allergic component in pathogenesis and clinical course are atopic dermatitis, various forms of eczema, allergic contact dermatitis [1,2]. The study of the etiology and pathogenesis of these skin diseases, as well as a reasonable selection of their optimal treatment are extremely relevant problems of modern medicine [1,2]. Numerous studies showed the complex multifaceted nature of the violations on the part of different organs and systems in patients with allergic dermatitis [2–4]. However, changes in the levels of sex and gonadotropic hormones, which occur in patients with chronic allergic dermatose and affect them, are studied insufficiently. This fact justifies the need for further research [4].

The objective of investigation

Investigation of changes in sex and gonadotropic hormones levels in patients with allergic dermatitis in older age groups and the development of effective methods of their treatment.

Materials and methods

Were examined 203 men: 36 healthy persons aged 25–44 years, 167 male aged 45–64 years (including 63 healthy males and 104 patients with chronic allergic dermatoses). The assessment of allergic dermatoses severity was conducted according to the SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) system [5]. The evaluation of patients' life quality was performed by means of a DLQI (Dermatology Life Quality Index) questionnaire [6]. The questionnaire survey according to the Aging Males Symptoms Scale (AMS) was conducted to assess the symptoms of males aging and the androgen

deficiency. The concentration of testosterone (T), testosterone-binding globulin (TSG), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL) were studied in blood serum by ELISA.

In order to determine the effectiveness of the proposed methods patients with chronic allergic dermatoses were divided into 3 therapeutic groups, depending on the used method of treatment. Group I received standard therapy of chronic allergic dermatosis. Group II used basic therapy and nootropic drug additionally. Group III received basic therapy and additional herbal remedies on the basis of steroidal saponins. Patients in all 3 groups were examined after 3 months of starting treatment.

Basic therapy of chronic allergic dermatoses included elimination regime (elimination of contact with allergens and nonspecific stimuli, including food), skin care products (application of emollients), topical treatment (application of topical corticosteroids, topical inhibitors of calcineurin, antibacterial agents – if necessary), systemic treatment (H1-antihistamines, detoxicating, hyposensitizing medicines, enzyme preparations, antibacterial therapy for certain indications), physiotherapy.

To compare the data in different groups we used paired Student's t-test with the calculation of arithmetic mean value (M) and the standard error of the arithmetic average (m). The normality of data distribution was checked using the Shapiro–Wilk test at the significance level of 0.01. When we evaluated the received data, the level of significance was taken as 0.05 (the differences between the data were considered reliable at $p < 0.05$, with only exception – the Shapiro–Wilk test). Statistical processing of results was performed using software Statistica 6.1 (StatSoft Inc., serial № AGAR909E415822FA).

Results and Discussion

During the study it was found that male patients with chronic allergic dermatoses had significantly lower testosterone levels and significantly higher levels of LH, FSH, prolactin, TSH in comparison with group of healthy men of similar age (Table 1).

Considering the obtained results of hormone levels and TSH investigation in male patients aged 45–64 years with chronic allergic dermatoses, we proposed additional use of the nootropic drug and phytomedicine based on steroidal saponins in the treatment of allergic diseases. The choice of a nootropic drug was caused by primarily identified violations of the gonadotropins levels in male patients of older age groups with chronic allergic dermatoses. Nootropic drugs have the ability to improve metabolism in brain and, consequently, to exert a normalizing effect on processes regulated by brain. The choice of plant-based steroidal saponins was grounded by the identified decrease in testosterone levels in male patients aged 45–64 years with chronic allergic dermatoses, which required appropriate correction. Herbal remedies contained mainly steroidal saponins of the furostanol type,

among which protodioscin was prevailed. Protodioscin metabolized in the organism to dehydroepiandrosterone.

The results of the disease clinical picture dynamics and quality of life depending on the therapy regimens are presented in the Table 2. As it is seen from the Table 2, the courses of treatment in all therapeutic groups of patients led to improvement of the clinical course of chronic allergic dermatoses. It manifested by reduction of SCORAD index. However, the decrease in SCORAD index was more intense in individuals who were receiving additional nootropic drug or herbal drug on the basis of steroidal saponins. This is evidenced by the presence of significant differences in SCORAD index and percent Δ SCORAD between the group of patients who used standard therapy, and patients treated with the nootropic drug or herbal drug on the basis of steroidal saponins.

A similar trend was noted in the quality of patients' life. Standard therapy of patients with chronic allergic dermatoses improved their quality of life, which was manifested by a decrease in DLQI. However, a better improvement of life quality was noted in patients who additionally received a nootropic medicine or herbal remedies on the basis of steroidal saponins. We obtained significant differences in the values of the DLQI index and percentage Δ DLQI between the group of patients after the basic therapy and groups with additional use of a nootropic drug or phytomedicine based on steroidal saponins. Percentage of persons, who had DLQI index less than 5 points in 3 months from the beginning of treatment, was higher in the groups with additional use of a nootropic drug or phytomedicine based on steroidal saponins compared to persons who received only basic therapy.

AMS index after the basic therapy was slightly lower (32.8 ± 0.40) than before treatment (33.6 ± 0.4), but significant differences were not received. However, in patients with allergic dermatoses, who received basic therapy in combination with a nootropic drug and in combination with plant-based steroidal saponins, AMS index was significantly lower than before treatment (31.6 ± 0.7 and 31.7 ± 0.7 vs 33.6 ± 0.4 accordingly).

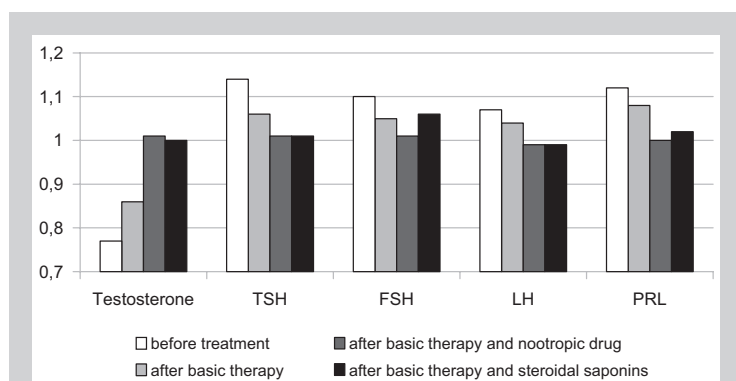


Fig. 1. Hormone levels and TSH in male patients with chronic allergic dermatoses aged 45–64 years depending on the treatment (results obtained in healthy men aged 45–64 years taken as 1).

Table 1. The levels of AMS index, sexual hormones and gonadotropins, TSH in healthy men and males with chronic allergic dermatoses

Indicator	Males aged:		
	25–44 years	45–64 years (healthy)	45–64 years (with allergic dermatoses)
Testosterone, nmol/L	18.67±0.48	14.72±0.51*	11.23±0.47**
TSH, nmol/L	33.19±0.44	43.47±0.98*	51.13±1.34**
FSH, IU/L	3.12±0.04	3.98±0.08*	4.56±0.06**
LH, U/L	3.11±0.04	3.68±0.05*	4.07±0.06**
PRL, mMe/l	219.3±2.4	257±5.2*	286.1±4.3**
AMS, score	24.3±0.4	30.1±0.4*	33.6±0.4**

*: statistically significant differences ($P < 0.05$) when compared with males aged 25–44 years; #: statistically significant differences ($P < 0.05$) when compared the group of healthy males aged 45–64 years and males aged 45–64 years with chronic allergic dermatoses.

Table 2. Dynamics of clinical indicators and quality of life in patients with chronic allergic dermatoses, depending on treatment schemes

Groups of patients	SCORAD	Δ SCORAD, %	DLQI	Δ DLQI, %	DLQI < 5, %
before treatment	44.1±0.92		13.4±0.43		
after basic therapy	24.0±1.52*	50.8±2.67	6.9±0.67*	47.8±4.45	47.4
after basic therapy and nootropic drug	15.8±1.83**	66.6±3.42#	3.9±0.49**	69.9±3.44#	63.5
after basic therapy and steroidal saponins	17.4±1.95**	65.9±3.32#	5.0±0.53**	62.1±5.11#	62.7

*: statistically significant differences ($P < 0.05$) when compared with group of patients before treatment; #: statistically significant differences ($P < 0.05$) when compared with group after basic therapy.

The study also included the investigation of the different schemes of chronic allergic dermatitis treatment effectiveness in relation to the normalization of the sex and gonadotropic hormones levels. The results are presented in Fig. 1. For clarity, the results of patients' examination were compared with the results of healthy men aged 45–64 years. The results of healthy males aged 45–64 years were taken as 1. As it can be seen from Fig. 1, the examination of patients in 3 months after the beginning of treatment showed that dyshormonal status of patients reduced on the background of the clinical picture improvement. However, the lowered testosterone levels and higher levels of FSH, prolactin, LH, and TSH remain in patients after basic therapy only in comparison with similar results in healthy men aged 45–64 years.

At the same time, concentrations of testosterone, FSH, LH and prolactin reached the levels of healthy men aged 45–64 years after 3 months of treatment in patients with chronic allergic dermatoses, who received basic therapy in combination with a nootropic drug (Fig. 1). Normalization of the FSH, prolactin, LH concentrations were seen, because nootropic drug had positive influence on the metabolic processes in the brain and, thereby, improved hormonal interaction.

The use of the drug on the basis of steroidal saponins in the treatment of chronic allergic dermatoses led to the normalization of testosterone concentrations in the blood of patients, reduced concentrations of LH to values obtained in healthy men aged 45–64 years (Fig. 1). The use of the drug on the basis of steroidal saponins in complex treatment of chronic allergic dermatoses did not give the possibility to reduce the level of FSH and prolactin in blood of patients that can be explained by the mechanism of the drug action. Normalization of testosterone concentrations does not automatically lead to the elimination of dyshormonal state, and requires targeted interventions.

Conclusions

Male patients aged 45–64 years with chronic allergic dermatoses had significantly lower testosterone levels and significantly higher levels of FSH, prolactin, LH, TSH in comparison with group of healthy men of similar age. Additional use of drug on the basis of steroidal saponins in the complex therapy of male patients aged 45–64 years with chronic allergic dermatoses had a positive clinical effect, which manifested by reduction of SCORAD index, DLQI index, AMS index and also normalized the level of testosterone. Additional use of nootropic drug in the complex therapy of male patients aged 45–64 years with chronic allergic dermatoses had positive clinical effect, which manifested by reduction of SCORAD index, DLQI index, AMS index and also normalized the levels of testosterone, FSH, prolactin, LH.

Prospects for further research: to study the influence of age-related dyshormonal state on clinical course of other chronic dermatoses.

References

- [1] Carlsten, C., Dimich-Ward, H., Ferguson, A., Watson, W., Rousseau, R., & Dybuncio, A. (2013). Atopic dermatitis in a high-risk cohort: natural history, associated allergic outcomes, and risk factors. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 110(1), 24–28. doi: 10.1016/j.anai.2012.10.005.
- [2] Garmhausen, D., Hagemann, T., Bieber, T., Dimitriou, I., Fimmers, R., & Diepgen, T. (2013). Characterization of different courses of atopic

dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy*, 68(4), 498–506. doi: 10.1111/all.12112.

- [3] Kubo, A., Nagao, K., & Amagai, M. (2012). Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J. Clin. Invest.*, 122(2), 440–447. doi: 10.1172/JCI57416.
- [4] Reznichenko N. Yu. (2013). The state of the sympathoadrenal and vago-insular systems in men of mature age, who suffer from allergic dermatoses. *Crimean J. of Experimental and Clinical Medicine*, 3(1–2), 24–27.
- [5] Charman, C., Chambers, C., & Williams, H. (2003). Measuring atopic dermatitis severity in randomized controlled clinical trials: what exactly are we measuring? *J. Invest. Dermatol.*, 120, 932–941. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12251.x.
- [6] Finlay, A. Y. (2001). Quality of life in atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 45, 64–66.

Information about author:

Reznichenko N. Yu.,
MD, PhD, DSci, Associate Professor, Department
of Dermatovenereology and Cosmetology with the Course
of Dermatovenereology and Aesthetic Medicine of the Faculty
of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University,
Ukraine.

Відомості про автора:

Резніченко Н. Ю.,
д-р мед. наук, доцент каф. дерматовенерології та косметології
з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО,
Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Резниченко Н. Ю.,
д-р мед. наук, доцент каф. дерматовенерологии и косметологии
с курсом дерматовенерологии и эстетической медицины ФПО,
Запорожский государственный медицинский университет,
Украина.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interests.

Надійшло до редакції / Received: 14.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 29.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 10.01.2017

Особливості гормонів фетоплацентарного комплексу при переношеній вагітності

Н. Ю. Богуславська

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова:

переношена вагітність, мати, плід, обмін, прогестерон, естріол, плацентарний лактоген, кортизол.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 50–54

DOI:

10.14739/2310-1210.2017.1.91636

E-mail:

bohulavska@i.ua

Актуальність проблеми переношеної вагітності зумовлена насамперед високим рівнем перинатальної, малюкової захворюваності та смертності при цій акушерській патології, а також високою частотою кесаревого розтину та ускладнень при запізнілих пологах. Частота переношеної вагітності коливається в межах від 3,5 до 16 %. У порівнянні з доношеними новонародженими перинатальна захворюваність у цій групі вище в 1,7 раза, а смертність – у 5,5 раза.

Мета роботи – вивчити особливості функціонування фетоплацентарного комплексу під час переношеної вагітності, виявити взаємозв'язок ускладнень перебігу гестаційного періоду та перинатальних наслідків залежно від порушень фетоплацентарного комплексу.

Матеріали та методи. З метою вивчення особливостей перебігу запізнілих пологів і перинатальних наслідків при цьому здійснений аналіз 96 вагітних із запізнілими пологами (2013–2015 рр.), які народили дітей у термін 41–42 тижні. Як контрольну групу обстежили 41 вагітну, які за клініко-демографічними ознаками не відрізнялися від групи порівняння, але з пологами в терміні 37–40 тижнів.

Результати. У жінок із переношеною вагітністю плацентарний лактоген становив 10,31 мг/мл і був на 30 % нижчим від аналогічного показника у групі доношеної вагітності (14,64 мг/мл). Зниження рівня плацентарного лактогену призводить до зниження біосинтетичних процесів і затримки розвитку плода. У жінок із переношеною вагітністю виявили зниження рівня естріолу – 7,16 нг/мл наприкінці гестаційного періоду порівняно з групою доношеної вагітності (12,11 нг/мл), що відповідає традиційним уявленням про патогенетичні особливості формування переношеної вагітності – відсутність підйому рівня естріолу перед початком пологів. У жінок у групі переношеної вагітності прогестерон був майже вдвічі меншим – 85,83 нг/мл ($p < 0,05$), ніж у групі контролю (158,79 нг/мл). У жінок із групи переношеної вагітності відзначили зниження кортизолу перед початком пологів до 29,25 нмоль/мл, що вірогідно менше від аналогічного показника групи доношеної вагітності (36,11 нмоль/мл). У фізіологічних умовах підвищення гормона стресу кортизолу свідчить про активацію системи гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз під час підготовки організму жінки до пологів.

Висновки. У жінок із переношеною вагітністю спостерігається зниження гормонів фетоплацентарного комплексу порівняно з контрольною групою: кортизолу на 19 % ($p < 0,05$), плацентарного лактогену – на 30 % ($p < 0,05$), естріолу – на 41 % ($p < 0,08$) і прогестерону – на 46 % ($p < 0,05$), що призводить до формування відповідного патологічного гормонального тла переношеної вагітності та характеризує наявність плацентарної дисфункції в цієї категорії вагітних.

Ключевые слова:

переношенная беременность, мать, плод, обмен, прогестерон, эстриол, плацентарный лактоген, кортизол.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 50–54

Особенности гормонов фетоплацентарного комплекса при переношенной беременности

Н. Ю. Богуславская

Актуальность проблемы переношенной беременности обусловлена прежде всего высоким уровнем перинатальной, младенческой заболеваемости и смертности при данной акушерской патологии, а также высокой частотой кесарева сечения и осложнений при запоздалых родах. Частота переношенной беременности колеблется в пределах от 3,5 до 16 %. По сравнению с доношенными новорожденными перинатальная заболеваемость в данной группе выше в 1,7 раза, а смертность – в 5,5 раза.

Цель работы – изучить особенности функционирования фетоплацентарного комплекса при переношенной беременности, выявить взаимосвязь осложнений течения гестационного периода и перинатальных исходов в зависимости от нарушений фетоплацентарного комплекса.

Материалы и методы. С целью изучения особенностей течения запоздалых родов и перинатальных исходов при этом провели анализ 96 беременных с запоздалыми родами (2013–2015 гг.), которые родили детей в срок 41–42 недели. В качестве контрольной группы обследовали 41 беременную, которые по клинко-демографическим признакам не отличались от группы сравнения, но с родами в сроке 37–40 недель.

Результаты. У женщин с переношенной беременностью плацентарный лактоген составлял 10,31 мг/мл и был ниже аналогичного показателя группы доношенной беременности (14,64 мг/мл). Снижение уровня плацентарного лактогена приводит к замедлению биосинтетических процессов и задержке развития плода. У женщин группы переношенной беременности также обнаружили снижение уровня эстриола – 7,16 нг/мл в конце гестационного периода по сравнению с группой доношенной беременности (12,11 нг/мл), что соответствует представлениям о патогенетических особенностях формирования переношенной беременности – отсутствие подъёма уровня эстриола перед началом родов. В результате обследования женщин в группе переношенной беременности обнаружено существенное снижение уровня прогестерона – 85,83 нг/мл, в то же время в группе доношенной беременности этот показатель был почти вдвое больше – 158,79 нг/мл. У женщин из группы переношенной беременности отмечено снижение кортизола перед началом родов до 29,25 нмоль/мл, что меньше аналогичного показателя группы доношенной беременности (36,11 нмоль/мл), повышение гормона стресса кортизола свидетельствует об активации системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников при подготовке организма женщины к родам.

Выводы. У женщин с переношенной беременностью наблюдается снижение гормонов фетоплацентарного комплекса по сравнению с контрольной группой: кортизола – на 19 % ($p < 0,05$), плацентарного лактогена – на 30 % ($p < 0,05$), эстриола – на 41 % ($p < 0,08$) и прогестерона – на 46 % ($p < 0,05$), что приводит к формированию соответствующего патологического гормонального фона переношенной беременности и характеризует наличие плацентарной дисфункции у данной категории беременных.

Features of fetoplacental complex function in prolonged pregnancy

N. Yu. Bohuslavskaya

The frequency of post-term pregnancy ranges from 3.5 to 16 %. Compared to full-term newborns perinatal morbidity was in the post-term pregnancy group 1.7 times higher and mortality – in 5.5 times.

The aim. To study the features of fetoplacental complex functioning in the post-term pregnancy; to detect relationship between complications of the gestational period and perinatal outcomes based on the fetoplacental complex violations.

Materials and Methods. To study the features of delayed delivery and perinatal outcomes in this case 96 pregnant women with prolonged delivery, who gave birth in the term of 41-42 weeks were analyzed for 2013–2015. As a control group we examined 41 pregnant women, who did not differ from the comparison group by clinical and demographic characteristics, but with delivery in term of 37-40 weeks.

Results. In women with term pregnancy placental lactogen was 14.64 mg/ml and it was higher than the same indicator of post-term pregnancy (10.31 mg/ml). Reducing placental lactogen leads to a decrease in biosynthetic processes and growth retardation. In women of term pregnancy we found increased levels of estriol – 12.11 ng/ml at the end of gestational period, compared with prolonged pregnancy group (7.16 ng/ml), which corresponds to our concepts of the post-term pregnancy pathogenic features formation – lack of estriol level increasing before the start of delivery. The examination of the control group women showed a strong increase of progesterone – 158.79 ng/ml, while in the group of post-term pregnancy this index was almost 2 times less – 85.83 ng/ml. In women of term pregnancy group marked increase cortisol level before delivery was observed to 36.11 nmol/ml, more than the same indicator of post-term pregnancy (29.25 nmol/ml). Increased stress hormone cortisol indicates the hypothalamus-pituitary- adrenal cortex system activation for childbirth preparation.

Conclusions. There is a statistically significant decrease in hormones of the fetoplacental complex in prolonged pregnancy compared to the control group: cortisol – 19 % ($p < 0.05$), placental lactogen – 30 % ($p < 0.05$), estriol – 41 % ($p < 0.08$) and progesterone – 46 % ($p < 0.05$), which leads to the pathological hormonal background formation corresponding to prolonged pregnancy and is characterized by placental dysfunction in this category of pregnant women.

Key words:

pregnancy prolonged, (maternal-petal, exchange), progesterone, estriol, placental lactogen, cortisol, hydrocortisone.

Zaporozhye
medical journal
2017; 19 (1),
50–54

Актуальність проблеми переношеної вагітності зумовлена насамперед високим рівнем перинатальної, малюкової захворюваності та смертності при цій акушерської патології, а також високою частотою кесаревого розтину та ускладнень при запізнених пологах. Частота переношеної вагітності коливається у межах від 3,5 до 16 %. Порівняно з доношеними новонародженими перинатальна захворюваність у цій групі вища в 1,7 раза, а смертність – у 5,5 раза [1]. Так, Р. Crowley вказує на різке підвищення перинатальної захворюваності та смертності під час терміну гестації понад 42 тижні. За даними S. Mahjoub et al., частота перинатальної захворюваності переношених дітей у 2,9 раза вища, ніж серед доношених дітей. Це пов'язано з низькою стійкістю плода до гіпоксії внаслідок підвищеної зрілості структур головного мозку плода, зменшення надходження до нього кисню через плаценту, в якій відбуваються морфо-функціональні інволютивні зміни [2].

З настанням вагітності, її перебігом, розвитком і характером пологової діяльності велика роль належить естрогенам, гестагенам, кортикостероїдам, хоріонічному гонадотропіну, деяким тканинним гормонам (ацетилхолін, катехоламіни, серотонін, кініни, гістамін, простагландини), ензимам, електролітам, мікроелементам і вітамінам [3].

На підставі досліджень багатьох авторів встановлено, що під час нормальної вагітності спостерігають зростання рівня естрогенів аж до кінця вагітності. Рівень естріолу зростає особливо швидко після 32 тижня вагітності. Встановлено, що естрон та естріол відіграють важливу роль у підготовці організму вагітної до пологів. Найвища концентрація естрогену спостерігається під час пологів. Рівень естрогенів відіграє важливу роль у настанні пологів, але не є пусковим фактором цього процесу. Синтез естріолу здійснює фетоплацентарна система. Він починається з дегідроепіандростерону в надниркових залозах плода, який в його печінці гідролізується до 16-дегідроепіандростерону, а у плаценті перетворюється на естріол. Тільки невелика

кількість дегідроепіандростерону та 16-дегідроепіандростерону утворюється в організмі матері [4].

Встановлено, що аномалії розвитку плода з вираженими ураженнями надниркових залоз призводять до переносування вагітності. Отже, можна припустити, що причина переношеної вагітності нерідко пов'язана з плодом і плацентою, а також з первинною інертністю матки [3].

Порушення в фетоплацентарній системі є однією з причин пізнього виникнення пологової діяльності та її аномалій. Плід перезріває, його потреба в кисні зростає, знижується стійкість центральної нервової системи до кисневої недостатності. Одночасно відбуваються глибокі зміни у плаценті (дегенерація, кальцифікація, дисоціація її дозрівання). Під час переносування вагітності потреба в кисні у плода підвищується, а стійкість до гіпоксії знижується, зміни у плаценті ускладнюють доставку плоду необхідної кількості кисню та інших потрібних речовин [5].

Зміни, що спостерігаються у плаценті при переношеній вагітності, вірогідно, є вторинними. Але надалі вони можуть відігравати важливу роль у стероїдогенезі, стані плода та виникненні пологової діяльності. Плацентарна недостатність призводить до порушення обміну речовин плода. Зважаючи на наявність такого тісного зв'язку плода та плаценти, зниження життєздатності плода негативно позначається на функції плаценти. Так створюється коло патологічних процесів, що притаманні переношеній вагітності [6].

Досліджуючи вміст стероїдних гормонів у плазмі крові та амніотичній рідині, встановили, що найнижчий рівень сумарних естрогенів визначається при переношеній вагітності [1]. Зниження відбувається передусім завдяки естріолу. Його низька концентрація створює гальмувальну дію на рефлекторний вплив гіпоталамо-гіпофізарної системи, збільшення продукції окситоцину та синтезу простагландину у плаценті, котрі викликають скоротливу діяльність матки. Під час недостатності естрогенів порушується підготовка шийки та нижнього сегмента матки

до пологів. Великий відсоток незрілості шийки матки при перенесеній вагітності пов'язаний саме з дефіцитом на-самперед естріолу. Найбільше зниження рівня естріолу та надмірна кількість естрогену, що циркулює в організмі жінки з перенесеною вагітністю, призводять до затримки прогестерону у тканинах матки, а це гальмує розвиток пологової діяльності [3].

Здійснений аналіз літературних даних підтверджує, що за терміну вагітності понад 41 тиждень порушується стан плода, збільшується кількість новонароджених з асфіксією та погіршується перебіг періоду новонародженості. Отже, своєчасна діагностика, прогнозування перенесеної вагітності має важливе значення для вибору термінів і методів розродження з метою поліпшення перинатальних наслідків.

Мета роботи

Проаналізувати особливості змін вмісту гормонів фето-плацентарного комплексу при перенесеній вагітності та дослідити взаємозв'язок ускладнень перебігу гестаційного періоду, перинатальних наслідків і виявлених гормональних зсувів.

Матеріали і методи дослідження

З метою вивчення особливостей перебігу запізнілих пологів і перинатальних наслідків при цьому здійснили аналіз 96 вагітних із пролонгованою вагітністю (2013–2015 рр.), які народили дітей у термін 41–42 тижні. Як контрольну групу обстежили 41 вагітну, які за клініко-демографічними ознаками не відрізнялися від групи порівняння, але з пологоми в термін 37–40 тижнів. Отже, залежно від терміну гестації пацієнток поділили на 2 групи. До 1 (контрольної) увійшла 41 пацієнтка з пологоми в терміні гестації 37–40 тижнів, 2 (основну) групу становили 96 пацієнток, в яких пологи відбулися в 41–42 тижні вагітності.

Середній вік вагітних жінок ($M \pm m$) у групі перенесеної вагітності – $27,54 \pm 1,23$ року (від 15 до 45 років), у контрольній групі середній вік жінок – $27,19 \pm 1,18$ року (від 15 до 45 років). Групи вагітних не розрізнялися вірогідно за віком.

Ультразвукове дослідження виконували на апараті «Biomedica Au-530» із використанням лінійного датчика частотою 3,5 МГц двічі на тиждень після 40 тижнів вагітності. За даними УЗД визначали функціональний стан плода та виявляли ознаки внутрішньоутробного страж-

данія плода. Під час фетометрії визначали окружність голівки, живота, довжину стегна. Результати порівнювали за стандартною фетометричною таблицею (В. М. Демидов, Б. Є. Розенфельд, 1998) і розраховували передбачувану масу плода. Також оцінювали положення, передлежання плода та наступні біофізичні параметри: частоту, тип дихальних рухів, рухову активність і м'язовий тонус плода, об'єм навколоплідних вод і ступінь зрілості плаценти. Вивчаючи структури плаценти, використовували класифікацію її ступеня зрілості по Grannum (1979).

Гормональні дослідження на будь-якому етапі вагітності можуть слугувати діагностичним тестом для оцінювання функцій плаценти, стану плода. Для дослідження рівня гормонів використовували венозну кров.

Рівень загального кортизолу, плацентарного лактогену, естріолу, 17- α -ОН-прогестерону в сироватці крові жінок із доношеною та перенесеною вагітністю визначали за допомогою імуноферментного методу на твердофазному носії (IBL, ФРН) [7].

Дані опрацьовані методами варіаційної статистики за допомогою пакета прикладних програм «Statistica» (version 6.0, StatSoft Inc., США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова–Смирнова та Шапіро–Уїлка. Кількісні ознаки представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середня величина, m – стандартна помилка середньої величини. Для порівняльного аналізу незалежних вибірок із нормальним розподілом вірогідність відмінностей підтверджувалась використанням двовибіркового t -критерію Стюдента. При аналізі вибірок, що не відповідають законам нормального Гаусівського розподілу, використовувався критерій Манна–Уїтні. Порівняння якісних показників здійснили за допомогою критерію χ^2 . Статистичну значущість реєстрували при рівні p менше ніж 0,05.

Результати та їх обговорення

Для об'єктивної діагностики перенесування враховували дані ультразвукового дослідження. При цьому в більшості вагітних виявили традиційні маркери перенесування: ознаки старіння плаценти (III ступінь зрілості) з петрифікатами та маловоддям. Ознаки старіння плаценти виявили тільки у 3 (7,32 %) пацієнток із контрольної групи, а в основній групі вони реєструвалися в 1/5 (20 %) випадків. Значна кількість петрифікатів і маловоддя рідко зустрічались ізольовано (хоча в основній групі у 3 вагітних відзначалися у вигляді моносимптомів), але в поєднанні з іншими ознаками перенесування вагітності виявлялися у 20 % пацієнток (табл. 1).

Ознаки старіння плаценти та петрифікати відзначалися у 4,17 %, маловоддя з плацентою 3 ступеня зрілості виявлено в 14,58 % вагітних основної групи. На підставі даних, що наведені в таблиці 1, можна відзначити, що в основній групі практично кожна друга вагітна мала ті чи інші ультразвукові ознаки перенесування вагітності, водночас як у контрольній групі загальна кількість жінок з аналогічною симптоматикою не перевищувала 15 %. Виявлене нами зниження обсягу навколоплідних вод при перенесеній вагітності узгоджується з даними інших авторів. Додатковою ознакою стала наявність суспензії підвищеної ехогенності в навколоплідних водах.

Одним із показників погіршення стану плода є зниження його рухової активності. Це пояснюється низкою факторів: підвищенням ступеня зрілості центральної нер-

Таблиця 1. Ультразвукові ознаки перенесування вагітності в жінок (абс. %).

Показник, одиниці вимірювання	Вагітні		Усього (n=137)
	Контрольна група (n=41)	Основна група (n=96)	
Моносимптомність			
Ознаки старіння плаценти, n (%)	3 (7,32 %)	22 (22,92 %)*	25 (18,25 %)
Множинні петрифікати, n (%)	–	1 (1,04 %)	1 (0,73 %)
Маловоддя, n (%)	1 (2,44 %)	2 (2,08 %)	3 (2,19 %)
Полісимптомність			
Ознаки старіння плаценти, петрифікати, n (%)	1 (2,44 %)	4 (4,17 %)	5 (3,65 %)
Ознаки старіння плаценти, маловоддя, n (%)	–	14 (14,58 %)*	14 (10,22 %)
Ознаки старіння плаценти, маловоддя, петрифікати, n (%)	1 (2,44 %)	1 (1,04 %)	2 (1,46 %)

*: статистична значущість відмінностей порівняно з контрольною групою менше ніж 0,05.

вової системи, тривалим впливом гіпоксії, виснаженням симпатико-адреналової системи та зниженням кількості навколоплідних вод.

Симптоми перенесування новонароджених у групах обстежених вагітних наведені в таблиці 2. Під час огляду новонароджених виявили характерні ознаки перенесування: відсутність первородної змазки, сухість і лущення шкіряного покриву, зниження тургору шкіри, щільні кістки черепа, вузькі шви, джерельця. Згідно з цими даними в контрольній групі народилося 3 живих перенесених дітей (які мають більше одного симптому), що становить майже 7 % від загальної кількості новонароджених, які народилися в терміні гестації 37–40 тижнів.

Як видно з таблиці 2, в основній групі кількість таких новонароджених була більшою (12,5 %), ніж у групі контролю. Вірогідно частіше траплялась мацерація шкіри стоп новонароджених (6,25 % проти 2,44 %, $p < 0,05$), щільні кістки черепа та вузькі шви і джерельця (7,29 % проти 4,88 %, $p < 0,05$).

Перенесування вагітності виникає під впливом складних нейрогуморальних факторів, що порушують скоротливу функцію міометрію та гальмують своєчасний розвиток пологової діяльності. Зміни у плаценті, плацентарна недостатність можуть бути одним із чинників, що сприяє перенесуванню, а плацента є ключовим органом синтезу гормонів вагітності. Тому визначення рівня відповідних гормонів може допомогти вчасно діагностувати порушення співвідношення між естрогенами, гестагенами, кортикостероїдами, гонадотропінами та запобігти розвитку ускладнень, зокрема пролонгації вагітності. У жінок, яких обстежили, визначили рівні гормонів (табл. 3).

У нормі при вагітності спостерігається підвищення рівня естріолу з максимумом його значень під час пологів. Найшвидше зростає рівень естріолу після 32 тижня вагітності. Основна функція гормону на цьому етапі – підготовка організму жінки до пологів. Звичайно, естріол не є пусковим механізмом, але відіграє важливу роль у початку та перебігу пологів.

У жінок основної групи виявили вірогідно нижчий рівень естріолу – 7,16 нг/мл порівняно з групою доношеної вагітності (12,11 нг/мл). Практично в усіх обстежених нами жінок із перенесеною вагітністю було відсутнє збільшення рівня естріолу у другій половині вагітності, що відповідає традиційним уявленням про патогенетичні особливості формування пролонгації вагітності.

У жінок із перенесеною вагітністю був виявлений суттєво нижчий рівень прогестерону – 85,83 нг/мл, ніж у жінок контрольної групи (158,79 нг/мл). Однак показники сироваткового вмісту прогестерону в жінок як з перенесеною, так і з доношеною вагітністю були в межах референтних значень. Поєднання в жінок основної групи низьких рівнів естріолу та прогестерону формує відповідне гормональне тло, що сприяє пролонгації вагітності.

Велику роль у розвитку пологової діяльності має співвідношення рівня прогестерону та естріолу. За нормального перебігу вагітності перед пологами це співвідношення наближається до 11:1, а при перенесеній вагітності відбувається чимале зміщення в бік збільшення частки прогестерону, внаслідок чого це співвідношення становить майже 40:1. Ця дисфункція фетоплацентарного комплексу призводить до аномалій пологової діяльності, а також доволі часто сприяє розвитку гіпоксії плода. Чим триваліше перенесування вагітності, тим більш виражене порушення

Таблиця 2. Симптоми перенесування новонароджених груп вагітних, n (%)

Показник, одиниці вимірювання	Вагітні		Усього (n=137)
	Контрольна група (n=41)	Основна група (n=96)	
Моносимптомність			
Мацерація шкіри стоп, n (%)	1 (2,44 %)	6 (6,25%)*	7 (5,11 %)
Щільні кістки черепа, n (%)	24 (58,54 %)	50 (52,08 %)	74 (54,01 %)
Вузькі шви та джерельця, n (%)	4 (9,76 %)	7 (7,29 %)	11 (8,03 %)
Полісимптомність			
Щільні кістки черепа та мацерація шкіри стоп, n (%)	1 (2,44 %)	4 (4,17 %)	5 (3,65 %)
Щільні кістки черепа та вузькі шви, джерельця, n (%)	2 (4,88 %)	7 (7,29%)*	9 (6,57 %)
Мацерація шкіри стоп та вузькі шви, джерельця, n (%)	0 (0 %)	1 (1,04 %)	1 (0,73 %)

*: статистична значущість відмінностей порівняно з контрольною групою менше ніж 0,05.

Таблиця 3. Вміст гормонів фетоплацентарного комплексу в сироватці крові вагітних (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Вагітні (n=137)		Рівень значущості відмінностей між групами
	Контрольна група (n=41)	Основна група (n=96)	
Прогестерон, нг/мл	158,79±27,69	85,83±8,48	0,0129
Кортизол, нмоль/л	36,11±1,94	29,25±0,99	0,002
Плацентарний лактоген, мг/мл	14,64±1,87	10,31±1,08	0,0469
Естріол, нг/мл	12,11±2,35	7,16±0,58	0,0428

співвідношення прогестерону та естріолу.

У нашому дослідженні співвідношення прогестерону до естріолу в контрольній групі становило 13:1, а у групі перенесеної вагітності – 12:1, що свідчить про незначний дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу в бік прогестерону, та формування пологової домінанти у вагітних жінок може бути відтермінованим.

Досліджували також рівні плацентарного лактогену. Під час нормального перебігу вагітності у крові жінки цей гормон визначається з 6 тижня вагітності, а потім пропорційно зростає зі збільшенням маси плаценти, а з 34 тижня майже не змінюється у зв'язку із зупиненням росту плаценти. Отже, можемо опосередковано зробити висновок про стан плаценти, виходячи із рівнів плацентарного лактогену у крові жінки. У жінок із доношеною вагітністю плацентарний лактоген був вірогідно ($p = 0,0469$) вищим від аналогічного показника групи перенесеної вагітності й становив 14,64 мг/мл, що також свідчить про функціональну повноцінність фетоплацентарного комплексу в жінок контрольної групи. В основній групі рівень плацентарного лактогену становив 10,31 мг/мл, що відповідає межах норми для цього періоду вагітності та показує індекс плацентарної функції в організмі вагітної жінки. Нижчі значення плацентарного лактогену призводять до зменшення надходження глюкози до плода, що компенсується зниженням біосинтетичних процесів у його організмі для зменшення енергетичних витрат, а це, своєю чергою, затримує розвиток дитини.

Щодо кортизолу, відзначимо, що його рівень значно впливає на перебіг вагітності та розвиток пологів. У нормі його рівень поступово підвищується протягом вагітності до 37 тижня, а з 37 по 40 тижнів залишається незмінним. У нашому дослідженні в жінок групи перенесеної вагітності відзначені вірогідно нижчі рівні кортизолу перед початком пологів (29,25 нмоль/мл), ніж у жінок із групи контролю (36,11 нмоль/мл).

Виявлена нами недостатність естрогенів в організмі жінок із переношеною вагітністю порушує підготовку шийки та нижнього сегмента матки до пологів. Великий відсоток незрілості шийки матки при переношеній вагітності пов'язаний саме з дефіцитом передусім естріолу. Найбільше зниження рівня естріолу та надмірна кількість естрону, що циркулює в організмі жінки з переношеною вагітністю, призводять до затримки прогестерону у тканинах матки, що гальмує розвиток пологової діяльності. Також до порушення біосинтезу естріолу приєднується зменшення кількості рецепторів до естріолу в матці.

У другій половині вагітності в нормі збільшується рівень прогестерону, максимальне підвищення спостерігається у 32 тижні вагітності. Чимале підвищення прогестерону при переношеній вагітності чинить гальмівну дію на скоротливу активність матки й може блокувати активність естрогенів, які беруть участь у розвитку пологової діяльності. Однак із розвитком дистресу плода можливе зниження рівня прогестерону через підвищене використання цього гормону плаценти плодом.

Щодо плацентарного лактогену, то синтез цього гормону відбувається у плаценті та забезпечує розвиток плода, регулює різноманітні метаболічні процеси, а також здійснює корелятивний зв'язок організму матері та плода; занадто низький рівень гормону свідчить про плацентарну дисфункцію, його ж високі рівні говорять про відсутність підготовки організму вагітної жінки до пологової діяльності та схильності до перенесування в останні тижні вагітності.

Отже, варто відзначити, що при переношеній вагітності порівняно з контрольною групою спостерігається зниження гормонів фетоплацентарного комплексу: кортизолу – на 19 % ($p=0,02$), плацентарного лактогену – на 30 % ($p=0,0469$), естріолу – на 41 % ($p=0,0408$), прогестерону – на 46 % ($p=0,0129$), що призводить до формування відповідного патологічного гормонального тла переношеної вагітності та характеризує наявність плацентарної дисфункції в цієї категорії осіб.

Висновки

1. У жінок групи переношеної вагітності плацентарний лактоген становив 10,31 мг/мл і був на 30 % ($p=0,0469$) нижчим, ніж у групі контролю (14,64 мг/мл). Зниження рівня плацентарного лактогену призводить до зниження біосинтетичних процесів, затримки розвитку плода.

2. У жінок із групи переношеної вагітності рівень естріолу наприкінці гестаційного періоду (7,16 нг/мл) був на 41 % ($p=0,0428$) нижчим, ніж у жінок із доношеною вагітністю (12,11 нг/мл), що відповідає традиційним уявленням про патогенетичні особливості формування переношеної вагітності, а саме: відсутність підйому рівня естріолу перед початком пологів.

3. У жінок основної групи виявлено суттєве (майже вдвічі) зменшення рівня прогестерону (85,83 нг/мл) порівняно з рівнем цього гормону в жінок групи контролю (158,79 нг/мл).

4. У жінок із групи переношеної вагітності відзначено переважання вмісту кортизолу перед початком пологів на 19 % ($p=0,02$) над аналогічним показником у жінок групи доношеної вагітності (29,25 нмоль/мл). Підвищення гормону стресу кортизолу свідчить про активацію системи гіпоталамус–гіпофіз–кора надниркових залоз під час підготовки організму жінки до пологів.

Перспективи подальших досліджень. Високий відсоток перинатальних втрат, захворюваності новонароджених потребують дальших зусиль у пошуку оптимальних індивідуалізованих підходів до ведення переношеної вагітності та запізнених пологів.

Список літератури

- [1] Степанковская Г.К. Акушерство и гинекология / Г.К. Степанковская, Г.Д. Гордеева. – М.: Эксмо-Пресс, 2010. – 400 с.
- [2] Who is at risk for prolonged and postterm pregnancy? / A.B. Caughey, N.E. Stotland, A.E. Washington, G.J. Escobar // *Am J Obstet Gynecol.* – 2009. – №200(6). – P. 683.
- [3] Characterization of the myometrial transcriptome and biological pathways of spontaneous human labor at term / P. Mittal, R. Romero, A.L. Tarcaet. al. // *J. Perinat. Med.* – 2010. – Vol. 38. – P. 617–643.
- [4] Clark S.L. Term pregnancy: time for a redefinition / S.L. Clark, A.R. Fleischman // *Clin Perinatol.* – 2011. – Vol. 38. – №3. – P. 557–64.
- [5] Decidual leucocyte populations in early to late gestation normal human pregnancy / P.J. Williams, R.F. Searle, S.C. Robson et. al. // *J Reprod Immunol.* – 2009. – Vol. 82. – №1. – P. 24–31.
- [6] Failure of cervical ripening with prostaglandin-E2 can it be predicted? / N. Melamed, A. Ben-Haroush, S. Kremer et. al. // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2010. – Vol. 23. – №6. – P. 536–40.
- [7] Development of rapid and sensitive one-step direct enzyme linked immunosorbent assay for 17-alpha-OH-progesterone in serum / V. Tripathi, S. Nara, S.K. Chaube et. al. // *J. Immuno assay Immunochem.* – 2008. – №29(2). – P. 117–127.

References

- [1] Stepankovskaya, G. K., &Gordeeva, G. D. (2010). *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and gynecology]*. Moscow: Eksmo-Press. [in Russian].
- [2] Caughey, A. B., Stotland, N. E., Washington, A. E., & Escobar, G. J. (2009). Who is at risk for prolonged and postterm pregnancy? *Am J Obstet Gynecol*, 200(6), 683. doi: 10.1016/j.ajog.2009.02.034.
- [3] Mittal, P., Romero, R., Tarca, A. L., Gonzalez, J., Draghici, S., Xu, Y., et al. (2010). Characterization of the myometrial transcriptome and biological pathways of spontaneous human labor at term. *J. Perinat. Med*, 38, 617–643. doi: 10.1515/JPM.2010.097.
- [4] Clark, S. L. & Fleischman, A. R. (2011). Term pregnancy: time for a redefinition. *Clin Perinatol*, 38(3), 557–564. doi: 10.1016/j.cip.2011.06.014.
- [5] Williams, P. J., Searle, R. F., Robson, S. C., Innes, B. A., & Bulmer, J. N. (2009). Decidual leucocyte populations in early to late gestation normal human pregnancy. *J Reprod Immunol.*, 82(1), 24–31. doi: 10.1016/j.jri.2009.08.001.
- [6] Melamed, N., Ben-Haroush, A., Kremer, S., Hod, M., & Yegor, Y. (2010). Failure of cervical ripening with prostaglandin-E2 can it be predicted? *J. Matern Fetal Neonatal Med.*, 23(6), 536–540. doi: 10.3109/14767050903197076.
- [7] Tripathi, V., Nara, S., Chaube, S. K., Rangari, K., Saroha, A., et al. (2008). Development of rapid and sensitive one-step direct enzyme linked immunosorbent assay for 17-alpha-OH-progesterone in serum. *J. Immuno assay Immunochem*, 29(2), 117–127. doi: 10.1080/15321810801887599.

Відомості про автора:

Богуславська Н. Ю., аспірант каф. акушерства та гінекології, Запорізький державний медичний університет, заступник головного лікаря з медичної частини КЗ «Обласний перинатальний центр» ЗОР, Україна.

Сведения об авторе:

Богуславская Н. Ю., аспирант каф. акушерства и гинекологии, Запорожский государственный медицинский университет, заместитель главного врача по медицинской части КУ «Областной перинатальный центр» ЗОС, Украина.

Information about author:

Bohuslavskaya N. Yu., MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Deputy Head physician on medical work of the Municipal Institution "Regional Perinatal Center", Zaporizhzhia, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 05.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 29.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 11.01.2017

Гемодинамічні порушення у фетоплацентарному комплексі під час інфікування вірусом грипу

Л. Р. Нікогосян¹, В. П. Міщенко¹, І. В. Руденко¹, В. К. Ліхачов²

¹Одеський національний медичний університет, Україна, ²Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

Мета роботи – ультразвукове дослідження фетоплацентарного комплексу у вагітних із перенесеною під час вагітності чи наявною гриппозною інфекцією.

Матеріали та методи. Обстежили 102 вагітні. Здійснена ультразвукова діагностика стану фетоплацентарного комплексу, матково-плацентарного, плодово-плацентарного кровотоку методом доплерографії.

Результати. У вагітних із перенесеною під час вагітності або наявною гриппозною інфекцією в I триместрі локальний гіпертонус виявлений у 60,8 % вагітних, часткове відшарування хоріону – у 7,8 %, локалізація плодового яйця в нижніх відділах матки – у 48,0 %. У II триместрі загальний гіпертонус виявлений у 71,6 % спостережень, низька плацентация – у 58,8 %, плацентарна дисфункція – у 100 %, передчасне дозрівання плаценти – у 43,1 %, гіпотрофія, гіпертрофія плаценти – у 54,9 %; 41,2 % відповідно, багатоводдя – у 32,4 %, маловоддя – у 16,7 %, часткове відшарування плаценти – у 24,5 %, загроза пізнього викидня – у 31,4 %, загроза передчасних пологів – у 36,3 %, синдром затримки росту плода – в 52,9 %. У III триместрі загальний гіпертонус виявлений у 72,5 % спостережень, часткове відшарування плаценти – у 27,5 %, низька плацентация – в 48,0 %, плацентарна дисфункція – у 100 %, передчасне дозрівання плаценти та гіпотрофія плаценти – у 45,1 % та 56,9 % відповідно, гіпертрофія – у 44,1 %, багатоводдя – у 37,3 %, маловоддя – у 17,6 %, синдром затримки росту плода – у 59,8 %. Порушення матково-плацентарного кровотоку діагностовані в 52,9 %, плодово-плацентарного кровотоку – у 70,6 %, гострий дистрес плода – у 29,4 %, хронічний дистрес плода – в 70,6 %.

Висновки. Ультразвукове дослідження фетоплацентарного комплексу у вагітних із перенесеною під час вагітності або наявною гриппозною інфекцією показало, що перебіг вагітності супроводжується високою частотою акушерських і перинатальних ускладнень та дає змогу своєчасно виявити наявність загрози їхньому розвитку.

Ключові слова:

ультразвукове дослідження, вагітні, віруси грипу.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 55–58

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.1.91638

E-mail: mischenko_vasil@i.ua

Гемодинамические нарушения в фетоплацентарном комплексе при инфицировании вирусом гриппа

Л. Р. Никогосян, В. П. Мищенко, И. В. Руденко, В. К. Лихачов

Цель работы – ультразвуковое исследование фетоплацентарного комплекса у беременных с перенесённой во время беременности или имеющейся гриппозной инфекцией.

Материалы и методы. Обследовано 102 беременных. Проведена ультразвуковая диагностика состояния фетоплацентарного комплекса, маточно-плацентарного, плодово-плацентарного кровообращения методом доплерографии.

Результаты. У женщин с перенесённой во время беременности или имеющейся гриппозной инфекцией в I триместре локальный гипертонус выявлен у 60,8 %, частичная отслойка хориона – у 7,8 %, локализация плодового яйца в нижних отделах матки – у 48,0 %. Во II триместре общий гипертонус выявлен в 71,6 % наблюдений, низкая плацентация – в 58,8 %, плацентарная дисфункция – в 100 %, преждевременное созревание плаценты – в 43,1 %, гипотрофия, гипертрофия плаценты – в 54,9 %; 41,2 %, многоводие – в 32,4 %, маловодие – в 16,7 %, частичная отслойка плаценты – в 24,5 %, угроза позднего выкидыша – в 31,4 %, угроза преждевременных родов – в 36,3 %, синдром задержки роста плода – в 52,9 %. В III триместре общий гипертонус выявлен в 72,5 % наблюдений, частичная отслойка плаценты – в 27,5 %, низкая плацентация – в 48,0 %, плацентарная дисфункция – в 100 %, преждевременное созревание плаценты и гипотрофия плаценты – в 45,1 % и 56,9 %, гипертрофия – в 44,1 %, многоводие – в 37,3 %, маловодие – в 17,6 %, синдром задержки роста плода – в 59,8 %. Нарушение маточно-плацентарного кровообращения диагностировано у 52,9 %, плодово-плацентарного кровообращения – у 70,6 %, острый дистресс плода – у 29,4 %, хронический дистресс плода – у 70,6 %.

Выводы. Ультразвуковое исследование фетоплацентарного комплекса у беременных с перенесённой во время беременности или имеющейся гриппозной инфекцией показало, что течение беременности сопровождается высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений и позволяет своевременно выявить наличие угрозы их развития.

Ключевые слова:

ультразвуковое исследование, беременные, вирусы гриппа.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 55–58

Hemodynamic abnormalities of feto-placental complex in influenza virus infection

L. R. Nikogosyan, V. P. Mishchenko, I. V. Rudenko, V. K. Likhachov

The aim of the work was to carry out of ultrasound examination of a feto-placental complex in pregnant women who were infected with influenza or infected with influenza at the time of examination.

Materials and Methods. 102 pregnant women were examined. Ultrasound diagnostics of a feto-placental complex, utero-placental, feto-placental blood circulation state has been done by the method dopplerography.

Results. In the first trimester the local hypertonia was revealed in 60.8 % of pregnant women, partial detachment of chorion – in 7.8 %, ovum localization in the bottom departments of uterus – in 48.0 %. In second trimester the general hypertonia was revealed in 71.6 % of monitoring, low placentation – in 58.8 %, placental dysfunction – in 100 %, premature maturation of placenta – in 43.1 %,

Key words:

ultrasonography, pregnant women, influenza virus.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (1), 55–58

hypotrophy and hypertrophy of placenta – in 54.9 % and 41.2 % respectively; hydramnion and oligoamnios – in 32.4 % and 16.7 % respectively, partial placental abruption – in 24.5 %, risk of late-term abortion – in 31.4 %, threat of preterm birth – in 36.3 %, fetal growth retardation syndrome – in 52.9 %. In the third trimester the general hypertonia was revealed in 72.5 % of monitoring, partial placental abruption – in 27.5 %, low placentation – in 48.0 %, placental dysfunction – in 100 %, premature maturation of placenta and hypotrophy of placenta – in 45.1 % and 56.9 % respectively, hypertrophy of placenta – in 44.1 %, hydramnion and oligoamnios – in 37.3 % and 17.6 %, fetal growth retardation syndrome – in 59.8 %. Disturbance of utero-placental blood circulation was diagnosed in 52.9 % of cases, feto-placental blood circulation – in 70.6 %, acute fetal distress – in 29.4 %, chronic fetal distress – in 70.6 %.

Conclusions. Ultrasound examination of feto-placental complex in pregnant women who were infected with influenza or infected with influenza at the time of examination has shown that the pregnancy was accompanied by high frequency of obstetric and perinatal complications. This method permits to reveal the risk of complications development timely.

Серед причин материнської смертності від екстрагенітальної патології перше місце посідають інфекції (36,3 %). Найбільша захворюваність і смертність вагітних спостерігається в період пандемії грипу. Під час епідемії хворіє 30–40 % населення [1,2]. Вагітні найбільш вразливі до інфекцій, особливо до грипу, в останні місяці вагітності та напередодні пологів. Незважаючи на те, що вагітні становлять тільки 1–2 % від загальної популяції, під час пандемії Каліфорнійського грипу (H1N1) у 2009 р. питома вага вагітних, які були шпиталізовані до стаціонарів, становила майже 10 %, з них 57 % – у третьому триместрі (Clinical aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection/ Writing Committee of the Consultation on Clinical aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza). Під час грипозної інфекції порушуються функції імунної, ендокринної систем, активуються хронічні захворювання. Саме тому у вагітних частіше спостерігаються важкі та ускладнені форми грипу.

Біологічні властивості вірусу грипу, наприклад, його епітеліотропність, зумовлюють особливості дії вірусу: переважне ураження слизової оболонки трахеї та бронхів. Токсини, що виділяються вірусом грипу, не тільки викликають клінічну картину захворювання в матері (інтоксикаційний синдром, гіпертермію), а і проникають через плаценту в систему кровообігу плода. У вагітних передавання вірусу грипу відбувається як повітряно-крапельним, так і трансплацентарним шляхами [2]. У патогенезі грипу центральне місце посідають циркуляторні розлади, що пов'язані з токсинемією. Збільшення проникності капілярів, зниження судинної резистентності, підвищення ламкості стають морфологічною основою геморагічних проявів грипу [3].

Вплив вірусу грипу на плід значною мірою залежить від триместру вагітності, в якому відбулося інфікування матері. У першому триместрі відбувається переважне порушення формування органів і систем, особливо нервової системи, або навіть внутрішньоутробна загибель плода. У третьому триместрі вагітності вірус грипу найчастіше викликає недостатність кровообігу у плаценті – плацентарну дисфункцію. Порушення матково-плацентарного та фетоплацентарного кровообігу під час інфікованості вірусом грипу є причиною хронічної гіпоксії плода, синдрому затримки росту плода (СЗРП), дистресу плода, преєклампсії, загрози переривання вагітності та передчасних пологів, аномалії розвитку та прикріплення плаценти, інфекційно-запальних ускладнень з боку матері та плода [4–6]. Зміни матково-плацентарної перфузії характеризуються зниженням притоку крові в міжворсинчастий простір, сповільненням кровотоку в ньому, затримкою відтоку крові та лімфи, підвищенням в'язкості крові [2,4,5].

Інфікування фетоплацентарного комплексу (ФПК) супроводжується гемодинамічними розладами в системі маткових артерій, особливо на стороні плацентації. Циркуляторні порушення викликають дистрофічні зміни у плаценті: нерівномірний розвиток дольок, множинні білуваті вогнища на материнській поверхні або у ворсинчастому хоріоні, дрібні кальцифікати, дистрофічні зміни епітелію амніону та поширений ацидофільний некроз, деструкцію судинних стінок, інтерстиціальне запалення [7,8]. Деструктивні зміни в судинах базальної пластинки, або базальний децидуїт, характеризуються периваскулярними інфільтраціями, набряканням ендотелію, дезорганізацією волокон строми [4]. У судинах ворсин відбувається набрякання та злушчування ендотеліоцитів, проліферація перицитів, дистрофічні зміни стінок. У периваскулярному просторі накопичуються гістіоцити, макрофаги, клітини Кашченка–Гофбауера (ККГ). У стромі ворсин і міжворсинчастому просторі виявляють крововиливи на тлі паретичного розширення капілярів [7].

У вагітних із перенесеною під час вагітності або наявною грипозною інфекцією ультразвукове дослідження ФПК дає можливість своєчасно виявити ознаки загрози розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, обґрунтувати з позицій сучасного акушерства етіопатогенетичну терапію та профілактику цих станів.

Мета роботи

Здійснити ультразвукове дослідження фетоплацентарного комплексу та виявити частоту патологічних змін у вагітних із перенесеною під час вагітності або наявною грипозною інфекцією.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили оцінювання даних ультразвукового дослідження ФПК у 102 вагітних із перенесеною під час вагітності або наявною грипозною інфекцією.

Ультразвукову діагностику стану ФПК у динаміці спостереження виконували апаратом УЗД. Показники плацентографії та плацентометрії оцінювали згідно з класифікацією Р. А. Grannum і В. М. Демидова.

Стан матково-плацентарного кровотоку у вагітних оцінювали за показниками гемодинаміки в обох маткових артеріях, плодово-плацентарного кровотоку – шляхом реєстрації кривих швидкості кровотоку в артерії пуповини методом доплерографії, показники якої оцінювали за класифікацією В. М. Серова та співавт., 1989. Визначали систолічну швидкість кровотоку (С), кінцеву діастолічну швидкість (Д), розраховували систоло-діастолічне співвідношення (С/Д), ІР – індекс резистентності $IP = (C-D)/C$,

де С – максимальна систолічна швидкість кровотоку, Д – кінцева діастолічна швидкість кровотоку), пульсаційний індекс (ПІ) = (С-Д)/М, де М – середня швидкість кровотоку).

Статистичне опрацювання здійснили за допомогою пакета програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Аналіз параметрів щодо нормальності розподілу виконали за тестом Шапіро–Уїлка. Описову статистику для кількісних показників представляли у вигляді середнього арифметичного та стандартної похибки середньої – $M \pm m$, а за умов розподілу, відмінного від нормального, – у вигляді медіани та міжквартильного розмаху $Me (Q_{25} - Q_{75})$. Якісні показники надані у вигляді абсолютної кількості та процентів. Порівняння якісних показників здійснювали за критерієм χ^2 . Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Дані ультразвукового обстеження ФПК наведені в *таблиці 1*.

Наявністю транзитного гіпертонусу матки в усіх вагітних характеризувався I триместр, при цьому локальний гіпертонус виявлений у 60,8 % випадків. Часткове відшарування хоріону відзначено в 7,8 % випадків із локалізацією плодового яйця в нижніх відділах матки у 48,0 %. Загроза переривання вагітності (ЗПВ) у I триместрі становила 17,6 % випадків і може мати пояснення з позицій оцінювання можливих патогенетичних механізмів розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень при інфікуванні організму вагітної вірусом грипу.

У II триместрі транзитний гіпертонус матки спостерігали у 100 % вагітних з наявною або перенесеною грипоною інфекцією, при цьому загальний гіпертонус виявлений у 71,6 % спостережень, а локальний гіпертонус – у 28,4 % вагітних і виявлявся переважно по передній стінці матки і в зоні локалізації плаценти – 82,8 % випадків. Низька плацентажія становила 58,8 %, що характерно для цієї категорії вагітних.

За даними УЗД, плацентарна дисфункція у II триместрі діагностована у 100 % вагітних і характеризувалась передчасним дозріванням плаценти у 44 (43,1 %) випадках на тлі гіпотрофії, гіпертрофії плаценти (54,9 %; 41,2 %), що можна пояснити ступенем змін в організмі вагітних, які хворіють на грип. Для вагітних, які інфіковані вірусом грипу, характерною ознакою було багатоводдя як прояв амніоніту – 33 (32,4 %). Порушення кількості навколоплідних вод у вигляді маловоддя виявлені у 17 (16,7 %) вагітних. Такі зміни у плаценті пояснювали розвиток часткового відшарування плаценти у 25 (24,5 %) спостереженнях, загрози пізнього викидня в терміні 18–22 тижнів – у 32 (31,4 %), загрози передчасних пологів в терміні 22–24 тижні – у 37 (36,3 %) відповідно та супроводжувались синдромом ЗРП у 52,9 %.

Транзитний гіпертонус тіла матки у 100 % супроводжував перебіг вагітності в усіх жінок у III триместрі. Загальний характер він носив у 72,5 % спостережень, локальний – у 27,5 % з локалізацією на передній стінці матки – у 92,9 % випадків. Гіпертонус матки клінічно проявлявся ознаками часткового відшарування плаценти у 27,5 %, низької плацентажії – у 48,0 % випадків відповідно.

За даними УЗД, передчасне дозрівання плаценти, гіпертрофія або гіпотрофія плаценти розцінювались нами

Таблиця 1. Результати ультразвукового дослідження фетоплацентарного комплексу у вагітних, які інфіковані вірусом грипу, $n = 102$.

Патологічні УЗД ознаки порушень фетоплацентарного комплексу	I триместр		II триместр		III триместр	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Загальний гіпертонус матки	40	39,2	73	71,6	74	72,5
Локальний гіпертонус матки:	62	60,8	29	28,4	28	27,5
передньої стінки	–	–	24	82,8	26	92,9
задньої стінки	–	–	3	10,3	2	7,1
дна матки	–	–	2	6,9	–	–
Часткове відшарування хоріону	8	7,8	–	–	–	–
Локалізація плодового яйця в нижніх відділах матки	49	48,0	–	–	–	–
Часткове відшарування плаценти	–	–	25	24,5	28	27,5
Низька плацентажія	–	–	60	58,8	49	48,0
Плацентарна дисфункція	–	–	102	100	102	100
Передчасне дозрівання плаценти	–	–	44	43,1	46	45,1
Гіпотрофія плаценти	–	–	56	54,9	58	56,9
Гіпертрофія плаценти	–	–	42	41,2	45	44,1
Багатоводдя	–	–	33	32,4	38	37,3
Маловоддя	–	–	17	16,7	18	17,6
СЗРП	–	–	54	52,9	61	59,8

як ознаки ПД у вагітних, які інфіковані вірусом грипу, котра діагностована у III триместрі у 100 %. Передчасне дозрівання плаценти та гіпотрофія плаценти діагностовані у 45,1 % і 56,9 % випадків відповідно, гіпертрофія – 44,1 %.

У 56 (54,9 %) вагітних із грипоною інфекцією виявлена патологія кількості навколоплідних вод: багатоводдя (37,3 %), маловоддя (17,6 %). Плацентарна дисфункція з боку плода проявилась синдромом ЗРП у 59,8 % випадків.

Порушення матково-плацентарного кровотоку, яке здебільшого залежить від гемодинамічних змін у системі маткових артерій, діагностовано у 54 (52,9 %) вагітних і характеризувалось вірогідним збільшенням індексу резистентності кровотоку в матковій артерії на стороні плацентажії внаслідок зниження діастолічного компонента та підвищення систолічного в межах від 0,7 у термін 16–18 тижнів вагітності до 0,57 – у терміні 31–40 тижнів щодо норми.

Порушення плодово-плацентарного кровотоку у вигляді патологічної кривої швидкості кровотоку в артерії пуповини характеризувалось зниженням кінцевої діастолічної швидкості кровотоку, підвищенням периферичного судинного опору плодової частини плаценти, про що свідчило збільшення до 4,0 індексу судинної резистентності вище нормативних ($N = 2,6$).

Патологічний тип плодово-плацентарного кровотоку в тому чи іншому вигляді, в тому чи іншому ступені виразності був характерним у 72 (70,6 %) вагітних, які інфіковані вірусом грипу.

Порушення матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку за наявності грипу супроводжувались розвитком гострого чи хронічного дистресу плода у 30 (29,4 %) та 72 (70,6 %) випадках відповідно, що свідчить про глибину змін ФПК під час цієї патології. Наявність гострого дистресу плода вимагала ургентного розродження шляхом кесаревого розтину.

Висновки

1. Перебіг вагітності при інфікуванні вірусом грипу супроводжується високою частотою акушерських і пери-

натальних ускладнень, в основі яких – циркуляторні розлади у фетоплацентарному комплексі, що здебільшого залежать від тяжкості клінічних проявів грипу.

2. Найбільші за частотою та загрозою акушерські та перинатальні ускладнення у вагітних, які інфіковані вірусом грипу, реєструються у III триместрі: загальний гіпертонус – у 72,5 %, часткове відшарування плаценти – у 27,5 %, низька плацентажія – у 48,0 %, плацентарна дисфункція – у 100 %, передчасне дозрівання плаценти – в 45,1 %, гіпотрофія плаценти – у 56,9 %, гіпертрофія плаценти – в 44,1 %, багатоводдя – у 37,3 %, маловоддя – в 17,6 %, синдром затримки росту плода – у 59,8 %, порушення матково-плацентарного кровотоку – у 52,9 %, плодово-плацентарного кровотоку – в 70,6 %, гострий дистрес плода – у 29,4 %, хронічний дистрес плода – в 70,6 %.

3. Ультразвукове дослідження фетоплацентарного комплексу у вагітних із перенесеною під час вагітності або наявною грипоною інфекцією дає змогу своєчасно діагностувати загрозу розвитку акушерських і перинатальних ускладнень та обґрунтувати з позицій сучасного акушерства етіопатогенетично терапію та профілактику цих станів.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на прогнозування розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок, які інфіковані вірусом грипу.

Список літератури

- [1] Шехтман М.М. Острые респираторные заболевания у беременных / М.М. Шехтман, Л.А. Положенкова // Гинекология. – 2005. – Т. 7. – №2. – С. 96–99.
- [2] Maternal acute respiratory infectious diseases during pregnancy and birth outcomes / F. Banfiy, N. Acs, E.H. Puho, A.E. Czeizel // Eur. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 23. – №1. – P. 29–35.
- [3] Гостра респіраторна вірусна інфекція у вагітних: епідеміологія, патогенез, особливості клінічного перебігу, сучасні методи діагностики і лікування / В.В. Лазорішинець, І.В. Шпак, В.В. Камінський та ін. // Здоров'я жінчини. – 2010. – №3(49). – С. 97–101.
- [4] Воронин К.В. Акушерские и перинатальные осложнения при задержке внутриутробного развития плода / К.В. Воронин, Т.А. Лоскутова // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2008. – С. 61–64.
- [5] Запорожан В.М. Сучасні погляди на діагностику гестаційних ускладнень / В.М. Запорожан, В.П. Міщенко, І.В. Руденко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2011. – С. 369–372.
- [6] Коростіль М.О. Особливості перебігу вагітності, пологів та неонатального періоду за наявності синдрому затримки росту плода / М.О. Коростіль // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2010. – С. 615–619.
- [7] Сидорова І.С. Фетоплацентарная недостаточность. Клинические аспекты / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: Знание-М, 2000. – 127 с.
- [8] Ситнікова В.О. Діагностика перинатального інфікування у вагітних з плацентарною дисфункцією / В.О. Ситнікова, Л.В. Чепрас, В.М. Резніченко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2008. – С. 568–571.

References

- [1] Shekhtman, M. M., & Pologenkova, L. A. (2005). Ostrye respiratornye zabolevaniya u beremennykh [Acute respiratory infections in pregnant women]. *Ginekologiya*, 2(10), 96–99. [in Russian].
- [2] Banfiy, F., Acs, N., Puho, E. H., & Czeizel, A. E. (2008). Maternal acute respiratory infectious diseases during pregnancy and birth outcomes. *Eur. J. Epidemiol.*, 23(1), 29–35. doi: 10.1007/s10654-007-9206-2.
- [3] Lazoryshynets, I. V., Shpak, I. V., Kaminskyi, V. V., Boris, A. N., Onishchuk, L. N., & Serbeniuk, A. V. (2010). Hostra respiratorna virusna infektsiia u vahitnykh: epidemiologia, patohenez, osoblyvosti klinichnoho perebihu, suchasni metody diahnozyky i likuvannia [Acute respiratory viral infection in pregnancy: epidemiology, pathogenesis, clinical features, advanced diagnostic and treatment methods]. *Zdorov'e zhenshchiny*, 3(49), 97–101. [in Ukrainian].

- [4] Voronin, K. V., & Loskutova, T. A. (2008). Akusherskie i perinatal'nye oslozhneniya pri zaderzhke vnutritrubnogo razvitiya ploda [Obstetric and perinatal complications of intrauterine growth retardation]. *Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekolohiv Ukrainy*, (P. 61–64). Kyiv: Intermed. [in Ukrainian].
- [5] Zaporozhan, V. N., Mishchenko, V. P., & Rudenko, I. V. (2011). Suchani pohliady na diahnozyku hestatsiinykh uskladnen [Modern views on the Look diagnosis of gestational complications]. *Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekolohiv Ukrainy*, (P. 369–372). Kyiv: Intermed. [in Ukrainian].
- [6] Korostil, M. O. (2010). Osoblyvosti perebihu vahitnosti, polohiv ta neonatalnoho periodu za naiavnosti syndromu zatrymky rostu ploda [The course of pregnancy, childbirth and neonatal period in the presence of fetal growth retardation]. *Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekolohiv Ukrainy*, (P. 615–619). Kyiv: Intermed. [in Ukrainian].
- [7] Sidorova, I. S., & Makarov, I. O. (2000). *Fetoplatentarnaya nedostatochnost': Klinicheskie aspekty* [Placental insufficiency. Clinical aspects]. Moscow: Znanie-M. [in Russian].
- [8] Sytnikova, V. O., Chepras, L. V., & Reznichenko, V. M. (2008). Diahnozyka perynatalnoho infikovannia u vahitnykh z platentarnoiu dysfunktsiei [Diagnosis of perinatal infection in beremennykh with placental dysfunction]. *Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekolohiv Ukrainy*, (P. 568–571). Kyiv: Intermed. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Нікогосян Л. Р., д-р мед. наук, зав. каф. загальної фармації, Одеський національний медичний університет, Україна.
Міщенко В. П., д-р мед. наук, професор каф. акушерства та гінекології № 1, Одеський національний медичний університет, заслужений діяч науки і техніки України.
Руденко І. В., д-р мед. наук, професор каф. акушерства та гінекології № 1, Одеський національний медичний університет, Україна.
Ліхачов В. К., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства та гінекології № 2, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна.

Сведения об авторах:

Нікогосян Л. Р., д-р мед. наук, зав. каф. общей фармации, Одесский национальный медицинский университет, Украина.
Мищенко В. П., д-р мед. наук, профессор каф. акушерства и гинекологии № 1, Одесский национальный медицинский университет, заслуженный деятель науки и техники Украины.
Руденко И. В., д-р мед. наук, профессор каф. акушерства и гинекологии № 1, Одесский национальный медицинский университет, Украина.
Лихачов В. К., д-р мед. наук, профессор каф. акушерства и гинекологии № 2, ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина.

Information about authors:

Nikogosyan L. R., MD, PhD, DSci, Head of the General Pharmacy Department, Odessa National Medical University, Ukraine.
Mishchenko V. P., MD, PhD, DSci, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Odessa National Medical University, Ukraine.
Rudenko I. V., MD, PhD, DSci, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Odessa National Medical University, Ukraine.
Likhachov V. K., MD, PhD, DSci, Professor, Head of Obstetrics and Gynecology Department № 2, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 14.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 10.01.2017

Прийнято до друку / Accepted: 11.01.2017

Вміст і баланс есенціальних мікроелементів у плаценті в різні терміни гестаційного процесу

I. I. Школьна¹, I. V. Тарасова¹, V. V. Маркевич², V. O. Петрашенко¹, M. P. Загородній¹, O. V. Гордієнко¹

¹Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна, ²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

Функціональний стан плаценти, що забезпечує плід поживними речовинами, відіграє важливу роль у невиношуванні вагітності.

Мета роботи – дослідити вміст і баланс есенціальних мікроелементів (Fe, Cu, Co, Zn, Mg, Mn) у плаценті в різні терміни гестаційного процесу.

Матеріали та методи. Вивчений вміст і баланс есенціальних мікроелементів (Fe, Cu, Co, Zn, Mg, Mn) у плаценті 52 жінок, які народили в різні терміни гестаційного процесу. Уміст мікроелементів досліджували за допомогою атомно-абсорбційного спектрофотометра C-115 MI.

Результати. Встановлені середні показники вмісту та співвідношень есенціальних мікроелементів у плаценті жінок, які народили в термін гестації 24–28, 29–31, 32–36 та 37–41 тиждень.

Висновки. Під час гестації у плаценті відбувались інтенсивні процеси накопичення та транспорту есенціальних мікроелементів. Відзначено, що вміст Fe, Cu та Zn збільшувався під час гестації та досягав максимальних значень на 29–31 гестаційному тижні. Показники вмісту Mn досягали пікового значення у 32–36 тижнів. Показники рівня Co у плаценті з вихідного рівня у 24–28 гестаційних тижнів поступово збільшувалися до завершального етапу внутрішньоутробного розвитку, а Mg, навпаки, зменшувалися. Крім того, досліджені показники співвідношення есенціальних мікроелементів у плаценті, котрі показали, що в парах Fe/Co, Cu/Co, Zn/Mn та Mg/Mn відзначалось вірогідне зменшення показників ($p < 0,05$) з 24 по 36 тиждень гестації, а в парах Fe/Mg, Cu/Zn, Cu/Mg та Co/Mg спостерігалось вірогідне збільшення показників співвідношення під час гестаційного процесу. Також встановлена позитивна кореляція між умістом Cu та Mn ($r_{xy}=0,5732$, $p < 0,05$) на 24–28 тижнях гестації, Mg і Mn ($r_{xy}=0,5855$, $p < 0,05$) на 32–36 тижнях, Mg і Mn на 29–31 тижнях ($r_{xy}=0,8272$, $p < 0,01$) та Zn і Mn на 32–36 гестаційних тижнях ($r_{xy}=0,8097$, $p < 0,05$). Отже, особливості транспортування та депонування есенціальних мікроелементів надалі потребують досліджень.

Ключові слова:

мікроелементи, плацента, плід, пологи передчасні.

Запорізький медичний журнал.

– 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 59–62

DOI:

10.14739/2310-1210.2017.1.91708

E-mail:

iryna_shkolna@mail.ru

Содержание и баланс эссенциальных микроэлементов в плаценте на разных сроках гестационного процесса

I. I. Школьная, I. V. Тарасова, V. V. Маркевич, V. A. Петрашенко, H. P. Загородний, E. V. Гордиенко

Функциональное состояние плаценты, которая обеспечивает плод питательными веществами, играет важную роль в невынашивании беременности.

Цель работы – исследовать содержание и баланс эссенциальных микроэлементов (Fe, Cu, Co, Zn, Mg, Mn) в плаценте в разные сроки гестационного процесса.

Материалы и методы. Изучено содержание и баланс эссенциальных микроэлементов (Fe, Cu, Co, Zn, Mg, Mn) в плаценте 52 женщин, родивших в разные сроки гестационного процесса. Содержание микроэлементов исследовали с помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра C-115 MI.

Результаты. Установлены средние показатели содержания и соотношений эссенциальных микроэлементов в плаценте женщин, родивших в срок гестации 24–28, 29–31, 32–36 и 37–41 неделя.

Выводы. В ходе гестации в плаценте происходили интенсивные процессы накопления и транспорта эссенциальных микроэлементов. Отмечено, что содержание Fe, Cu и Zn увеличивалось в ходе гестации и достигало максимальных значений на 29–31 неделе гестации. Показатели содержания Mn достигали пикового значения к 32–36 неделе. Показатели уровня Co в плаценте из исходного уровня в 24–28 недель постепенно увеличивались к завершающему этапу внутриутробного развития, а Mg, наоборот, уменьшались. Кроме того, исследованы показатели соотношений эссенциальных микроэлементов в плаценте, которые показали, что в парах Fe/Co, Cu/Co, Zn/Mn и Mg/Mn отмечалось достоверное уменьшение показателей соотношения в ходе гестационного процесса. Также установлена положительная корреляция между содержанием Cu и Mn ($r_{xy}=0,5732$, $p < 0,05$) в 24–28 недель гестации, Mg и Mn ($r_{xy}=0,5855$, $p < 0,05$) в 32–36 недель, Mg и Mn в 29–31 неделю ($r_{xy}=0,8272$, $p < 0,01$) и Zn и Mn в 32–36 недель гестации ($r_{xy}=0,8097$, $p < 0,05$). Итак, особенности транспорта и депонирования эссенциальных микроэлементов требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова:

микроэлементы, плацента, плод, роды преждевременные.

Запорожский медицинский журнал.

– 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 59–62

Content and balance of trace elements in placenta on different stages of gestation

I. I. Shkolna, I. V. Tarasova, V. V. Markevych, V. O. Petrashenko, M. P. Zagorodnii, O. V. Hordienko

Functional status of placenta, which provides nutrients to the fetus, plays an important role in miscarriage.

The aim: to investigate content and balance of trace elements (Fe, Cu, Co, Zn, Mg, Mn) in placenta in different terms of gestation.

Key words:

trace elements, premature, placenta, fetus, obstetric labor.

Materials and methods. We studied content and balance of essential trace elements (Fe, Cu, Co, Zn, Mg, Mn) in placenta of 52 women which born babies in different terms of gestation. The content of micronutrients studied using atomic absorption spectrophotometer C-115 M1.

Results. We established average content and ratio of essential trace elements in placenta of women which born babies on 24–28, 29–31, 32–36 and 37–41 week of gestation.

Conclusions. Intensive processes of accumulation and transport of essential trace elements took place in placenta during gestation. It was noted that the content of Fe, Cu and Zn was increased during gestation process and reached maximum level on 29–31 week of gestation. Mn content reached maximum level on 32–36 weeks. Indicators of Co in placenta gradually increased from 24–28 week of gestation and Mg level by contrast reduced. In addition, we investigated the ratio of essential trace elements in placenta, which showed that in pairs Fe/Co, Cu/Co, Zn/Mn and Mg/Mn we observed a significant decreasing of indicators ($p < 0.05$) from 24 to 36 week of gestation, and in pairs Fe/Mg, Cu/Zn, Cu/Mg and Co/Mg – significant increasing of indicators during gestational process. Also we found a positive correlation between Cu and Mn ($r_{xy} = 0.5732$, $p < 0.05$) at 24–28 weeks of gestation, Mg and Mn ($r_{xy} = 0.5855$, $p < 0.05$) on 32–36 weeks, Mg and Mn on 29–31 weeks ($r_{xy} = 0.8272$, $p < 0.01$) and Zn and Mn on 32–36 week of gestation ($r_{xy} = 0.8097$, $p < 0.05$). So, features of transport and deposition of essential trace elements require further research.

Проблема невиношування залишається однією з найбільш значущих у сучасній перинатології та педіатрії, адже тільки у 2010 році 14,9 мільйона дітей народились передчасно, що еквівалентно 11,1 % усім живонародженим новонародженим у світі [1,2].

Провідну роль у перебігу вагітності відіграє функціональний стан плаценти, а плацентарна недостатність є однією з причин передчасних пологів [3].

Плацента забезпечує плід поживними речовинами, зокрема й есенціальними мікроелементами (Fe, Cu, Co, Zn, Mg, Mn). Вони, як встановлено, відіграють важливу роль у його рості та розвитку [4–6].

Практично не вивченими є питання вмісту та балансу вищевказаних есенціальних мікроелементів (МЕ) у плаценті жінок, які народили дітей у різні терміни гестаційного процесу, що робить їх надзвичайно актуальними для дослідження.

Мета роботи

Дослідити вміст і баланс есенціальних МЕ (Fe, Cu, Co, Zn, Mg, Mn) у плаценті в різні терміни гестаційного процесу.

Матеріали і методи дослідження

Вивчили вміст і баланс есенціальних МЕ у плаценті 52 жінок, із них 39 породіль народили передчасно, а 13 матерів – здорових доношених дітей.

Породіль поділили на групи відповідно до терміну гестації: жінки, які народили в термін гестації 24–28 тижнів (група I); матері, які народили у 29–31 тиждень гестації (група II); породіллі, які народили дітей у 32–36 гестаційні тижні (група III). Окремо розглядали жінок, які народили здорових доношених дітей у термін гестації 37–41 тиждень (група IV). У кожній групі було по 13 породіль.

Середній гестаційний вік при народженні у групі I становив $26,23 \pm 0,43$ тижня, у II – $30,62 \pm 0,14$ тижня, у III – $34,54 \pm 0,39$ тижня, у IV – $39,38 \pm 0,42$ тижня.

Середні показники маси тіла та зросту були $995,38 \pm 80,82$ г і $37,15 \pm 1,27$ см у I групі, $1708,46 \pm 66,89$ г і $42,62 \pm 0,43$ см – у II, $2286,92 \pm 115,28$ г і $45,46 \pm 0,53$ см – у III, $3468,46 \pm 161,73$ г і $51 \pm 0,49$ см – у IV групі.

Зразки тканини плаценти брали з її центральної частини. Для визначення МЕ в гомогенаті клітин плаценти застосовували атомно-абсорбційний спектрофотометр C-115 M1, що оснащений комп'ютерною приставкою для

автоматичного оброблювання вмісту МЕ (HBO «Selmi», Україна).

Обчислювали середню арифметичну (M), середню помилку середньої величини (m). Визначали розрахункові показники, а саме: показники співвідношення есенціальних МЕ та коефіцієнт кореляції їхнього вмісту (R_{xy}) у плаценті матерів, які народили в термін гестації 24–28, 29–31, 32–36 і 37–41 тиждень. Результати опрацювали з використанням пакета програми «AtteStat» для MS Excel. Визначали вірогідність різниці з урахуванням критерію Стюдента (t), вважаючи за вірогідну ймовірність помилки менше ніж 5 % ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

У процесі внутрішньоутробного розвитку вже на 24–28 тижні гестації відбувалось накопичення плацентою заліза ($158,49 \pm 18,5$ мкг/г) і міді ($2,27 \pm 0,3$ мкг/г). До 29–31 тижня вміст цих МЕ досягав свого максимуму ($306 \pm 55,74$ мкг/г і $2,91 \pm 0,24$ мкг/г) відповідно. Але до 32–36 та особливо 37–41 тижня внутрішньоутробного розвитку відбувалось чимале зменшення Fe та Cu відносно максимального рівня (в 1,8 і 3,8 раза для заліза, у 2,25 і 3,5 раза для міді відповідно). Очевидно, це свідчить про те, що до 29–31 тижня гестації у плаценті активно депонуються ці МЕ. Після 31 тижня внутрішньоутробного розвитку відбувалось значне їхнє зменшення, що пов'язано, на нашу думку, з швидким ростом і розвитком плода та чималим зростанням його потреби в Fe та Cu.

Характер змін умісту есенціальних МЕ у плаценті під час гестаційного процесу представлений на *рисунку 1*.

Подібну динаміку мав характер змін плацентарного вмісту цинку. Найвищі його значення знаходили на 24–28 та 29–31 тижні гестації ($90,55 \pm 12,56$ мкг/г і $101,07 \pm 15,97$ мкг/г відповідно). З 32 тижня внутрішньоутробного розвитку відбувалось інтенсивне зменшення вмісту Zn, що, можливо, пов'язано з його активним використанням плодом. Уміст цього МЕ у плаценті зменшувався більше ніж утричі порівняно з піковим значенням. За даними інших дослідників, ризик дефіциту цинку збільшується в недоношених немовлят і в дітей із малою масою для гестаційного віку [7].

Дещо іншу динаміку мав плацентарний уміст марганцю. Інтенсивне депонування його у плаценті спостерігалось аж до 32–36 тижня гестації, а потім відбувалось інтенсивне його зменшення. Наприкінці вагітності рівень

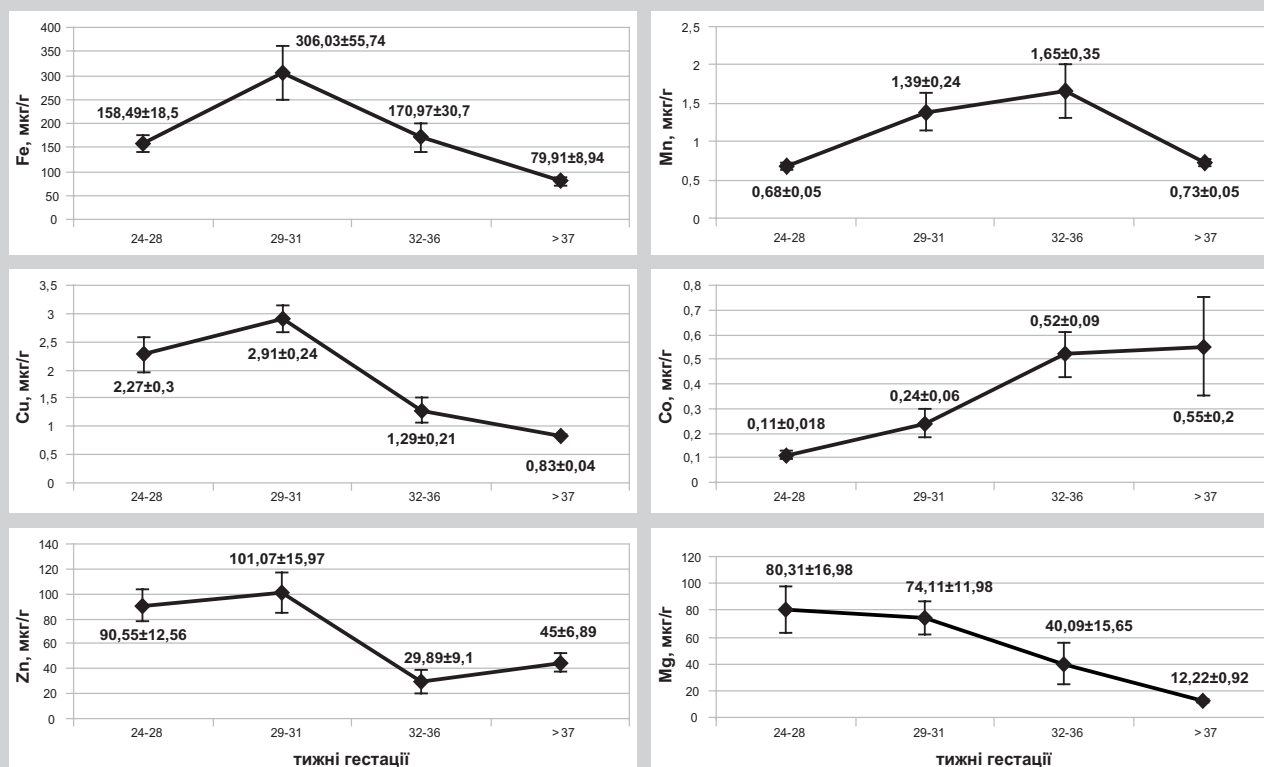


Рис. 1. Уміст есенціальних МЕ у плаценті під час гестаційного процесу.

Mn зменшився у 2,3 раза порівняно з максимальним умістом на 32–36 тижні.

Щодо кобальту, то під час вагітності вміст його зростає у 4,7 раза з 24 по 36 тиждень гестації. Це, очевидно, пов'язано з тим, що потреба плода в Co для становлення функції еритропоезу на ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку є найбільш значущою.

Уміст плацентарного магнію на 24–28 тижні гестації був $80,31 \pm 16,98$ мкг/г, а потім неухильно зменшувався та досягав найнижчих значень на завершальному етапі гестаційного процесу ($12,22 \pm 0,92$ мкг/г). Інші дослідники також встановили, що активний транспорт магнію через плаценту до плода відбувається передусім у пізніх термінах вагітності [6].

Важливе значення в обміні есенціальних МЕ має не тільки їхній уміст, а і баланс (співвідношення). Дослідили співвідношення в 15 парах МЕ. Вірогідні зміни показників знаходили в парах Fe/Co, Fe/Mg, Cu/Co, Cu/Zn, Cu/Mg, Co/Mg, Zn/Mn, Mg/Mn. Так, у парах Fe/Co, Cu/Co, Zn/Mn та Mg/Mn відзначалось вірогідне зменшення показників ($p < 0,05$) із 24 по 36 тиждень гестації. На противагу в парах МЕ Fe/Mg, Cu/Zn, Cu/Mg та Co/Mg спостерігалось вірогідне збільшення показників співвідношення під час гестаційного процесу. Це означає, що серед МЕ, котрі депоновані у плаценті, домінували Fe, Cu, Co та Mn.

Вищенаведене свідчить про надзвичайно високий динамізм і напруженість умісту та балансу есенціальних МЕ, що може суттєво змінюватись у разі різноманітних уражень плаценти.

Дослідження показників умісту есенціальних МЕ виявили позитивний взаємозв'язок у парах Cu–Mn ($r_{xy} = 0,5732$, $p < 0,05$) на 24–28 тижнях гестації, Mg–Mn

($r_{xy} = 0,5855$, $p < 0,05$) на 32–36 тижнях внутрішньоутробного розвитку та в парах Mg–Mn на 29–31 тижнях ($r_{xy} = 0,8272$, $p < 0,01$) та Zn–Mn на 32–36 гестаційних тижнях ($r_{xy} = 0,8097$, $p < 0,05$). Ці дані свідчать про синергізм взаємодії у вказаних парах МЕ. Зокрема, відбувається вплив марганцю на засвоєння міді, магнію, цинку. Відомо, що Mn відіграє важливу роль як кофактор для багатьох ферментативних реакцій. Він також бере участь у функціонуванні антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза, та активує глікозилтрансферазу, яка має важливе значення для розвитку кісткової та сполучної тканини [8]. Деякі дослідження показують взаємозв'язок між рівнем марганцю у крові матері та масою тіла при народженні дитини [9]. Отже, плацента є органом, який відіграє важливу роль як депо есенціальних МЕ. До того ж, під час гестаційного процесу відбуваються чималі зміни їхнього вмісту та балансу, що, очевидно, зумовлено, з одного боку, змінами функціонального стану плаценти, з іншого – потребами плода.

Висновки

1. Під час гестаційного процесу плацента виявляла високу напруженість і динамізм функціонування щодо вмісту есенціальних МЕ. Динаміка показників умісту есенціальних МЕ різнилася. Так, показники рівня Fe, Cu та Zn у плаценті збільшувались під час гестаційного процесу та досягали максимальних значень у 29–31 гестаційні тижні, а Mn – у 32–36 тижнів. Показники вмісту Co в плаценті з вихідного рівня у 24–28 гестаційних тижнів поступово збільшувались до завершального етапу внутрішньоутробного розвитку, а Mg, навпаки, зменшувались.

2. Гестаційний процес характеризувався чималими змінами співвідношення есенціальних МЕ у плаценті. Відбувалося вірогідне зменшення показників у парах співвідношень Fe/Co, Cu/Co, Zn/Mn та Mg/Mn із 24 по 36 тижень гестації, а у парах Fe/Mg, Cu/Zn, Cu/Mg та Co/Mg спостерігалось їхнє вірогідне збільшення під час гестаційного процесу.

3. Вивчення показників кореляції серед МЕ, що досліджувались, дало можливість встановити синергізм взаємодії в парах Cu–Mn, Mg–Mn і Zn–Mn.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні вмісту та балансу есенціальних і токсичних МЕ в різних біосередовищах матерів та їхніх новонароджених на різних етапах гестаційного процесу.

Список літератури

- [1] National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications / H. Blencowe, S. Cousens, M.Z. Oestergaard et al. // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – №9832. – P. 2162–2172.
- [2] Application of ICD-PM to preterm-related neonatal deaths in the UK and South Africa / E.R. Allanson, J.P. Vogel, Ö. Tunçalp et al. // *BLOG*. – 2016. – Vol. 123. – №12. – P. 2029–2036.
- [3] Placental villous hypermaturation is associated with idiopathic preterm birth / T.K. Morgan, J.E. Tolosa, L. Mele et al. // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2013. – Vol. 26. – №7. – P. 647–653.
- [4] Updating of normal levels of copper, zinc and selenium in serum of pregnant women / S. Izquierdo Alvarez, S.G. Castañón, M.L. Ruata et al. // *The Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2007. – Vol. 21. – P. 49–52.
- [5] Collard K.J. Iron homeostasis in the neonate / K.J. Collard // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 123. – №4. – P. 1208–1216.
- [6] Ohata Y. Current concepts in perinatal mineral metabolism / Y. Ohata, K. Ozono, T. Michigami // *Clin Pediatr Endocrinol*. – 2016. – Vol. 25. – №1. – P. 9–17.
- [7] Frequency of Symptomatic Zinc Deficiency in very Low Birth Weight Infants / K. Wulf, A. Wilhelm, M. Spielmann et al. // *Klin Padiatr*. – 2013. – Vol. 225. – №1. – P. 13–17.
- [8] Physiologically based pharmacokinetic modeling of fetal and neonatal manganese exposure in humans: describing manganese homeostasis during development / M. Yoon, J.D. Schroeter, A. Nong et al. // *Toxicol Sci*. – 2011. – Vol. 122. – №2. – P. 297–316.
- [9] Maternal blood manganese level and birth weight: a MOCEH birth cohort study / J.H. Eum, H.K. Cheong, E.H. Ha et al. // *Environ Health*. – 2014. – Vol. 13. – №1. – P. 31.

References

- [1] Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A. B., Narwal, R. et al. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 379(9832), 2162–2172. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4).
- [2] Allanson, E. R., Vogel, J. P., Tunçalp, Ö., Gardosi, J., Pattinson, R. C., Francis, A. et al. (2016). Application of ICD-PM to preterm-related neonatal deaths in the UK and South Africa. *BLOG*, 123(12), 2029–2036. doi: 10.1111/1471-0528.14245.
- [3] Morgan, T. K., Tolosa, J. E., Mele, L., Wapner, R. J., Spong, C. Y., Sorokin, Y. et al. (2013). Placental villous hypermaturation is associated with idiopathic preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 26(7), 647–653. doi: 10.3109/14767058.2012.746297.
- [4] Izquierdo Alvarez, S., Castañón, S. G., Ruata, M. L., Aragüés, E. F., Terraz, P. B., Irazabal, Y. G. et al. (2007). Updating of normal levels of copper, zinc and selenium in serum of pregnant women *The Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 21(1), 49–52. doi: 10.1016/j.jtemb.2007.09.023.
- [5] Collard, K. J. (2009). Iron homeostasis in the neonate. *Pediatrics*, 123(4), 1208–1216. doi: 10.1542/peds.2008-1047.
- [6] Ohata, Y., Ozono, K., & Michigami, T. (2016). Current concepts in perinatal mineral metabolism. *Clin Pediatr Endocrinol*, 25(1), 9–17. doi: 10.1297/cpe.25.9.
- [7] Wulf, K., Wilhelm, A., Spielmann, M., Wirth, S., & Jenke, A. C. (2013). Frequency of Symptomatic Zinc Deficiency in very Low Birth Weight Infants. *Klin Padiatr*, 225(1), 13–17. doi: 10.1055/s-0032-1312610.

- [8] Yoon, M., Schroeter, J. D., Nong, A., Taylor, M. D., Dorman, D. C., Andersen, M. E. et al. (2011). Physiologically based pharmacokinetic modeling of fetal and neonatal manganese exposure in humans: describing manganese homeostasis during development. *Toxicol Sci*, 122(2), 297–316. doi: 10.1093/toxsci/kfr141.
- [9] Eum, J. H., Cheong, H. K., Ha, E. H., Ha, M., Kim, Y., Hong, Y. C. et al. (2014). Maternal blood manganese level and birth weight: a MOCEH birth cohort study. *Environ Health*, 13(1), 31. doi: 10.1186/1476-069X-13-31.

Відомості про авторів:

Школьна І. І., аспірант каф. педіатрії, Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна.
Тарасова І. В., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії, Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна.
Маркевич В. В., канд. мед. наук, докторант каф. акушерства, гінекології і перинатології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. А. Шупика, м. Київ, Україна.
Петрашенко В. О., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії, Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна.
Загородній М. П., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії, Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна.
Гордієнко О. В., асистент каф. нормальної анатомії людини з курсом топографічної анатомії та оперативної хірургії, гістології, цитології та ембріології, Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна.

Сведения об авторах:

Школьная И. И., аспирант каф. педиатрии, Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина.
Тарасова И. В., д-р мед. наук, профессор каф. педиатрии, Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина.
Маркевич В. В., канд. мед. наук, докторант каф. акушерства, гинекологии и перинатологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. А. Шупика, г. Киев, Украина.
Петрашенко В. А., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии, Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина.
Загородний Н. П., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии, Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина.
Гордиенко Е. В., ассистент каф. нормальной анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, гистологии, цитологии и эмбриологии, Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина.

Information about authors:

Shkolna I. I., graduate student of department of pediatrics, Sumy State University, Medical Institute, Ukraine.
Tarasova I. V., MD, professor, head of the department of pediatrics, Sumy State University, Medical Institute, Ukraine.
Markevych V. V., candidate of medical science, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.
Petrashenko V. O., candidate of medical science, associate professor of department of pediatrics, Sumy State University, Medical Institute, Ukraine.
Zagorodnii M. P., candidate of medical science, associate professor of department of pediatrics, Sumy State University, Medical Institute, Ukraine.
Hordienko O. V., associate professor of department of human anatomy, Sumy State University, Medical Institute, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 08.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 21.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 11.01.2017

Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у рожениц с ревматизмом

С. Е. Косилова

ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Цель работы – изучить состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у рожениц с ревматизмом в зависимости от активности ревматического процесса и стадии недостаточности кровообращения.

Материалы и методы. Изучали уровень гидроперекисей липидов, малонового диальдегида, глутатиона и глутатион-пероксидазы перед родами и в динамике родов у больных ревматизмом и у здоровых женщин.

Результаты. Показана более значительная интенсификация перекисного окисления липидов у рожениц с активной фазой ревматического процесса, чем у больных с неактивной фазой. Так, содержание гидроперекисей липидов во II периоде родов составляло $1,7 \pm 0,2$ мкмоль/мл эр. и $1,55 \pm 0,6$ мкмоль/мл эр. соответственно. Уровень малонового диальдегида – $146,8 \pm 3,4$ мкмоль/мл эр. и $135,8 \pm 3,5$ мкмоль/мл эр. соответственно. При этом уровень восстановленного глутатиона у женщин с активной фазой ревматического процесса не увеличивался, что свидетельствует об антиоксидантной недостаточности. Наиболее значительные нарушения отмечались у рожениц с активной фазой ревматического процесса при II стадии недостаточности кровообращения. У этих женщин в III периоде родов в ответ на интенсификацию процессов перекисного окисления липидов отмечалось снижение содержания глутатиона ($24,5 \pm 0,9$ мкмоль/мл эр.) по сравнению с роженицами с I стадией недостаточности кровообращения ($36,7 \pm 1,3$ мкмоль/мл эр.), а также снижение активности глутатионпероксидазы ($27,6 \pm 1,2$ мкмоль/мл эр. и $33,9 \pm 1,3$ мкмоль/мл эр. соответственно). Это свидетельствует об истощении антиоксидантной системы защиты.

Выводы. Патологическое повышение продуктов перекисного окисления липидов в крови рожениц с ревматизмом при наличии антиоксидантной недостаточности свидетельствует о нарушении процессов адаптации организма к стрессовым ситуациям в родах.

Ключевые слова: беременность, ревматические болезни, перекисное окисление липидов.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 63–66

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.1.91712

E-mail: Kosilova.Svitlana@bsmu.edu.ua

Стан процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту крові в роділь із ревматизмом

С. Є. Косілова

Мета роботи – вивчити стан процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту крові в роділь із ревматизмом залежно від активності ревматичного процесу та стадії недостаточності кровообігу.

Матеріали та методи. Вивчали деякі показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту крові перед пологами та в динаміці пологів у хворих на ревматизм та здорових жінок.

Результати. Показана вища інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів у роділь з активною фазою ревматичного процесу, ніж у хворих із неактивною фазою. Так, вміст гідроперекисей ліпідів у II періоді пологів становив $1,7 \pm 0,2$ мкмоль/мл ер. та $1,55 \pm 0,6$ мкмоль/мл ер. відповідно. Рівень малонового диальдегіду – $146,8 \pm 3,4$ мкмоль/мл ер. і $135,8 \pm 3,5$ мкмоль/мл ер. відповідно. При цьому рівень відновленого глутатіону не зростає, що свідчить про антиоксидантну недостатність. Найзначніші порушення відзначали у роділь з активною фазою ревматичного процесу при II стадії недостаточності кровообігу. У цих жінок у III періоді пологів у відповідь на інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів спостерігали зниження вмісту глутатіону ($24,5 \pm 0,9$ мкмоль/мл ер.) порівняно з родільями з I стадією недостаточності кровообігу ($36,7 \pm 1,3$ мкмоль/мл ер.), а також зниження активності глутатионпероксидази ($27,6 \pm 1,2$ мкмоль/мл ер. і $33,9 \pm 1,3$ мкмоль/мл ер. відповідно). Це свідчить про виснаження антиоксидантної системи захисту.

Висновки. Патологічне збільшення продуктів перекисного окислення ліпідів у крові роділь із ревматизмом за наявності антиоксидантної недостаточності свідчить про порушення процесів адаптації організму до стресових ситуацій під час пологів.

Ключові слова: вагітність, ревматичні захворювання, перекисне окислення ліпідів.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 63–66

The condition of the processes of lipid peroxidation and antioxidant defense of the blood in parturient women with rheumatism

S. Ye. Kosilova

Aim. To study the condition of the processes of lipid peroxidation and antioxidant defense of the blood in parturient women with the rheumatic heart diseases depending on the activity of the rheumatic process and the stage of the blood circulation deficiency.

Material and methods. The level of lipid hydroperoxides, malonaldehyde, glutathione and glutathione-peroxidase before delivery and in the delivery dynamics in patients with rheumatism and healthy women were studied.

Results. More significant intensification of lipid peroxidation has been shown in parturient women with active stage of the rheumatic process than in patients with inactive phase. Thus, the content of lipid hydroperoxides in term II of delivery constituted 1.7 ± 0.2 mcmol/ml erythrocytes and 1.55 ± 0.6 mcmol/ml erythrocytes accordingly. The level of malonaldehyde was 146.8 ± 3.4 mcmol/ml erythrocytes and 135.8 ± 3.5 mcmol/ml erythrocytes accordingly. Herein, the level of the restored glutathione in women with the active phase of the rheumatic process didn't increase that is evidence of antioxidant insufficiency. The most significant disturbances were

Key words: pregnancy, rheumatic diseases, lipid peroxidation.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (1), 63–66

observed in parturient women with active phase of the rheumatic process in stage II of the blood circulation deficiency. Glutathione level decrease (24.5 ± 0.9 mcmol/ml erythrocytes) was observed in these women in term III of delivery in response to intensification of the lipid peroxidation processes in comparison with the parturient women with the stage I of the blood circulation deficiency (36.7 ± 1.3 mcmol/ml erythrocytes, as well as glutathione-peroxidase activity decrease (27.6 ± 1.2 mcmol/ml erythrocytes and 33.9 ± 1.3 mcmol/ml erythrocytes accordingly). It is indicative of exhaustion of antioxidant system defense.

Conclusions. Pathological increase of lipid peroxidation products in the blood of parturient women with rheumatism in the presence of antioxidant deficiency is evidence of the derangement of the organism adaptation processes to stress situations at delivery.

Согласно современным данным, ревматический процесс у беременных занимает важное место в структуре материнской и перинатальной патологии [1,5]. У этих больных довольно часто возникает обострение ревматического процесса, развивается недостаточность кровообращения и присоединяются различные осложнения беременности и родов, что многие авторы связывают с нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов материнского организма и плода к хронической гипоксии и сопутствующим расстройствам обменных процессов [2,8,9].

Перспективным признаётся рассматривать клинические проблемы с позиции исследования мембранных нарушений [2,3,9]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является одной из причин, вызывающих нарушение структуры и функции клеточных мембран. Образующиеся в процессе ПОЛ токсические радикалы оказывают повреждающее действие на белки клеточных мембран, что способствует нарушению ферментативной и гормональной функции организма [1,4,8]. В норме ПОЛ поддерживается на физиологическом уровне благодаря системе защиты, которая имеется в клетках живых организмов и называется антиоксидантной системой (АОС) [1,4,6,8].

Состояние обменных процессов у рожениц с ревматизмом изучено недостаточно. Не изучено состояние ПОЛ и АОС крови у рожениц с ревматизмом в зависимости от активности ревматического процесса и стадии недостаточности кровообращения. Эти данные необходимы для выяснения механизмов адаптивных реакций при стрессорных ситуациях в родах, что является важным для совершенствования тактики ведения беременности и родов.

Цель работы

Изучить процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у рожениц с ревматизмом в зависимости от активности ревматического процесса и стадии недостаточности кровообращения.

Материалы и методы исследования

Показатели ПОЛ и АОС изучались в 39–40 недель беременности и в динамике родов у 20 здоровых женщин (контрольная группа) и у 65 больных ревматизмом. Из них 30 женщин с неактивной фазой ревматического процесса и I стадией недостаточности кровообращения (H–I ст.) – I группа, и 35 с активной фазой – II группа. Во II группе 17 женщин с I стадией недостаточности кровообращения и 18 – со II стадией (H–II ст.). Возраст обследованных пациенток – 18–40 лет.

О наличии активности ревматического процесса судили по результатам имеющихся лабораторных данных (C – реактивный белок, мукопротеиды, сиаловая

кислота, титр антистрептолизина – О) и по заключению кардиолога.

Содержание продуктов ПОЛ в эритроцитах оценивали по уровню гидроперекисей липидов с помощью цветной реакции с тиоцианатом аммония, регистрируемой на СФ при длине волны 480 нм, и малонового диальдегида с помощью 2-тиобарбитуровой кислоты. О состоянии АОС защиты крови судили по содержанию восстановленного глутатиона в эритроцитах [7] и активности фермента глутатион-пероксидазы [10].

Для определения статистической достоверности различий между групповыми средними использовали параметрический метод статистики – t-критерий Стьюдента. Разница между групповыми средними считалась статистически достоверной при $P < 0,05$. Данные обработаны с помощью программы Microsoft Excel 2010, Office (X15–74884) for Windows® 7. Результаты представлены в виде среднего значения (M) и ошибки выборочной средней ($\pm m$).

Результаты и их обсуждение

Необходимо указать на то, что даже у здоровых женщин в родах происходило накопление продуктов ПОЛ. Так, в 39–40 недель беременности содержание гидроперекисей липидов составляло $1,29 \pm 0,02$ мкмоль/мл эр., в I периоде родов – $1,32 \pm 0,02$ мкмоль/мл эр. ($P < 0,05$), во II – $1,34 \pm 0,01$ мкмоль/мл эр. ($P < 0,05$) и в III – $1,37 \pm 0,02$ мкмоль/мл эр. ($P < 0,01$). Параллельно возрастало содержание малонового диальдегида. Увеличение продуктов ПОЛ в ответ на болевые раздражители и физическое напряжение отмечают многие авторы [3,8,9]. В ответ на накопление продуктов ПОЛ повышалась активация АОС крови. Об этом свидетельствовало увеличение содержания глутатиона в эритроцитах и повышение активности фермента глутатионпероксидазы во II ($P < 0,02$) и III периодах родов ($P < 0,01$), *таблица 1*.

У беременных и рожениц, страдающих ревматизмом, отмечалось усиление процессов ПОЛ, зависящее от фазы ревматического процесса. У больных неактивной фазой заболевания перед родами по сравнению со здоровыми беременными отмечалось увеличение содержания восстановленного глутатиона, что могло указывать на повышение антиокислительных процессов в организме (*табл. 1*). Между тем, содержание продуктов ПОЛ существенно не отличалось ($P > 0,05$). В динамике родовой деятельности у больных неактивной фазой ревматизма, как и у здоровых рожениц, увеличивалось содержание гидроперекисей липидов и малонового диальдегида. При этом содержание гидроперекисей липидов перед родами составляло $1,35 \pm 0,03$ мкмоль/мл эр. против $1,47 \pm 0,04$ мкмоль/мл эр. в I периоде родов ($P < 0,05$), $1,55 \pm 0,06$ мкмоль/мл эр. во II – ($P < 0,01$) и

Таблица 1. Показатели ПОЛ и АОС защиты в крови у рожениц с ревматизмом в зависимости от активности ревматического процесса и стадии недостаточности кровообращения (M±m)

№ п/п	Группа обследованных	Время обследования	Гидроперекиси липидов (мкмоль/мл эр.)	Малоновый диальдегид (мкмоль/мл эр.)	Глутатион (мкмоль/мл эр.)	Глутатион-пероксидаза (мкмоль/мл эр.)
1	Контрольная	39–40 нед.	1,29±0,02	110,3±3,4	30,6±1,2	23,4±1,1
2		I период родов	1,32±0,02	118,5±4,6	32,9±1,0	24,8±1,0
3		II период родов	1,34±0,01*	122,6±4,2**	34,8±1,1**	26,6±0,9*
4		III период родов	1,37±0,02***	127,3±4,4***	35,3±1,3***	27,4±0,8***
5	Неактивная фаза Н=I ст.	39–40 нед.	1,35±0,03	122,3±4,4	34,3±1,2	23,3±0,9
6		I период родов	1,47±0,04*	128,6±4,2	36,1±1,3	28,8±1,3****
7		II период родов	1,55±0,06***	135,8±3,5*	38,4±1,3*	29,9±1,0****
8		III период родов	1,56±0,05****	138,7±3,3***	38,8±1,2***	30,4±0,9****
9	Активная фаза Н=I ст.	39–40 нед.	1,43±0,02	124,5±3,5	34,6±1,2	26,3±0,9
10		I период родов	1,53±0,03***	134,8±3,6*	35,3±1,2	28,2±1,0
11		II период родов	1,7±0,02****	146,8±3,4****	36,4±1,3	32,6±1,3***
12		III период родов	1,71±0,03****	148,2±3,4****	36,7±1,3	33,9±1,3****
13	Активная фаза Н=II ст.	39–40 нед.	1,47±0,02	132,2±3,6	30,7±1,1	24,2±1,0
14		I период родов	1,55±0,03***	140,3±3,5	26,4±1,2*	26,8±1,2
15		II период родов	1,77±0,02****	157,6±3,4****	25,2±1,0***	27,4±1,1
16		III период родов	1,82±0,04****	159,2±3,6****	24,5±0,9****	27,6±1,2

*: степень достоверности разных показателей относительно контроля; *: P<0,05; **: P<0,02; ***: P<0,01; ****: P<0,001.

1,56±0,05 мкмоль/мл эр. в III – (P<0,001). Вместе с тем содержание гидроперекисей липидов во II периоде родов было больше, чем у здоровых рожениц (P<0,01). Накопление продуктов ПОЛ у таких больных сопровождалось повышением антиоксидантной активности крови. Так, во II периоде родов, по сравнению со здоровыми, увеличивалось содержание глутатиона (38,4±1,3 мкмоль/мл эр. против 34,8±1,1 мкмоль/мл эр., P<0,05) и повышалась активность глутатионпероксидазы (29,9±1,1 мкмоль/мл эр. и 26,6±0,9 мкмоль/мл эр., P<0,05). Повышение АОС защиты крови у таких больных было связано с усилением процессов ПОЛ.

Более значительные сдвиги в системе ПОЛ и АОС защиты крови отмечались у больных активной фазой ревматического процесса. При этом даже перед родами выявлялось увеличение содержания гидроперекисей липидов (P<0,001) и малонового диальдегида (P<0,001), в то время, как активность фермента глутатион-пероксидазы достоверно не изменялась (табл. 1). В родах у больных активной фазой ревматического процесса значительно повышалось содержание продуктов ПОЛ, а уровень восстановленного глутатиона не изменялся, что могло указывать на проявления антиоксидантной недостаточности организма.

Максимальное накопление продуктов ПОЛ отмечалось во II и III периодах родов и было значительно больше, чем у больных неактивной фазой ревматического процесса. Об этом свидетельствовало увеличение во II периоде родов содержания гидроперекисей липидов (1,70±0,02 мкмоль/мл эр. – у женщин с активной фазой и 1,55±0,06 мкмоль/мл эр. – у больных с неактивной фазой, P<0,05) и малонового диальдегида (146,8±3,4 мкмоль/мл эр. – у женщин с активной фазой и 135,8±3,5 мкмоль/мл эр. – у больных с неактивной фазой, P<0,05).

Активация процессов ПОЛ происходила при недостаточной мощности АОС защиты крови, что указывает на нарушение компенсаторно-приспособительных механизмов к стрессорному влиянию родов (табл. 1).

Наиболее выраженные нарушения системы ПОЛ и АОС защиты отмечались у больных с активной фазой ревматического процесса при II стадии недостаточности кровообращения. Как видно из таблицы 1, у больных II стадией недостаточности кровообращения содержание продуктов ПОЛ перед родами было значительно больше, чем у здоровых женщин (P<0,001), но существенно не отличалось от такового у больных с I стадией недостаточности кровообращения. В динамике родовой деятельности возрастало содержание гидроперекисей липидов и малонового диальдегида, достигая максимальных величин в III периоде родов. При этом содержание гидроперекисей липидов составляло 1,82±0,04 мкмоль/мл эр. против 1,71±0,03 мкмоль/мл эр. у больных с I стадией недостаточности кровообращения (P<0,05). Уровень малонового диальдегида составлял соответственно 159,2±3,6 мкмоль/мл эр. и 148,2±3,4 мкмоль/мл эр. (P<0,05).

Накопление продуктов ПОЛ у таких больных не сопровождалось активацией АОС защиты крови. Содержание восстановленного глутатиона в крови у беременных по сравнению с его уровнем в динамике родов снижалось, в то время как у здоровых женщин он повышался, а у больных с I стадией недостаточности кровообращения существенно не изменялся (табл. 1). Если у здоровых женщин в родах отмечалось повышение активности глутатион-пероксидазы, то у больных со II стадией недостаточности кровообращения её активность не изменялась. Снижение содержания глутатиона и активности глутатион-пероксидазы у больных со II стадией недостаточности кровообращения при высоком уровне продуктов ПОЛ свидетельствовало об истощении компонентов АОС, роль которых сводится к защите биосубстратов организма от патогенного действия продуктов ПОЛ.

Всё это свидетельствовало о грубых нарушениях обменных процессов у больных со II стадией недостаточности кровообращения в результате гемоциркуляторных расстройств в сочетании с тканевой и клеточной

гипоксией [2,4,8,9]. Вследствие неспособности систем, регулирующих гемостаз, к устранению промежуточных и конечных продуктов обмена возникают метаболические расстройства, характеризующиеся избыточным накоплением в организме недоокисленных продуктов обмена, свободных радикалов, перекисных соединений, что приводит к метаболическому ацидозу. Последний способствует прогрессированию обменных нарушений, в частности истощению компонентов АОС организма беременных и рожениц. Так, помимо нарушений сердечной деятельности и микроциркуляции, а также расстройств лёгочного газообмена, создаётся порочный круг, усугубляющий изменения гомеостаза организма и тяжёлость гипоксии, о чём свидетельствуют литературные данные [1,2,5,6]. Это диктует необходимость проведения мероприятий, направленных на лечение основного заболевания и повышение активности АОС защиты с целью предупреждения развития различных повреждений.

Выводы

1. У женщин с неактивной фазой ревматического процесса в динамике родов в ответ на активацию процессов ПОЛ происходит активация АОС защиты крови.

2. У рожениц с активной фазой ревматического процесса и I стадией недостаточности кровообращения имеет место более значительная интенсификация процессов ПОЛ и недостаточность АОС.

3. У рожениц с активной фазой ревматического процесса при II стадии недостаточности кровообращения в ответ на значительную активацию процессов ПОЛ наблюдалось истощение компонентов АОС защиты.

Перспективы дальнейших исследований. Перспективным является усовершенствование комплексного метода дородовой подготовки и ведения родов, направленных на лечение основного заболевания и повышение активности АОС защиты. Это будет способствовать снижению материнской и перинатальной патологии.

Список литературы

- [1] Бахарева И.В. Роль антиоксидантов при беременности высокого риска / И.В. Бахарева // Гинекология. – 2014. – №1. – С. 90–96.
- [2] Система «ПОЛ-антиоксиданты» у беременных высокого перинатального риска двух этнических групп / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 115. – №8. – С. 011–013.
- [3] Коровой С.В. Некоторые показатели свободнорадикального окисления и липидного обмена у беременных с преждевременными родами и эндотелиальной дисфункцией / С.В. Коровой // Украинский журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7. – №4. – С. 32–36.
- [4] Прокопенко В.М. Значение глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной защиты в функциональной активности плаценты человека / В.М. Прокопенко, М.Г. Павлова // Акушерство и гинекология. – 2014. – №11. – С. 62–67.
- [5] Репина М.А. Приобретенные пороки сердца и беременность. В помощь практическому врачу / М.А. Репина, С.Р. Кузьмина-Крутецкая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – №1. – С. 100–108.
- [6] Шалина Р.И. Антиоксиданты и их роль в акушерской практике / Р.И. Шалина, М.Р. Канзапетов // Гинекология. – 2013. – №15(5). – С. 3–7.
- [7] Beutler E. The definition of glutathione in blood / E. Beutler, O. Duron, B. Kelly // J. Lab. Clin. Med. – 1963. – Vol. 61. – №5. – P. 882–886.
- [8] Oxidative stress and antioxidants: preterm birth and preterm infants, preterm birth – mother and child [Електронний ресурс] / R.A. Knuppel, M.I. Hassan, J.J. McDermott, et al. 2012. – Retrieved from: <http://www.intechopen.com>.

- [9] Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction / I. Mert, A.S. Oruc, S. Yuksel, et al. // J Obstet Gynaecol Res. – 2012. – Vol. 38(4). – P. 658–664.
- [10] Olinescu R. Influence of hemoproteins on glutathione peroxidase activity / R. Olinescu, S. Nita // Rev. Roum. Biochem. – 1973. – Vol. 10. – №2. – P. 119–125.

References

- [1] Bakhareva, I. V. (2014). Rol' antioksidantov pri beremennosti vysokogo riska [The role of antioxidants in high risk pregnancy]. *Ginekologiya*, 1, 90–96. [in Russian].
- [2] Kolesnikova, L. I., Darenkaya, M. A., Grebenkina, L. A., Dolgikh, M. I., & Osipova, E. V. (2012). Sistema «POL-antioksidanty» u beremennykh vysokogo perinatal'nogo riska dvukh etnicheskikh grupp [The system «LPO-antioxidants» in pregnant women of high perinatal risk in two ethnic groups]. *Sibirskiy medicinskij zhurnal*, 115(8), 011–013. [in Russian].
- [3] Korovay, S. V. (2012). Nekotoryye pokazateli svobodnoradikal'nogo oksleniya i lipidnogo obmena u beremennykh s prezhdvremennymi rodami i e'ndotelial'noj disfunkciej [Some indexes of the free-radical oxidation and lipid exchange that have pregnant with the premature birth and endothelial dysfunction]. *Ukrainskiy zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytyny*, 7(4), 32–36. [in Ukrainian].
- [4] Prokopenko, V. M., & Pavlova, M. G. (2014). Znachenie glutation-zavisimyykh fermentov antioksidantnoj zashchity v funktsional'noj aktivnosti placenty cheloveka [Significance of glutathione – dependent enzymes of antioxidant defense in functional activity of the human being placenta]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 11, 62–67. [in Russian].
- [5] Repina, M. A., & Kuzmina-Krutetskaya, S. R. (2008). Priobretennyye poroki serdca i beremennost' (v pomoshch' prakticheskomu vrachu) [Acquired valvular heart diseases and pregnancy]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*, 1, 100–108. [in Russian].
- [6] Shalina, R. I., & Kanzapetov, M. R. (2013). Antioksidanty i ikh rol' v akusherskoj praktike [Antioxidants and their role in obstetrics practice]. *Ginekologiya*, 15(5), 3–7. [in Russian].
- [7] Beutler, E., Duron, O., & Kelly, B. (1963). The definition of glutathione in blood. *Zh. Lab. Klin. Med.*, 61(5), 882–886.
- [8] Knuppel, R. A., Hassan, M. I., Mc Dermott, J. J. et al. (2012). Oxidative stress and antioxidants: preterm birth and preterm infants, preterm birth – mother and child. *J. Morrison*. Retrieved from: <http://www.intechopen.com>.
- [9] Mert, I., Oruc, A. S., Yuksel, S., Cakar, E. S., Buyukkagnici, U., Karaer, A., & Danisman, N. (2012). Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res*, 38(4), 658–664. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01771.x.
- [10] Olinescu R., Nita S. (1973). Influence of hemoproteins on glutathione peroxidase activity. *Rev. Rum. Biokhi*, 10(2), 119–125.

Сведения об авторе:

Косилова С. Е., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Відомості про автора:

Косілова С. Є., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства та гінекології, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Information about author:

Kosilova S. Ye., Candidate of medical sciences, assistant professor of the department of obstetrics and gynecology, Higher state educational establishment "Bukovinian state medical university", Chernivtsi, Ukraine.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 01.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 20.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 10.01.2017

Антибіотикорезистентність родини *Enterobacteriaceae* spp. як основного збудника інфекцій сечової системи серед дорослого населення жіночої статі

Т. О. Безрук

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Надзвичайно серйозною проблемою в медицині, зокрема нефрології, є чимраз більша антибіотикорезистентність серед збудників інфекційно-запальних захворювань. Обізнаність щодо регіональної бактеріальної резистентності збудників інфекцій сечової системи є «базисом» диференційованого підходу до емпіричного застосування антибактеріальних препаратів як патогенетичного лікування цієї патології.

Мета роботи – встановити спектр і динаміку в антибіотикорезистентності бактерій родини *Enterobacteriaceae* як домінуючого серед груп збудників інфекцій сечової системи в дорослого населення жіночої статі Чернівецької області.

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективний аналіз етіологічного спектра та антибактеріальної резистентності уропатогенів, що ідентифіковані у 396 зразках сечі пацієнтів, які мешкають у Чернівецькій області (2009–2013 рр.), з метою верифікації «інфекцій сечової системи» (ИСС).

Результати. Виділено 99 штамів бактерій родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протей) в етіологічно значущих кількостях; вивчено спектр чутливості виділених штамів до антибактеріальних препаратів (антибіотиків); проаналізовано часові динамічні зміни в антибіотикорезистентності ентеробактерій як збудників інфекцій сечової системи.

Висновки. Динаміка (2009–2013 рр.) резистентності штамів родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протей) як основного збудника інфекцій сечової системи у жінок, які проживають у Чернівецькій області, була залежною від групи антибактеріальних засобів і мала здебільшого «хвилеподібний», різновекторний характер. Результати дослідження свідчать, що уропатоген *E. coli*, що виділений у жінок регіону, зберігає чутливість до антибіотиків пеніцилінового ряду ($\chi^2=3,89$; $p<0,05$), фторхінолонів ($\chi^2=9,15$; $p<0,01$) та левоміцетину ($\chi^2=5,37$; $p<0,05$); прослідковується чітка тенденція до зменшення антибіотикорезистентності штамів *E. coli* до цефалоспоринов першого покоління та наявність «хвилеподібної кривої» резистентності до цефалоспоринов третього покоління. Регіональний мікробіологічний моніторинг дає змогу аналізувати спектр збудників ИСС та їхню чутливість до антибактеріальних лікарських засобів, своєчасно вжити заходи щодо запобігання розвитку бактеріальної мультирезистентності уропатогенів – внесення змін до локальних клінічних протоколів лікування хворих на ИСС у лікувальних закладах Чернівецької області.

Ключові слова: інфекції сечової системи, ентеробактерії, антибіотикорезистентність.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 67–71

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.1.91713

E-mail: tetyanabezruk@yandex.ru

Антибиотикорезистентность семейства *Enterobacteriaceae* spp. как основного возбудителя инфекций мочевой системы среди взрослого населения женского пола

Т. А. Безрук

Чрезвычайно серьёзной проблемой в медицине, в частности нефрологии, является растущая антибиотикорезистентность среди возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний. Знание региональной бактериальной резистентности возбудителей инфекций мочевой системы является «базисом» дифференцированного подхода к эмпирическому применению антибактериальных препаратов в качестве патогенетического лечения данной патологии.

Цель работы – установить спектр и динамику в антибиотикорезистентности бактерий семейства *Enterobacteriaceae* как доминирующего среди групп возбудителей инфекций мочевой системы у взрослого населения женского пола Черновицкой области.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ этиологического спектра и антибактериальной резистентности уропатогенов, идентифицированных в 396 образцах мочи пациентов, которые проживают в Черновицкой области (2009–2013 гг.), с целью верификации «инфекций мочевой системы» (ИМС).

Результаты. Выделено 99 штаммов бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (за исключением протей) в этиологически значимых количествах; изучен спектр чувствительности выделенных штаммов к антибактериальным препаратам (антибиотикам); проанализированы временные динамические изменения в антибиотикорезистентности энтеробактерий как возбудителей инфекций мочевой системы.

Выводы. Динамика (2009–2013 гг.) резистентности штаммов семейства *Enterobacteriaceae* (за исключением протей) как основного возбудителя инфекций мочевой системы у женщин, проживающих в Черновицкой области, была зависимой от группы антибактериальных средств и имела в основном «волнообразный» разнонаправленный характер. Результаты исследования свидетельствуют: уропатоген *E. coli*, выделенный у женщин региона, сохраняет чувствительность к антибиотикам пенициллинового ряда ($\chi^2=3,89$; $p<0,05$), фторхинолонам ($\chi^2=9,15$; $p<0,01$) и левоміцетину ($\chi^2=5,37$; $p<0,05$); прослеживается чёткая тенденция к уменьшению антибиотикорезистентности штаммов *E. coli* к цефалоспорином первого поколения и наличие «волнообразной кривой» резистентности к цефалоспорином третьего поколения. Региональный микробиологический мониторинг даёт возможность анализировать спектр возбудителей ИМС и их чувствительность к антибактериальным лекарственным средствам, своевременно принять меры по предупреждению развития бактериальной мультирезистентности уропатогенов – внесение изменений в локальные клинические протоколы лечения больных на ИМС в лечебных заведениях Черновицкой области.

Ключевые слова: инфекции мочевой системы, энтеробактерии, антибиотикорезистентность.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 67–71

Key words:
urinary tract
infections,
enterobacteriaceae,
antibiotic
resistance.

Zaporozhye
medical journal
2017; 19 (1),
67–71

Family *Enterobacteriaceae* spp. antibiotic resistance as the main pathogen of the urinary tract infections among adult women

T. O. Bezruk

A growing antibiotic resistance among the pathogens of infectious and inflammatory diseases is an extremely serious problem in medicine and nephrology, in particular. Knowledge of urinary tract infections pathogens regional bacterial resistance is the «basis» of a differentiated approach to empirical antibacterial treatment as a pathogenetic treatment of this pathology.

The aim of the article is to determine the range and dynamics of the family *Enterobacteriaceae* antibiotic resistance as dominate among different groups of the urinary tract infections pathogens in adult women of the Chernivtsi region.

Materials and Methods. A retrospective analysis of the bacteriological examination of 396 urine samples of the Chernivtsi region adult women (2009–2013) was conducted with the purpose of the diagnosis “Urinary Tract Infections” (UTI) verification.

Results. 99 strains of the family *Enterobacteriaceae* (except *Proteus*) were extracted in etiologically significant quantities. The range of the extracted strains sensitivity to antibiotic medicine (antibiotics) was investigated. Temporal dynamic changes of the antibiotic resistance of *Enterobacteriaceae* as the pathogens of the urinary tract infections were analyzed.

Conclusions. Dynamics (2009–2013) of the family *Enterobacteriaceae* strains resistance (except *Proteus*) as the main pathogen of the urinary tract infections in women living in Chernivtsi region was largely dependent on the group of antibacterials and mostly characterized by “undulating” varied pattern. Results of the study show that uropathogen *E. coli* extracted from the women living in this region retains sensitivity to penicillin series antibiotics ($\chi^2=3.89$; $p<0.05$), fluoroquinolones ($\chi^2=9.15$; $p<0.01$) and chloramphenicol ($\chi^2=5.37$; $p<0.05$). A clear tendency to reduce antibiotic resistance strains of *E. coli* to cephalosporins of the 1st generation and presence of “undulating curve” resistance to cephalosporins of the 3rd generation is traced. Regional microbiological monitoring makes it possible to analyze the spectrum of UTI pathogens and their sensitivity to antibacterial drugs, to take measures timely to prevent the development of uropathogen bacterial multiresistance and introduce modifications into local clinical protocols of UTI treatment in hospitals of the Chernivtsi region.

Резистентність до антибіотиків – актуальна проблема практичної медицини, зокрема нефрології [2,4]. На сьогоднішні дані щодо етіологічної структури, чутливості збудників до антибактеріальних препаратів у світі різняться, що свідчить про необхідність дослідження регіональних особливостей антибіотикорезистентності [1–4].

Мета роботи

Встановити спектр і динаміку в антибіотикорезистентності бактерій родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протей) як домінуючого серед груп збудників інфекцій сечової системи в дорослого населення жіночої статі Чернівецької області.

Матеріали і методи дослідження

Ретроспективно проаналізували результати «скринінгового» бактеріологічного дослідження 396 зразків сечі (протягом 2009–2013 рр.) пацієнтів з метою верифікації інфекцій сечової системи (ИСС) і визначення спектра чутливості виділених збудників ИСС до антибактеріальних препаратів (антибіотиків). З них 81 пацієнт (20,45 %) був чоловічої статі та 315 (79,55 %) – жінки. Вік обстежених: 19–35 років мали 223 особи (56,3 %), 36–45 років – 68 (17,2 %), 46–65 років – 89 (22,5 %), старше за 65 – 16 (4 %) обстежених.

Бактеріологічні дослідження зразків сечі здійснили на базі сектора мікробіологічних досліджень відділу медико-екологічних проблем (м. Чернівці) ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені Л. І. Медведя МОЗ України», м. Київ; родова та видова ідентифікація виділених штамів здійснювалась загальноприйнятими у клінічній мікробіології методами. До етіологічно значущих належали штами, кількість яких в 1 мл сечі перевищувала або була близькою до 1×10^3 колонієутворювальних одиниць (КУО) у випадку виді-

лення ентеробактерій. Під час виділення псевдомонад, золотистого стафілокока, дріжджоподібних грибків їх відносили до етіологічно значущих, якщо їхня кількість становила щонайменше 1×10^2 КУО в 1 мл. Антибіотико-чутливість штамів бактерій визначалася згідно з наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».

Статистичне опрацювання результатів – оцінювання процентних часток за допомогою кутового перетворення Фішера. Відмінності частот у групах оцінювали за допомогою критерію хі-квадрат (χ^2) Пірсона [5].

Результати та їх обговорення

Етіологічний спектр збудників ИСС, що виявлений у хворих, включав штами родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*), псевдомонади (*P. aeruginosa*), стафілококи (*S. aureus*, *S. epidermidis*), ентерококи (*E. faecalis*), стрептококи (*S. pyogenes*), дріжджоподібні грибки (*C. albicans*). Усього виділено 146 штамів збудників ИСС в етіологічно значущих кількостях; частота виділення представників родини *Enterobacteriaceae* становила 67,8 % (99 штамів) від загальної кількості випадків виділення етіологічно значущої мікрофлори ($p<0,05$). Серед збудників родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протей) більшість становили штами *E. coli* – 94,94 % випадків, траплялись і поодинокі випадки виділення з сечі *K. pneumoniae*, *C. freundii*. Щодо гендерного поділу пацієнтів, то за період спостереження в пацієнтів чоловічої статі виділили тільки 5 штамів *E. coli*, тому надалі аналіз динамічних змін в антибіотикорезистентності бактерій родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протей) як домінуючого серед груп збудників інфекцій сечової системи в дорослого населення Чернівецької області здійснювали на результатах, що отримали на під-

Таблиця 1. Динамічні зміни в антибіотикорезистентності штамів *E. coli* серед обстежених пацієнтів жіночої статі

рік	Характеристика уропатогенів / антибіотики	Карбеніцилін	Цефалексин	Цефазолін	Цефтазидим	Цефоперазон	Цефтриаксон	Гентаміцин	Офлоксацин	Ципрофлоксацин	Пєфлєксацин	Тетрациклін	Доксициклін	Канаміцин	Лєвомєцитин
2009	загальна кількість	18	18	17	18	14	18	18	15	18	18	18	18	18	18
	з них резистентних	12	5	4	1	2	3	1	4	7	7	9	12	2	6
	% резистентності	66,67	27,78	23,53	5,56	14,29	16,67	5,56	26,67	38,89	38,89	50,00	66,67	11,11	33,33
2012	загальна кількість	13	13	11	27	13	27	27	27	27	27	13	13	5	13
	з них резистентних	4	2	1	4	2	4	2	9	9	1	10	6	1	0
	% резистентності	30,77	15,38	9,09	14,81	15,38	14,81	7,41	33,33	33,33	3,70	76,92	46,15	20,00	0,00
χ^2		3,89	0,66	0,95	0,94	0,01	0,03	0,06	0,20	0,15	9,15	2,31	1,30	0,27	5,37
p		<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

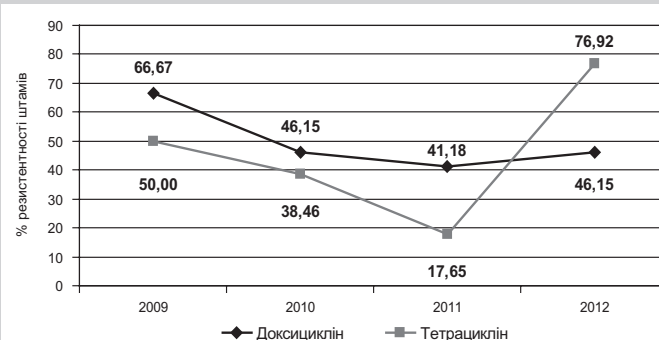
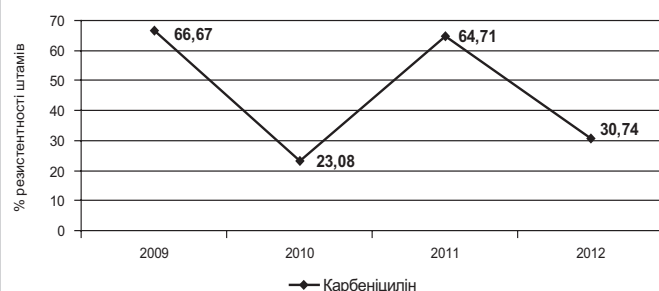
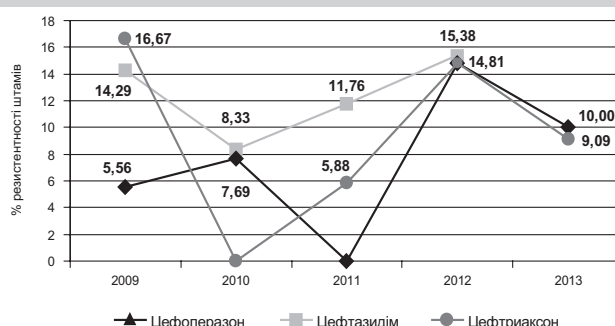
ставі обстеження пацієнтів жіночої статі, – 89 штамів *E. coli*.

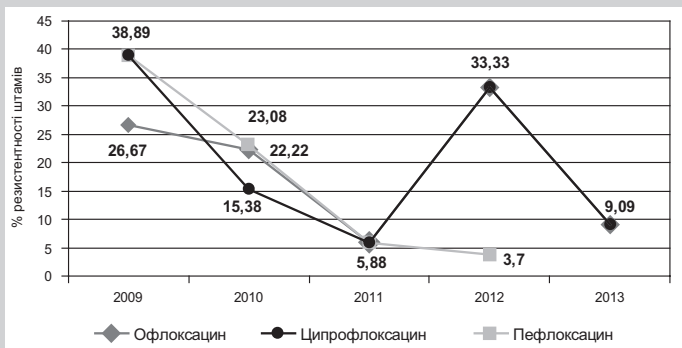
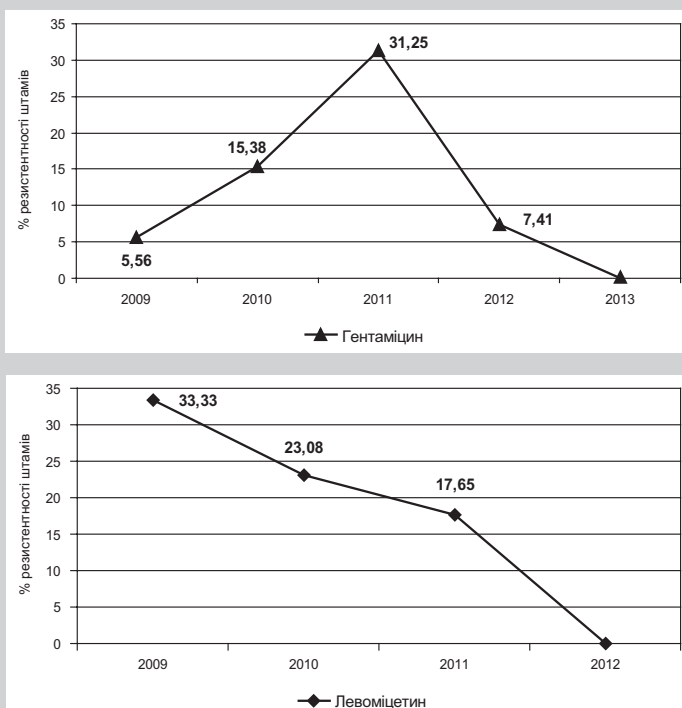
Відсоток резистентності та його динаміка у виділених штаммах *E. coli* родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протею) була залежною від групи антибактеріальних засобів, до якої належав антибіотик (табл. 1).

Найвищу резистентність штами *E. coli* виявили у 2012 р. до тетрациклінів, із максимальним значенням – 76,9% до доксицикліну, $p < 0,05$ (рис. 1).

Динамічні зміни резистентності штамів *E. coli* як етіологічного збудника ІСС до препаратів цефалоспоринового ряду залежала від «покоління» антибіотика. Результати дослідження свідчать про чітку тенденцію до зменшення антибіотикорезистентності до цефалоспоринів першого покоління та «хвилеподібну криву» – до цефалоспоринів третього покоління (рис. 2).

Антибіотикорезистентність виділених штамів родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протею) до препаратів фторхінолонового ряду знижувалась протягом 2009–2011 рр., а щодо пєфлєксацину ($\chi^2 = 9,15$; $p < 0,01$) – до 2012 року (рис. 3). У 2012 році зафіксоване «спорадичне» зростання відсотка резистентних штамів уропатогенів до офлєксацину та ципрофлєксацину з різким спадом цього показника у 2013 році. Причому «криві» показників антибіотикорезистентності двох відзначених вище антибіотиків упродовж 2011–2013 рр. «копіюють» одна одну.

Рис. 1. Динаміка антибіотикорезистентності штамів *E. coli* до препаратів пеніцилінового та тетрациклінового рядів.Рис. 2. Динаміка антибіотикорезистентності штамів *E. coli* до препаратів цефалоспоринового ряду.

Рис. 3. Динаміка антибіотикорезистентності штамів *E. coli* до препаратів фторхінолонового ряду.Рис. 4. Динаміка антибіотикорезистентності штамів *E. coli* до аміноглікозидів (гентаміцин) і левоміцетину.

Одним із можливих пояснень у виявлених динамічних змінах антибіотикорезистентності штамів родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протей) зокрема штамів *E. coli* до препаратів антимікробної дії різних фармакологічних груп може бути «тривалість» та «інтенсивність» використання лікарського препарату в терапевтичних схемах лікування інфекцій сечової системи. Підтвердження цієї «гіпотези» – виявлене зниження відсотка резистентних штамів *E. coli* (2009–2012 рр.) до препаратів пеніцилінового ряду (карбеніциліну – $\chi^2 = 3,89$; $p < 0,05$) (рис. 1), аміноглікозидів (гентаміцин) і левоміцетину ($\chi^2 = 5,37$; $p < 0,05$) (рис. 4).

Не слід виключати впливу на показники чутливості до антибіотиків нераціональної (неконтрольованої та необґрунтованої, як приклад – самолікування) антибактеріальної терапії під час лікування ІСС насамперед на догоспітальному (амбулаторному) етапі надання медичної допомоги та сучасних тенденцій щодо підвищення рівня інтенсивності міграційних процесів у державі.

Висновки

1. При інфекціях сечовивідних шляхів серед дорослого населення жіночої статі в Чернівецькій області провідним етіологічним збудником є аутоштами *E. coli* (94,94 %). Антибіотикорезистентність штамів *E. coli* залежить від властивостей фармакологічної групи, до якої належить антибактеріальний препарат, тривалості та інтенсивності його використання серед населення регіону.

2. Найвища резистентність штамів родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протей) спостерігається до тетрациклінів (доксидиклін – 76,9 %, $p < 0,05$).

3. Серед дорослих жінок Чернівецької області (2009–2013 рр.) спостерігалось зниження антибіотикорезистентності уропатогенів родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протей) до препаратів фторхінолонового ряду (пефлоксацин – $\chi^2 = 9,15$; $p < 0,01$), пеніцилінів (карбеніцилін – $\chi^2 = 3,89$; $p < 0,05$) та левоміцетину ($\chi^2 = 5,37$; $p < 0,05$).

4. Динаміка антибіотикочутливості не є «однонапрямним» процесом постійного зростання резистентності; препарати, які «виходять» з медичної практики, з часом знову можуть виявляти високу антимікробну активність, що зумовлює потребу здійснення постійного регіонального моніторингу антибіотикочутливості збудників інфекцій сечової системи.

5. Регіональний мікробіологічний моніторинг дає змогу аналізувати спектр збудників ІСС та їхню чутливість до антибактеріальних лікарських засобів, своєчасно вжити заходів щодо запобігання розвитку бактеріальної мультирезистентності уропатогенів – внесення змін до локальних клінічних протоколів лікування хворих на ІСС у лікувальних закладах Чернівецької області.

Перспективи подальших досліджень полягають в аналізі динаміки антибіотикорезистентності уропатогенів родини *Enterobacteriaceae* spp. серед хворих на ІСС жінок регіону залежно від віку, нозології захворювання та перебігу хвороби; динамічний контроль регіонального мікробіологічного моніторингу серед дорослого населення Чернівецької області.

Список літератури

- [1] Колесник М.О. Етіологічний спектр та десятирічний патерн антибактеріальної резистентності збудників неускладненої інфекції сечової системи (2005–2015 роки) / М.О. Колесник, Н.М. Степанова, В.Т. Крутків // Український журнал нефрології та діалізу. – 2016. – №1(49). – С. 32–41.
- [2] Особливості мікробного спектру сечостатевої системи жінок з рецидивуючим пієлонефритом / О.А. Романенко, Н.М. Степанова, А.В. Руденко та ін. // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – №1(37). – С. 25–31.
- [3] Феценко Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення / Ю.І. Феценко, М.І. Гуменюк, О.С. Денисов // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2010. – №1–2(23). – С. 4–10.
- [4] Guidelines on urological infections / M. Grabe (Chairman), V.C. Bishop, T. E. Bjerkund-Johansen et al. // European Association of Urology. – 2013. – 106 p.
- [5] Rosner B. Fundamentals of biostatistics / B. Rosner. – 6th ed. – Belmont : Duxbury Press, 2003. – 682 p.

References

- [1] Kolesnyk, M., Stepanova, N., & Kruglikov, V. (2016). Etiological spectrum and antibiotic resistance pattern of bacteria causing uncomplicated urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2005–2015). *Ukrainskyi zhurnal nefrologii ta dializu*, 1(49), 32–41. [in Ukrainian].

- [2] Romanenko, O., Stepanova, N., Rudenko, A., Kruglikov, V., Lebid, L. & Kolesnyk, M. (2013). Osoblyvosti mikrobnogo spektru sechostatevoi systemy zhinok z retsydyvuyuchym pielonefrytom [Features of the microbial spectrum urogenital system of women with recurrent pyelonephritis]. *Ukrainskyi zhurnal nefrologii ta dializu*, 1(37), 25–31. [in Ukrainian].
- [3] Feshchenko, Yu. I., Gumenuk, M. I., & Denisov, O. S. (2010). Antybiotykorezystentnist mikroorhanizmiv. Stan problemy ta shliakhy yii vyryshennia [Antibiotic resistance of microorganisms. state of problem and way of decision]. *Ukrainskyi khimioterapevtychnyi zhurnal*, 1–2(23), 4–10. [in Ukrainian].
- [4] Grabe, M., Bjerklund-Johansen, T. E., Botto, H., Çek, M., Naber, K. G., Pickard, R. S., et al. (2013). Guidelines on urological infections. European Association of Urology.
- [5] Rosner, B. (2003). Fundamentals of biostatistics. Belmont: Duxbury Press.

Відомості про автора:

Безрук Т. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторе:

Безрук Т. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about author:

Bezruk T. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of the Internal Medicine, "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 02.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 19.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 11.01.2017

Таксономічний склад мікробіоти порожнини товстої кишки дітей грудного віку, які хворі на гострий колієнтерит і перебувають на природному вигодовуванні

Л. І. Сидорчук, Д. В. Ротар, А. С. Сидорчук, І. Й. Сидорчук, А. В. Гуменна, О. О. Бліндер

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова:

немовля
(1–6 місяців),
бактеріальні
інфекції,
мікробіота,
товста кишка.

Запорізький медичний

журнал. – 2017. –
Т. 19, № 1(100). –
С. 72–76

DOI:

10.14739/2310-1210.
2017.1.91715

E-mail:

diana.rotar@
bsmu.edu.ua

В останні роки склалась парадоксальна ситуація, котра засвідчує про несприятливу еволюцію сучасних гострих кишкових інфекцій, особливо в дітей грудного віку, що впливає на вітальний прогноз для хворих, хоча в міру поглибленого вивчення цієї патології в пацієнтів, кількість яких велика та продовжує зростати, прогноз постійно погіршується.

Мета роботи – встановити етіологію колієнтеритів у дітей грудного віку (1–6 місяців), таксономічний склад патогенних, умовно патогенних мікроорганізмів і представників головної, додаткової, випадкової мікробіоти порожнини товстої кишки дітей грудного віку, які хворі на колієнтерити за грудного вигодовування.

Матеріали та методи. Бактеріологічному, мікологічному обстеженням підлягав уміст порожнини товстої кишки 48 дітей, які хворі на колієнтерит, вік – 1–6 місяців; контрольна група – 35 зразків умісту порожнини товстої кишки практично здорових дітей.

Результати. Етіологію захворювання встановили у 28 (58,33 %) дослідженнях. Індекс постійності, частота зустрічання, індекси видового багатства Маргалефа, видового різноманіття Уїттекера, видового домінування Сімпсона та Бергера–Паркера бактерії роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* та *Escherichia* не відрізняються у хворих і практично здорових дітей. Зростають ці показники у пептострептококів: індекс постійності на 78,26 %, частота зустрічання – на 60,00 %, індекс видового багатства Маргалефа – вдвічі, індекс видового різноманіття Уїттекера – на 97,32 %, індекси видового домінування Сімпсона – втричі та Бергера–Паркера – на 65,31 %. Зростають також ці показники в умовно патогенних ентеробактерій (*Proteus*) на 82,24 % – вдвічі, 2,03 раза, на 68,18 % відповідно. Вивчення таксономічного складу мікробіоти порожнини товстої кишки в дітей, які хворі на гострий колієнтерит, показало широку контамінацію біотопу (порожнини) патогенними (*E. coli* Hly+, ентеропатогенними кишковими паличками) та умовно патогенними (*C. diversus*, *Proteus* spp.) ентеробактеріями, стафілококами, пептококом. При цьому елімінують із порожнини товстої кишки бактерії роду *Eubacterium*.

Висновки. Гострий колієнтерит у дітей (1–6 місяців), які перебувають на природному вигодовуванні, розвивається на тлі зменшення значення *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і контамінації порожнини товстої кишки *E. coli* Hly+, ентеропатогенними ешеріхіями та *C. diversus*, *Proteus*, пептококом, стафілококами і пептострептококами та посилення значення бактерій *Bacteroides* й *Escherichia*.

Ключевые слова:

младенец
(1–6 месяцев),
бактериальные
инфекции,
микробиота,
толстая кишка.

Запорожский медицинский

журнал. – 2017. –
Т. 19, № 1(100). –
С. 72–76

Таксономический состав микробиоты полости толстой кишки детей грудного возраста, больных острым колієнтеритом, находящихся на естественном вскармливании

Л. И. Сидорчук, Д. В. Ротарь, А. С. Сидорчук, И. И. Сидорчук, А. В. Гуменная, Е. А. Блиндер

В последние годы сложилась парадоксальная ситуация, которая свидетельствует о неблагоприятной эволюции современных острых кишечных инфекций, особенно у детей грудного возраста, что влияет на жизненный прогноз для больных, хотя по мере углублённого изучения этой патологии у пациентов, количество которых значительно и продолжает расти, прогноз постоянно ухудшается.

Цель работы – установить этиологию колієнтеритов у детей грудного (1–6 месяцев) возраста, таксономический состав патогенных, условно-патогенных микроорганизмов и представителей главной, дополнительной и случайной микробиоты полости толстой кишки детей грудного возраста, больных колієнтеритом, при грудном вскармливании.

Материалы и методы. Бактериологическому и микологическому обследованию подлежало содержимое полости толстой кишки 48 детей в возрасте от одного до шести месяцев, больных колієнтеритом (контрольная группа – 35 образцов содержимого толстой кишки практически здоровых детей).

Результаты. Этиологическая структура была установлена в 28 (58,33 %) исследованиях. Индекс постоянства, частота встречаемости, индексы видового богатства Маргалефа, видового разнообразия Уиттекера, видового доминирования Сімпсона и Бергера–Паркера бактерий рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* и *Escherichia* не отличаются у больных и практически здоровых детей. Растут эти показатели у пептострептококков: индекс постоянства на 78,26 %, частота встречаемости – на 60,00 %, индекс видового богатства Маргалефа – в 2 раза, индекс видового разнообразия Уиттекера – на 97,32 %, индексы видового доминирования Сімпсона – в 3 раза и Бергера–Паркера – на 65,31 %. Растут также эти показатели у условно-патогенных энтеробактерий (*Proteus*) на 82,24 % – в 2 раза, 2,03 раза, на 68,18 % соответственно. Изучение таксономического состава микробиоты полости толстой кишки у детей, больных острым колієнтеритом, показало широкую контаминацию биотопа (полости) патогенными (*E. coli* Hly+, энтеропатогенными кишечными палочками) и условно патогенными (*C. diversus*, *Proteus* spp.) энтеробактериями, стафилококками, пептококком. При этом элиминируют из полости толстой кишки бактерии рода *Eubacterium*.

Выводы. Острый колієнтерит у детей в возрасте от одного до шести месяцев, находящихся на естественном вскармливании, развивается на фоне уменьшения значения *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и контаминации полости толстой кишки *E. coli* Hly+, энтеропатогенными эшеріхіями и *C. diversus*, *Proteus*, пептококком, стафилококками и пептострептококками и усиление значения бактерий *Bacteroides* и *Escherichia*.

Taxonomic composition of microbiota of colon in breastfed infants with acute colenteritis

L. I. Sydorchuk, D. V. Rotar, A. S. Sydorchuk, I. Y. Sydorchuk, A. V. Gumenna, O. O. Blinder

Introduction. In recent years, paradoxical situation has been created, that testifies adverse evolution of modern acute intestinal infections, especially in infants and vital prognosis for patients by measure of deep study of this disease in patients, which number is significant and continues to grow, and the prognosis is getting worse.

Aim. To define the etiology of colenteritis in infants (1–6 months old), the taxonomic composition of pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms.

Materials and methods. Content of colon of 48 children (one to six months old) with colenteritis underwent bacterial and mycological examination (control group – 35 samples of colon content of practically healthy infants).

Results. Etiological structure was determined in 28 (58.33 %) of investigations. Consistency index, frequency of occurrence, Margalef species richness, Whittaker species diversity, Simpson and Berger–Parker species dominance indices of bacteria of genera *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* and *Escherichia* did not differ in patients and healthy children. These indices grow in *Peptostreptococci*: constancy index – by 78.26 %, frequency of occurrence – by 60.00 %, Margalef species richness index – by 2 times, Whittaker species diversity index – by 97.32 %, Simpson species dominance index – by 3 times and Berger – Parker index – by 65.31 %. These indices also grew in conditionally pathogenic *Enterobacteria* (*Proteus*) by 82.24 %, by 2 times, by 2.03 times, by 68.18 % respectively. Study of taxonomic composition of colon microbiota in children with acute colenteritis showed widespread contamination of biotope (cavity) by pathogenic (*E. coli* Hly +, enteropathogenic *E. coli*) and conditionally pathogenic (*C. diversus*, *Proteus* ssp.) *Enterobacteria*, *Staphylococci*, *Peptococcus*. This is accompanied with elimination of bacteria of genus *Eubacterium* from colon cavity.

Conclusions: Acute colenteritis in one to six months old breastfed children developed on the background of reducing value of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* and the contamination of colon with *E. coli* Hly+, enteropathogenic *Escherichia* and *C. diversus*, *Proteus*, *Peptococci*, *Staphylococci* and *Peptostreptococci*, on the background of strengthening of value of *Bacteroides* and *Escherichia*.

Key words:

infants
(1–6 months),
bacterial infections,
intestine large,
microbiota.

Zaporozhye
medical journal
2017; 19 (1),
72–76

В останні десятиріччя досягнуто чималих успіхів у вивченні етіології та патогенезу гострих кишкових інфекцій у дітей на мікробіологічному, імунологічному рівнях, що дало можливість синтезувати та з успіхом застосовувати широкий арсенал засобів для запобігання поширенню гострих кишкових інфекцій та здійснювати успішне лікування, але, на жаль, ці успіхи – відносні, бо не гарантують чіткого встановлення етіології, механізмів розвитку захворювання, а це не дає можливості здійснювати успішну терапію та профілактику [1]. Навіть більше, склалась парадоксальна ситуація, котра засвідчує несприятливу еволюцію сучасних гострих кишкових інфекцій (особливо в дітей грудного віку), що впливає на вітальний прогноз для хворих, хоча в міру поглибленого вивчення цієї патології в пацієнтів, кількість яких чимала та продовжує зростати, прогноз постійно погіршується [2,3].

Відомо, що природне вигодовування сприяє формуванню облигатної автохтонної мікробіоти, яка є ключовою в мікробіоценозі порожнини товстої кишки дітей до року [4]. Своєю чергою, товстокишкова мікробіота поділяється на мукозну (мікробіоту приєпітеліальної біоплівки) та порожнинну (просвітну). Мукозна мікрофлора об'єднує бактерії, які зв'язані зі слизовою оболонкою у вигляді мікроколоній, є невіддільним компонентом приєпітеліальної біоплівки та формує колонізаційну резистентність слизової оболонки товстої кишки [5]. Отже, вивчення етіологічної структури кишкових інфекцій, що зумовлені умовно патогенними мікроорганізмами, а також встановлення змін таксономічного складу мікробіоти порожнини товстої кишки в дітей грудного віку, які хворі на гостру кишкову інфекцію за природного вигодовування, визначає актуальність наукової праці [6,7].

Мета роботи

Встановити етіологію колієнтеритів у дітей грудного (1–6 місяців) віку, таксономічний склад патогенних,

умовно патогенних мікроорганізмів і представників головної, додаткової та випадкової мікробіоти порожнини товстої кишки дітей грудного віку, які хворі на колієнтерити за грудного вигодовування.

Матеріали і методи дослідження

Бактеріологічному та мікологічному обстеженню підлягав уміст порожнини товстої кишки 48 дітей, вік – 1–6 місяців (середній вік обстежених – $3,47 \pm 0,97$ місяця, з них хлопчиків – 27, дівчаток – 21), які хворі на колієнтерит, на 1–2 добу захворювання до початку антибіотикотерапії. Ідентифікацію одержаних чистих культур ентеробактерій (ешерихій, цитробактера, протеїв та інших ентеробактерій) здійснили за методом W. Ewing, використовуючи 30 основних тестів, що рекомендовані Міжнародним комітетом з ентеробактерій. В окремих випадках використовували тест-системи API-20E (Франція). Патогенні варіанти визначали за здатністю продукувати гемолізину на кров'яному МПА та на основі серологічної ідентифікації. Ідентифікацію чистих культур інших виділених штамів проводили за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями [8].

Контрольну групу становили зразки вмісту порожнини товстої кишки 35 практично здорових дітей (вік – 1–6 місяців), які перебували на природному вигодовуванні та не хворіли на будь-які захворювання (середній вік обстежених – $3,71 \pm 0,87$ місяця, серед них хлопчиків – 18, дівчаток – 17).

Для розкриття механізмів контамінації порожнини товстої кишки дітей віком від одного до шести місяців, які хворі на гострий колієнтерит, використаний екологічний метод, що дає можливість здійснити особливу характеристику співіснування таксонів екосистеми «макроорганізм (хазяїн) – мікробіота» і виявити спрямованість порушень мікроекології біотопу. Для характеристики різноманіття мікробіоценозу порожнини

Таблиця 1. Таксономічний склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки дітей грудного віку (1–6 місяців), які хворі на гострий колієнтерит і перебувають на природному вигодовуванні (n = 48)

Таксони мікробіоти	Напрям досліджень	Ізольовано штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового багатства Маргалефа	Індекс видового різноманіття Уїттекера	Індекс видового домінування Сімпсона	Індекс видового домінування Бергера–Паркера
Облігатні анаеробні бактерії								
<i>Bifidobacterium spp.</i>	К	35	100,00	0,19	0,19	5,78	0,036	0,192
	Д	48	100,00	0,18	0,17	6,41	0,031	0,174
<i>Lactobacillus spp.</i>	К	35	100,00	0,19	0,19	5,78	0,036	0,192
	Д	48	100,00	0,18	0,17	6,41	0,031	0,174
<i>Bacteroides spp.</i>	К	35	100,00	0,19	0,19	5,78	0,036	0,192
	Д	48	100,00	0,18	0,17	6,41	0,031	0,174
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	К	9	25,71	0,05	0,04	1,49	0,002	0,049
	Д	22	45,83*	0,08*	0,08*	2,94*	0,006*	0,081*
<i>Peptococcus niger</i>	К	0	–	–	–	–	–	–
	Д	13	27,08	0,05	0,05	1,74	0,002	0,048
<i>Fusobacterium spp.</i>	К	7	20,00	0,04	0,03	1,16	0,001	0,038
	Д	0	–	–	–	–	–	–
Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми								
<i>Escherichia spp.</i>	К	35	100,00	0,19	0,19	5,78	0,036	0,192
	Д	48	100,00	0,18	0,17	6,41	0,031	0,174
<i>E. coli Hly+</i>	К	0	–	–	–	–	–	–
	Д	13	27,08	0,05	0,05	1,74	0,002	0,048
ЕПКП	К	0	0	–	–	–	–	–
	Д	14	29,17	0,05	0,05	1,87	0,003	0,052
<i>Proteus spp.</i>	К	4	11,43	0,02	0,02	0,66	–	0,022
	Д	10	20,83*	0,04*	0,04*	1,34*	0,001	0,037*
<i>Citrobacter diversus</i>	К	0	0	–	–	–	–	–
	Д	1	2,08	<0,01	–	0,13	–	0,004
<i>Enterococcus spp.</i>	К	18	51,43	0,10	0,09	2,97	0,09	0,099
	Д	0	0	–	–	–	–	–
<i>Staphylococcus spp.</i>	К	3	8,57	0,02	0,01	0,17	–	0,016
	Д	5	10,42	0,02	0,02	0,67	–	0,019*
<i>Candida spp.</i>	К	1	2,86	0,01	–	0,05	–	0,005
	Д	0	0	–	–	–	–	–

К: показники практично здорових дітей; Д: показники дітей, які хворі на гострий колієнтерит; О*: ступінь вірогідності; ЕПКП: ентеропатогенні кишкові палички.

товстої кишки встановлювали індекси видового багатства за Маргалефом і видового різноманіття за Уїттекером. Це своєрідні «рейтингові» показники біотопу, що характеризують просторово-харчові ресурси та умови середовища для росту й розмноження мікроорганізмів. Ступінь видового домінування певних таксонів у мікробіоценозі порожнини товстої кишки встановлювали за індексом видового домінування таксону в угрупованні за Сімпсоном та Бергером–Паркером. Провідні таксони мікробіоти порожнини товстої кишки визначали на підставі встановлення індексу постійності. Провідними (домінуючими) таксонами вважали мікроорганізми зі значенням індексу постійності 50 % і вище, додатковими – від 25 до 50 %, випадковими – зі значенням показника нижче ніж 25 %.

Статистичне опрацювання цифрових результатів здійснювали з використанням універсальної статистичної програми «Biostat 3,0» із визначенням середньої величини (М), похибка середньої ($\pm m$), довірчого ін-

тервалу. Для вірогідності різниці між групами (хворих дітей і практично здорових), застосовували коефіцієнт Стюдента. Відмінність між групами вважали вірогідною за $p < 0,05$. Перевірку гіпотези на нормальність розподілу ознак виконали за критерієм Шапіро–Уїлка.

Результати та їх обговорення

Етіологічна структура (таксономічний склад) збудників колієнтеритів у дітей віком від одного до шести місяців, які хворі на колієнтерит, встановлена у 28 (58,33 %) дослідженнях. Серед них – у 14 (29,17 %) причиною були ентеропатогенні кишкові палички (ЕПКП) сероваріантів О55, О125, О128ав, О151, О158 та інші; у 13 (27,08 %) – ентеротоксигенні ешерихії та в однієї дитини – захворювання, що викликане цитробактером. В інших випадках (41,67 %) етіологію не вдалось встановити. Підтвердження етіологічної структури ентеробактерій доведене зростанням титру аглютининів у парних сироватках через 2–3 тижні до кожного збудника, що спричиняв захворювання.

Таксономічний склад головної мікробіоти не зазнає значущих змін, оскільки в кишковому мікробіоценозі товстої кишки дітей грудного віку (1–6 місяців), які перебували на природному вигодовуванні (грудне молоко, що не інфіковане патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами), переважають грампозитивні аспорогенні цукролітичні облігатні анаеробні бактерії, переважно бактерії роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і факультативно анаеробні бактерії (*Enterococcus*), а також грамнегативні аспорогенні облігатні анаеробні бактерії роду *Bacteroides* і факультативні анаеробні та аеробні бактерії роду *Escherichia* (табл. 1).

Перераховані вище таксони за індексом постійності, частотою зустрічання, індексами видового багатства Маргалефа та видового різноманіття Уїттекера є своєрідними «рейтингами» біотопу, котрі характеризують просторово-харчові ресурси та умови порожнини товстої кишки для росту, розмноження та існування цих мікроорганізмів; що дає цим автохтонним облігатним анаеробним бактеріям посідати провідне місце в мікробіоценозі й позитивно впливати на здоров'я дітей грудного віку, формувати головну, індигенну мікробіоту біотопу.

Результати дослідження таксономічного складу мікробіоти порожнини товстої кишки дітей грудного віку (1–6 місяців), які хворі на гострий колієнтерит і перебувають на природному вигодовуванні, наведені в таблиці 1. Таксономічний склад мікробіоти порожнини товстої кишки дітей грудного віку, які хворі на гострий колієнтерит, суттєво відрізняються за складом додаткової та випадкової мікробіоти, а таксономічний склад головної мікробіоти практично не змінюється. Індекс постійності, частота зустрічання, індекси видового багатства Маргалефа, видового різноманіття Уїттекера, видового домінування Сімпсона та Бергера–Паркера бактерії роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* та *Escherichia* не відрізнялись у хворих і практично здорових дітей. Зростають ці показники в пептострептококів, індекс постійності – на 78,26 %, частота зустрічання – на 60 %, індекс видового багатства Маргалефа – вдвічі, індекс видового різноманіття Уїттекера – на 97,32 %, індекси видового домінування

Сімсона – втричі та Бергера–Паркера – на 65,31 %. Зростають також ці показники і в умовно патогенних ентеробактерій (*Proteus*) на 82,24 %, – у 2 рази, 2,03 рази, на 68,18 % відповідно. Відсутність у зразках вмісту порожнини товстої кишки дітей грудного віку (1–6 місяців), які перебували на грудному вигодовуванні, *Candida spp.* можна обґрунтувати раннім терміном захворювання (1–2 доба) та взяттям матеріалу до початку антибіотикотерапії. Вивчення таксономічного складу мікробіоти порожнини товстої кишки в дітей, які хворі на гострий колієнтерит, показало широку контамінацію біотопу (порожнини) патогенними (*E. coli* Hly+, ентеропатогенними кишковими паличками) та умовно патогенними (*C. diversus*, *Proteus spp.*) ентеробактеріями, стафілококами, пептококом. При цьому бактерії роду *Eubacterium* елімінують із порожнини товстої кишки.

Висновки

Гострий колієнтерит у дітей (вік – 1–6 місяців), які перебувають на природному вигодовуванні, розвивається на тлі зменшення значення *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і контамінації порожнини товстої кишки *E. coli* Hly+, ентеропатогенними ешеріхіями та *C. diversus*, *Proteus*, пептококом, стафілококами та пептострептококами й посилення значення бактерій *Bacteroides* та *Escherichia*.

Перспективи подальших досліджень. Одержані та наведені у статті результати – підстава для дослідження таксономічного складу мікробіоти порожнини товстої кишки в дітей молодшого віку, які хворі на гострий колієнтерит і перебувають на природному вигодовуванні інфікованим грудним молоком.

Список літератури

- [1] Breast milk and gut microbiota in African mothers and infants from an area of high HIV prevalence / R. González, A. Maldonado, V. Martín et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8(11). – №26. – e80299.
- [2] Identification of Infantile Diarrhea Caused by Breast Milk-Transmitted *Staphylococcus aureus* Infection / Z. Chen, W.G. Pan, W.Y. Xian et al. // *Curr. Microbiol.* – 2016. – Vol. 4. – №73. – P. 498–502.
- [3] Transmission of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* to a preterm infant through breast milk / P.G. Kayiran, F. Can, S.M. Kayiran et al. // *Fetal. Neonatal. Med.* – 2014. – Vol. 5. – №27. – P. 527–529.
- [4] Gut colonization by aerobic microorganisms is associated with route an type of nutrition in premature neonates / Ü. Parm, T. Metsvaht, M.L. Ilmoja et al. // *Nutr. Res.* – 2015. – Vol. 6. – №35. – P. 496–503.
- [5] Breast milk jaundice: effect of bacteria present in breast milk and infant feces / F. Tuzun, A. Kumral, N. Duman et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2013. – Vol. 3. – №56. – P. 328–332.
- [6] Metagenomic Analysis of Milk of Healthy and Mastitis-Suffering Women / E. Jiménez, J. de Andrés, M. Manrique et al. // *J. Hum. Lact.* – 2015. – Vol. 3. – №31. – P. 406–415.
- [7] Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces / V. Martín, A. Maldonado-Barragán, L. Moles et al. // *J. Hum. Lact.* – 2012. – №28. – Vol. 1. – P. 36–44.
- [8] Gut microbiota in preterm infants with gross blood in stools: A prospective, controlled study / M.B. Said, S. Hays, D. Maucourt-Boulch et al. // *Early Hum. Dev.* – 2014. – Vol. 10. – №90. – P. 579–585.

References

- [1] González, R., Maldonado, A., Martín, V., Mandomando, I., Fumadó, V., Metzner, K. J., et al. (2013) [Breast milk and gut microbiota in African mothers and infants from an area of high HIV prevalence]. *PLoS One*, 26, 8(11), e80299. doi: 10.1371/journal.pone.0080299.
- [2] Chen, Z., Pan, W. G., Xian, W. Y., Cheng, H., Zheng, J. X., Hu, Q. H., et al. (2016) [Identification of Infantile Diarrhea Caused by Breast Milk-Transmitted *Staphylococcus aureus* Infection]. *Curr Microbiol.*, 73(4), 498–502. doi: 10.1007/s00284-016-1088-7.

- [3] Kayiran, P. G., Can, F., Kayiran, S. M., Ergonul, O., & Gürakan, B. (2014) [Transmission of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* to a preterm infant through breast milk]. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 27(5), 527–9. doi: 10.3109/14767058.2013.819332.
- [4] Parm, Ü., Metsvaht, T., Ilmoja, M. L., & Lutsar, I. (2015) [Gut colonization by aerobic microorganisms is associated with route an type of nutrition in premature neonates]. *Nutr Res.*, 35(6), 496–503. doi: 10.1016/j.nutres.2015.04.006.
- [5] Tuzun, F., Kumral, A., Duman, N., & Ozkan, H. (2013) [Breast milk jaundice: effect of bacteria present in breast milk and infant feces]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 56(3), 328–32. doi: 10.1097/MPG.0b013e-31827a964b.
- [6] Jiménez, E., de Andrés, J., Manrique, M., Pareja-Tobes, P., Tobes, R., Martínez-Blanch, J. F., et al. (2015) [Metagenomic Analysis of Milk of Healthy and Mastitis-Suffering Women]. *J Hum Lact.*, 31(3), 406–15. doi: 10.1177/0890334415585078.
- [7] Martín, V., Maldonado-Barragán, A., Moles, L., Rodríguez-Baños, M., Campo, R. D., Fernández, L., et al. (2012) [Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces]. *J Hum Lact.*, 28(1), 36–44. doi: 10.1177/0890334411424729.
- [8] Said, M. B., Hays, S., Maucourt-Boulch, D., Oulmaati, A., Hantova, S., Loys, C. M., et al. (2014) [Gut microbiota in preterm infants with gross blood in stools: A prospective, controlled study]. *Early Hum Dev.*, 90(10), 579–85. doi: 10.1016/j.earhumdev.2014.07.004.

Відомості про авторів:

Сидорчук Л. І., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Ротар Д. В., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сидорчук А. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сидорчук І. Й., д-р мед. наук, професор каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Гуменна А. В., канд. мед. наук, асистент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Бліндер О. О., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Сидорчук Л. И., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Ротарь Д. В., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Сидорчук А. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Сидорчук И. И., д-р мед. наук, профессор каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Гуменная А. В., канд. мед. наук, ассистент каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Блиндер Е. А., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Information about authors:

Sydorchuk L. I., candidate of medical sciences, associate professor of Department of microbiology and virology, Bukovinian state medical university, Chernivtsi, Ukraine.

Rotar D. V., candidate of medical sciences, associate professor of Department of microbiology and virology, Bukovinian state medical university, Chernivtsi, Ukraine.

Sydorchuk A. S., candidate of medical sciences, associate professor of Department of internal medicine and infectious diseases, Bukovinian state medical university, Chernivtsi, Ukraine.

Sydorchuk I. Y., doctor of medical sciences, professor of Department of microbiology and virology, Bukovinian state medical university, Chernivtsi, Ukraine.
Gumenna A. V., candidate of medical sciences, assistant professor of Department of microbiology and virology, Bukovinian state medical university, candidate of medical sciences, Chernivtsi, Ukraine.
Blinder O. O., candidate of medical sciences, associate professor of Department of microbiology and virology, Bukovinian state medical university, Chernivtsi, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 05.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 26.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 11.01.2017

Вміст кобальту в біосередовищах доношених новонароджених як предиктор виникнення гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС

І. В. Тарасова¹, Т. М. Клименко², С. М. Касян¹, О. К. Романюк¹, В. О. Петрашенко¹, О. О. Пилипець¹

¹ Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна, ² Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Мета роботи – визначити вміст кобальту в біосередовищах новонароджених, які перенесли гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (ГІУ ЦНС) і вивчити його предикторські властивості у формуванні гіпоксії. Дослідити забезпечення кобальтом у системі мати-плацента-плід.

Матеріали та методи. Визначили вміст кобальту в сироватці крові та еритроцитах 30 вагітних жінок та їхніх 30 новонароджених із ГІУ ЦНС. Групу контролю становили 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності та їхніх 30 здорових доношених новонароджених (ЗДН). Для визначення вмісту Со в біосубстратах застосовували метод атомно-абсорбційної спектрофотометрії. Використовували методи варіаційної статистики, що придатні для медико-біологічних досліджень, і метод Вальда-Генкіна для визначення предикторських властивостей кобальту.

Результати. У сироватці крові вагітних жінок, які народили дітей із ГІУ ЦНС, знайдений дефіцит кобальту. Вміст Со в еритроцитах пуповинної крові ЗДН був нижчим, ніж в еритроцитах жінок із фізіологічним перебігом вагітності, вдвічі. Отже, для еритроцитів плода властиве нижче забезпечення кобальтом. Кількісне визначення вмісту Со у плаценті показало, що при гіпоксії концентрація його була меншою вчетверо, ніж в умовах фізіологічного перебігу вагітності. Індекс проникнення для кобальту у випадку ГІУ ЦНС був вищим, ніж у групі контролю. Проте індекс накопичення – у 1,5 раза меншим. У разі ГІУ ЦНС у сироватці пуповинної крові доношених новонароджених спостерігали суттєве зменшення вмісту кобальту на 34,6 % та збільшення на 44 % в еритроцитах пуповинної крові порівняно з групою контролю. У доношених із ГІУ ЦНС у першу добу життя концентрація кобальту в сечі була в 1,6 раза меншою, ніж у групі порівняння. Наприкінці першого місяця життя його концентрація в сечі знижувалася на 31,7 %.

Висновки. Для жінок, які народили дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, властивий чималий сироватково-еритроцитарний дисбаланс Со. Властиві плаценті бар'єрна та функція депонування суттєво порушені у випадках народження дітей в асфіксії. Для вмісту кобальту в сироватці крові, еритроцитах і сечі встановлені дуже високі предикторські властивості: $\bar{T}=4,71$; $PK=+13,9$; $\bar{T}=6,24$; $PK=+9,0$ та $\bar{T}=5,08$; $PK=+2,0$ відповідно.

Ключові слова:

кобальт, система мати-плацента-плід, новонароджений, гіпоксія.

Запорізький медичний журнал.

– 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 77–80

DOI:

10.14739/2310-1210.2017.1.91717

E-mail:

kafedrapediatrici@med.sumdu.edu.ua

Содержание кобальта в биосредах доношенных новорожденных как предиктор возникновения гипоксически-ишемического поражения ЦНС

И. В. Тарасова, Т. М. Клименко, С. Н. Касян, О. К. Романюк, В. А. Петрашенко, О. А. Пилипец

Цель работы – определить содержание кобальта в биосредах новорожденных, перенесших гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (ГИП ЦНС) и изучить его предикторские свойства в формировании гипоксии. Исследовать роль обеспечения кобальтом в системе мать-плацента-плод.

Материалы и методы. Проведено определение кобальта в сыворотке крови и эритроцитах 30 беременных женщин и их 30 новорожденных с ГИП ЦНС. Группу сравнения составили 30 женщин с физиологическим течением беременности и их 30 здоровых доношенных новорожденных. Для определения содержания Со в биосубстратах применяли метод атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Использовали методы вариационной статистики, пригодные для медико-биологических исследований и метод Вальда-Генкина для определения предикторских свойств кобальта.

Результаты. В сыворотке крови беременных женщин, родивших детей с ГИП ЦНС, находили дефицит кобальта. Содержание Со в эритроцитах пуповинной крови ЗДН было ниже, чем в эритроцитах женщин с физиологическим течением беременности – в 2 раза. Таким образом, для эритроцитов плода свойственно более низкое обеспечение кобальтом. Содержания Со в плаценте при гипоксии было меньше в 4 раза, чем в случае физиологического течения беременности. Индекс проникновения для кобальта в случае ГИП ЦНС был выше, чем в группе контроля. Однако индекс накопления – в 1,5 раза меньше. В случае ГИП ЦНС в сыворотке пуповинной крови доношенных новорожденных наблюдали существенное уменьшение содержания кобальта на 34,6 % и увеличение на 44 % в эритроцитах пуповинной крови по сравнению с группой контроля. У доношенных с ГИП ЦНС в первые сутки жизни концентрация кобальта в моче была в 1,6 раза меньше, чем в группе сравнения. В конце первого месяца жизни его концентрация в моче снижалась на 31,7 %.

Выводы. Женщинам, родившим детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, присущ значительный сывороточно-эритроцитарный дисбаланс Со. Свойственные плаценте барьерная и функция депонирования существенно нарушены в случаях рождения детей в асфиксии. Для содержания кобальта в сыворотке крови, эритроцитах и моче установлены очень высокие предикторские свойства: $\bar{T}=4,71$; $PK=+13,9$; $\bar{T}=6,24$; $PK=+9,0$ и $\bar{T}=5,08$; $PK=+2,0$ соответственно.

Ключевые слова:

кобальт, система мать-плацента-плод, доношенный новорожденный, гипоксия, предиктор.

Запорожский медицинский журнал.

– 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 77–80

Content of cobalt in biological medias of full-term newborns as predictor of perinatal hypoxic damage of central nervous system

I. V. Tarasova, T. M. Klimenko, S. M. Kasyan, O. K. Romaniuk, V. O. Petrashenko, O. O. Pylypets

The aim of the study: to determine cobalt content in biological media of newborns with hypoxic-ischemic lesions of central nervous system (CNS) and to study its properties as predictor in formation of hypoxia outcomes, to investigate cobalt ensuring the in mother-placenta-fetus system.

Key words:

cobalt, mother-placenta-fetus system, full-term newborn, hypoxia, predictor.

Materials and methods. Co content was determined in serum and erythrocytes of 30 pregnant women and their 30 newborns with hypoxic-ischemic damage of CNS. The content of trace elements in biomaterials of newborns and their mothers was determined by atomic absorption spectrophotometry on a spectrophotometer C-115M1, manufacturing NGO "Selmi" (Ukraine). We used methods of variation statistics suitable for biomedical research and method Wald-Genkin to determine the properties as prediktor of cobalt.

Results. For women which born babies with hypoxia was typical significant serum-erythrocytic imbalance of Co. In case of hypoxia we determined decreasing of barrier function (96.2 %) and depositing function of Co (79.3 %), indicating a dysfunction of placenta in case of hypoxia. Content of Co in serum of newborns with hypoxic damage of CNS Co was significantly ($p < 0.05$) lower and in erythrocytes on 40 % higher compared to healthy newborns. Low content of Co in urine of infants with hypoxic CNS damage shows its low kidneys elimination during neonatal period. Properties of cobalt as prediktor was found in serum ≥ 3.01 mmol/L, erythrocyte ≥ 0.61 mcg/mg ashes and urine ≤ 0.40 mmol/L, respectively. Prognostic significance (index and informative prognostic factor) was high.

Conclusions. Significant serum-erythrocytic imbalance of Co was typical for women who born babies with hypoxia. Barrier function and depositing function of Co were determined in hypoxia. This indicated dysfunction of placenta under conditions of hypoxia. Serum cobalt level, erythrocytes and urine had typically high predictor properties: $\bar{I} = 4.71$; $PC = +13.9$; $\bar{I} = 6.24$; $PC = +9.0$ and $\bar{I} = 5.08$; $PC = +2.0$.

У структурі захворюваності новонароджених провідне місце посідають перинатальні гіпоксичні ураження ЦНС, що є найчастішою причиною неврологічних відхилень у періоді новонародженості, суттєво впливають на подальший розвиток дитини та зумовлюють високі показники інвалідності та смертності [1–2]. Адекватна доставка кисню клітинам дуже важлива для всіх аеробних організмів, що пов'язано з його участю в окислювальному фосфорилуванні та в ряді ферментативних процесів [3–4]. Механізми чутливості клітин до недостатності кисню досліджуються давно, активно ведуться пошуки «кисневого сенсора».

Дефіцит кобальту (Co) найбільш відчутний у клітинах кісткового мозку та нервових [5]. В основі багатьох проявів впливу Co на функції живих організмів – один універсальний внутрішньоклітинний механізм: активація індукованого гіпоксією чинника, або HIF (hypoxia inducible factor), що потім призводить до активації апоптозу, гліколізу, ангиогенезу, еритропоезу [6].

Враховуючи те, що цей мікроелемент (ME) забезпечує перебіг біологічних реакцій у головному мозку та виступає каталізатором багатьох із них, цікавим було визначення предикторських властивостей кобальту в розвитку гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС [7].

Мета роботи

Визначити вміст кобальту в біосередовищах новонароджених, які перенесли гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (ГІУ ЦНС) і вивчити його предикторські властивості у формуванні ГІУ ЦНС. Дослідити роль забезпечення кобальтом у системі мати–плацента–плід в умовах фізіологічної вагітності та у разі ГІУ ЦНС. Здійснити кількісне та якісне оцінювання взаємозв'язків та особливостей трансплацентарної міграції Co до плода.

Матеріали і методи дослідження

Визначили вміст кобальту в сироватці крові та еритроцитах 30 вагітних жінок та їхніх 30 новонароджених із ГІУ ЦНС. Групу контролю становили 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності та 30 їхніх здорових доношених новонароджених.

Усі новонароджені з діагнозами ГІУ ЦНС народилися у стані асфіксії та відповідали розробленим критеріям включення: згідно з наказом № 225 МОЗ України «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні» від 28.03.2014 р. і за МКХ-10. З метою об'єктивізації клінічних ознак перинатального

ураження ЦНС і спостереження за трансформацією виявлених структурних церебральних порушень усім новонародженим здійснили нейросонографію та доплерографію. Гестаційний вік обстежених становив $39,1 \pm 0,17$.

Для визначення вмісту Co в біосубстратах використовували метод атомно-абсорбційної спектrophотометрії на спектrophотометрі C-115M1 (НВО «Selmi», Україна), що оснащений комп'ютерною приставкою для автоматичного обчислювання вмісту ME. Для визначення індексу накопичення кобальту враховували відношення вмісту ME в еритроцитах дитини до його вмісту у плаценті. Індекс проникнення – це відношення вмісту ME в сироватці пуповинної крові до його концентрації в сироватці материнської крові.

Результати статистично опрацювали за допомогою програм Statistica 7.0 і Microsoft Excel XP. Використовували методи параметричної та непараметричної статистики, котрі придатні для медико-біологічних досліджень. Для визначення предикторських властивостей кобальту застосовували неоднорідну процедуру Вальда-Генкіна, суть якого базується на розрахунку відношення правдоподібності послідовно для ознак, що впорядковуються за зменшенням інформативності (прогностичні коефіцієнти), при цьому відношення правдоподібності покроково порівнюються [8].

Результати та їх обговорення

Аналіз вмісту ME в сироватці крові 30 матерів із фізіологічним перебігом вагітності та в сироватці пуповинної крові 30 здорових доношених новонароджених (ЗДН) показав: відмінностей вмісту кобальту немає ($6,24 \pm 0,6$ мкмоль/л і $5,0 \pm 0,7$ мкмоль/л у сироватці крові вагітних і сироватці пуповинної крові відповідно), ($p > 0,05$).

Дослідження вмісту Co в сироватці жінок встановили, що його сироваткова концентрація в матерів, які народили дітей із ГІУ ЦНС, була вірогідно нижчою порівняно з жінками з фізіологічним перебігом вагітності ($4,71 \pm 0,46$ і $6,24 \pm 0,6$ мкмоль/л відповідно), $p < 0,05$.

У новонароджених із ГІУ ЦНС – кобальту в сироватці крові було в 1,4 раза менше порівняно з концентрацією Co в сироватці крові їхніх матерів ($3,27 \pm 0,21$ і $6,24 \pm 0,6$ мкмоль/л відповідно), $p < 0,001$. Отже, в сироватці крові вагітних жінок, які народили дітей із ГІУ ЦНС, виявляли дефіцит Co.

Вміст Co в еритроцитах матерів із фізіологічним перебігом вагітності та еритроцитах пуповинної крові ЗДН порівняно з вмістом у сироватці крові мав свої відмінності.

Так, вміст цього МЕ в еритроцитах пуповинної крові ЗДН був нижчим, ніж в еритроцитах жінок із фізіологічним перебігом вагітності вдвічі і становив $0,033 \pm 0,003$ мкг/мг золи Со та $0,059 \pm 0,005$ мкг/мг золи Со в еритроцитах дитини та матері відповідно ($p < 0,001$).

Отже, для еритроцитів плода властиве нижче забезпечення кобальтом.

В еритроцитах крові матерів, які народили дітей із ГІУ ЦНС, насиченість кобальтом майже не відрізнялася від тих, що народили ЗДН ($0,062 \pm 0,004$ мкг/мг золи та $0,059 \pm 0,005$ мкг/мг золи відповідно), $p > 0,05$).

Зважаючи на такі особливості вмісту Со у сироватці та еритроцитах у матерів, які народили дітей із ГІУ ЦНС та їхніх новонароджених, закономірно виникає потреба у вивченні ролі плаценти в забезпеченні мікроелементного балансу системи мати–плацента–плід.

Кількісне визначення вмісту Со у плаценті показало, що при гіпоксії концентрація цього МЕ була меншою вчетверо, ніж за фізіологічного перебігу вагітності, та становила $0,01$ мкг/мг золи та $0,04$ мкг/мг золи відповідно ($p < 0,001$).

Певний інтерес викликає динаміка змін концентрацій МЕ в сироватці материнської крові, плаценті, еритроцитах пуповинної крові, оскільки дає можливість оцінити функцію депо (індекс накопичення) та бар'єрну функцію (індекс проникнення) плаценти.

Індекс проникнення через плаценту для кобальту був доволі високим і становив у ЗДН $80,1\%$. Отже, бар'єрна функція плаценти щодо кобальту є низькою. Поряд з тим плацента здатна накопичувати кобальт, оскільки індекс накопичення – $121,2\%$. За нашими даними, індекс проникнення для кобальту у разі ГІУ ЦНС був вищим, ніж у групі контролю, і становив: $96,2\%$ проти $80,1\%$ ($p < 0,05$). Проте індекс накопичення був в $1,5$ рази меншим ($p < 0,001$).

Ці показники свідчать: під час дефіциту кобальту у плаценті створюються умови для більш швидкого проникнення його до плода, а функція накопичення при цьому пригнічується, тобто функція збереження МЕ, що беруть активну участь у розвитку плода, порушується.

Дані, що одержали, свідчать про порушення наявних у плаценті механізмів захисту у разі фізіологічних умов розвитку плода.

Вміст кобальту в сироватці пуповинної крові ЗДН становив $5,0 \pm 0,4$ мкмоль/л, а в еритроцитах досягав рівня $0,033 \pm 0,003$ мкг/мг золи. У неонатальному періоді показники вмісту кобальту в сироватці крові мали тенденцію до зниження, а в еритроцитах – до його збільшення (табл. 1).

У разі ГІУ ЦНС у сироватці пуповинної крові доношених новонароджених спостерігали суттєве зменшення вмісту кобальту (на $34,6\%$) порівняно з групою контролю. Одночасно з цим відбувалось збільшення на 44% вмісту кобальту в еритроцитах пуповинної крові. Протягом неонатального періоду показники вмісту цього МЕ в сироватці крові мали тенденцію до збільшення, але на другому тижні життя залишались значно нижчими, ніж у групі контролю. Вміст кобальту в еритроцитах у динаміці неонатального періоду мав тенденцію до зниження (табл. 1).

Концентрація кобальту в сечі ЗДН протягом першого місяця життя мала тенденцію до підвищення ($0,57 \pm 0,02$ мкмоль/л і $0,63 \pm 0,04$ мкмоль/л у першу добу життя

Таблиця 1. Вміст кобальту в біосередовищах доношених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС

Група спостереження	Доба життя	Сироватка, мкмоль/л 10^{-3}	Еритроцити, мкг/мг золи	Сеча, мкмоль/л
ЗДН N=30	При народженні	$5,0 \pm 0,4$ n=30 ДІ 3,6–6,4	$0,033 \pm 0,003$ n=30 ДІ 0,039–0,027	$0,57 \pm 0,02$ n=20 ДІ 0,53–0,61
	7 доба	$5,4 \pm 0,3$ n=5 ДІ 4,8–6,0	$0,036 \pm 0,003$ n=5 ДІ 0,042–0,03	$0,61 \pm 0,05$ n=16 ДІ 0,51–0,71
	1 місяць	$4,8 \pm 0,2$ n=5 ДІ 4,4–5,2	$0,04 \pm 0,003$ n=5 ДІ 0,046–0,034	$0,63 \pm 0,04$ n=15 ДІ 0,55–0,71
Доношені новонароджені з ГІУ ЦНС N=30	При народженні	$3,27 \pm 0,2$ n=30 p*	$0,059 \pm 0,002$ n=30 p***	$0,35 \pm 0,03$ n=30 p***
	7 доба	$3,63 \pm 0,2$ n=28 p***	$0,056 \pm 0,003$ n=28 p***	$0,39 \pm 0,03$ n=28 p***
	1 місяць	$3,76 \pm 0,3$ n=26 p**	$0,052 \pm 0,003$ n=26 p**	$0,43 \pm 0,03$ n=26 p***

p: вірогідність показників щодо ЗДН; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$.

та 1 місяць відповідно), $p > 0,05$. У доношених із ГІУ ЦНС у першу добу життя концентрація кобальту в сечі була в $1,6$ рази меншою ($p < 0,05$), ніж у групі порівняння. Наприкінці першого місяця життя концентрація кобальту в сечі цих дітей була нижчою на $31,7\%$, $p < 0,01$ (табл. 1).

Раніше здійснили експериментальні дослідження [7] впливу помірної гіпоксії та гіпоксії тяжкого ступеня на забезпеченість Со тканин головного мозку 44 білих лабораторних щурів. Відтворена експериментальна гіпобарична (висотна) модель гіпоксії відповідно до методики, що адаптована у відділі вивчення гіпоксичних станів Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України [7]. Вивчаючи динаміку вмісту кобальту в органах новонароджених щурят внаслідок дії гіпоксії, встановлено зменшення його рівня у тканинах головного мозку втричі. Узагальнюючи дані спостережень в умовах клініки (новонароджені із ГІУ ЦНС) та експериментальних досліджень, слід дійти висновку про суттєвий перерозподіл кобальту між внутрішніми органами та плазмою крові [7]. Це, на нашу думку, пов'язано з ураженням системи мати–плацента–плід унаслідок хронічної фетоплацентарної недостатності (ХФПН), яка, за нашими даними, спостерігалась у $(66,7 \pm 7,11)\%$ матерів, які народили дітей із ГІУ ЦНС. ХФПН суттєво порушує баланс мікроелементного, енергетичного, гормонального та інших видів обміну, викликає зрив компенсаторних механізмів, що призводить до негативних наслідків для організму в цілому. Через мікроциркуляторні, гемодинамічні розлади виникає дисбаланс кобальту між організмом матері та плода, що, своєю чергою, призводить до його перерозподілу між тканинами та сироваткою крові. Суттєве зменшення концентрації в сечі Со можна розглядати як захисні механізми, що направлені на збереження цього мікроелемента в організмі плода.

Про розвиток ГІУ ЦНС свідчили вміст кобальту в сироватці крові, в еритроцитах і сечі: $\geq 3,01$ мкмоль/л, $\geq 0,61$ мкг/мг золи, $\leq 0,40$ мкмоль/л відповідно. Прогностична значущість була високою. Так, індекс інформативності (І) для вмісту кобальту в сироватці крові дорівнював $8,26$, а прогностичний коефіцієнт (ПК) – $+7,0$. Що стосується прогностичної цінності вмісту кобальту в еритроцитах і сечі, то для них встановлені дуже високі предикторські властивості: $\bar{I} = 7,06$; $ПК = +8,6$ та $\bar{I} = 15,0$; $ПК = +15,0$ відповідно.

Висновки

1. Для жінок, які народили дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, властивий чималий сироватково-еритроцитарний дисбаланс Со. У сироватці крові новонароджених із гіпоксією вміст Со був вірогідно ($p < 0,05$) нижчим, а в еритроцитах – на 40 % вищим порівняно зі здоровими доношеними новонародженими. Низький вміст Со в сечі новонароджених із ГІУ ЦНС свідчить про його незначну елімінацію нирками протягом неонатального періоду.

2. Властиві плаценті бар'єрна та функція депонування були суттєво порушені у випадках народження дітей в умовах гіпоксії. Відносно Со спостерігалось зниження бар'єрної функції на 16 % і функції депонування на 32 %. Дані свідчать про порушення наявних у плаценті механізмів захисту під час фізіологічних умов розвитку плода.

3. Для вмісту кобальту в сироватці крові, еритроцитах і сечі встановлені дуже високі предикторські властивості щодо розвитку ГІУ ЦНС: $\bar{T}=4,71$; $\text{ПК}=+13,9$; $\bar{T}=6,24$; $\text{ПК}=+9,0$ та $\bar{T}=5,08$; $\text{ПК}=+2,0$ відповідно.

Перспективи подальших досліджень. Планується визначення вмісту в біосередовищах новонароджених, які перенесли перинатальне гіпоксичне ураження ЦНС, токсичних мікроелементів (свинцю, нікелю) та вивчення їхніх предикторських властивостей у розвитку наслідків гіпоксії.

Список літератури

- [1] Antenatal and intrapartum risk factors for perinatal asphyxia: A case control study / B. Gane, B.V. Bhat, R. Rao, et al. // *Curr. Pediatr. Res.* – 2013. – №17(2). – P. 119–122.
- [2] Знаменська Т.К. Діагностика гіпоксично-ішемічного ушкодження головного мозку в недоношених новонароджених в гострому періоді / Т.К. Знаменська, Л.Г. Кирилова, В.Б. Швейкіна // *Перинатологія і педіатрія*. – 2013. – №3(54). – С. 26–31.
- [3] Perinatal lesion of the central nervous system: damage and possibilities of restoring the blood-brain barrier / A.V. Morgun, N.V. Kuvacheva, E.D. Khilazheva, et al. // *Clinical Practice in Pediatrics*. – 2015. – Vol. 10. – №4. – P. 29–37.
- [4] Клименко Т.М. Перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы: современный взгляд на проблему / Т.М. Клименко, И.В. Тарасова, С.Н. Касян // *Вопросы современной педиатрии*. – 2013. – Т. 8. – №4. – С. 33–37.
- [5] Molecular Mechanisms of Acclimatization to High Altitude Hypoxia: Role of Hypoxia Mimetic Cobalt Chloride / A. Bansal // *DRDO Science Spectrum*. – 2009. P. 172–179.
- [6] Lukyanova L.D. Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF-1 α accumulation / L.D. Lukyanova, G.V. Sukoyan, Y.I. Kirova // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 154. – №5. – P. 597–601.
- [7] Тарасова І.В. Мікроелементний дисбаланс у новонароджених із перинатальною патологією: діагностика та прогноз : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора мед. наук: 14.01.10 «Педіатрія» / І.В. Тарасова. – Х., 2013. – 36 с.
- [8] Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина., 1978. – 296 с.

References

- [1] Gane, B., Rao, R., Bhat, B. V., Shruti, S. (2013). Antenatal and intrapartum risk factors for perinatal asphyxia: A case control study. *Curr. Pediatr. Res.*, 17(2), 119–122.
- [2] Znamenskaya, T. K., Kirilova, L. G., & Shveikina, V. B. (2013). Diagnostika gipoksicheski-ishemicheskogo porazheniya golovnogogo mozga u nedonoshennykh detey v ostrom periode [Diagnosis of hypoxic-ischemic brain lesions in preterm infants in the acute period]. *Perinatologiya i pediatriya*, 3(54), 26–31. doi:10.15574/PP.2013.54.26.
- [3] Morgun, A. V., Kuvacheva, N. V., Khilazheva, E. D., Gorina, Ya. V., Taranushenko, T. E., Pozhilenkova, E. A., & Salmina, A. B. (2015). Perinatal lesion of the central nervous system: damage and possibilities of restoring the blood-brain barrier. *Clinical Practice in Pediatrics*, 10(4), 29–37.

- [4] Клименко, Т. М., Тарасова, І. В., & Касян, С. Н. (2013). Perinatal'nye gipoksicheskie porazheniya central'noj nervnoj sistemy: sovremennyy podhod k probleme [Perinatal hypoxic lesion of the central nervous system: a modern approach to the problem]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, 8(4), 33–37. [in Russian].
- [5] Bansal, A. (2009). Molecular Mechanisms of Acclimatization to High Altitude Hypoxia: Role of Hypoxia Mimetic Cobalt Chloride. *DRDO Science Spectrum*, 172–179.
- [6] Lukyanova, L. D., Sukoyan, G. V., & Kirova, Y. I. (2013). Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF-1 α accumulation. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 154(5), 597–601. doi: 10.1007/s10517-013-2008-5.
- [7] Тарасова, І. В. (2013). *Мікроелементний дисбаланс у новонароджених із перинатальною патологією: діагностика та прогноз* (Автореф. дис. докт. мед. наук) [Microelement imbalance in newborns with perinatal pathology, diagnosis and prognosis. Dr. med. sci. diss.]. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [8] Гублер, Е. В. (1978). *Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов* [Computational methods of analysis and detection of pathological processes]. Leningrad: Medicina. [in Russian].

Відомості про авторів:

Тарасова І. В., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії, Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна.
Клименко Т. М., професор, зав. каф. неонатології, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.
Касян С. М., канд. мед. наук, асистент каф. педіатрії, Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна.
Романюк О. К., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії, Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна.
Петрашенко В. О., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії, Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна.
Пилипець О. О., студентка, Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна.

Сведения об авторах:

Тарасова И. В., д-р мед. наук, профессор каф. педиатрии, Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина.
Клименко Т. М., профессор, зав. каф. неонатологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.
Касян С. Н., канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии, Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина.
Романюк О. К., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии, Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина.
Петрашенко В. А., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии, Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина.
Пилипец О. А., студентка, Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина.

Information about authors:

Tarasova I. V., MD, professor of Pediatrics postgraduate education, Sumy State University, Medical Institute, Ukraine.
Klimenko T. M., prof., Head. Dep. Neonatology Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.
Kasyan S. M., PhD, Assistant Professor of Pediatrics postgraduate education, Sumy State University, Medical Institute, Ukraine.
Romaniuk O. K. PhD, Associate Professor of Pediatrics postgraduate education, Sumy State University, Medical Institute, Ukraine.
Petrashenko V. A., PhD, assistant professor of Pediatrics postgraduate education, Sumy State University, Medical Institute, Ukraine.
Pylypets O. O., a student of Sumy State University, Medical Institute, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 02.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 20.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 10.01.2017

Вплив комплексного лікування з використанням транскраніальної мікрополяризації на мозковий кровообіг у пацієнтів, які хворі на дитячий церебральний параліч

К. В. Яценко^{1,2}, Т. В. Тараненко^{2,3}, Ф. В. Юрченко⁴, Г. Г. Скибо¹

¹Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України, Київ, ²Неврологічна клініка доктора Яценко, м. Київ, Україна, ³Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, ⁴Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Між активністю головного мозку та мозковим кровообігом є тісний зв'язок. Транскраніальна мікрополяризація (ТМП) модулює активність кори головного мозку і в такий спосіб впливає на мозковий кровообіг.

Мета роботи – дослідження впливу комплексного лікування з застосуванням ТМП на мозковий кровообіг у пацієнтів, які хворі на дитячий церебральний параліч (ДЦП).

Матеріали та методи. Під час дослідження обстежено та комплексно проліковано 60 хворих із різними формами ДЦП. До порівняльної групи осіб увійшло 30 дітей, яким здійснили базисні лікувально-реабілітаційні заходи; до основної – 30 дітей, яким на тлі базисної терапії додатково проводили курс ТМП. Метод транскраніальної доплерографії судин голови використовували для дослідження мозкової гемодинаміки дітей із ДЦП до та після комплексного лікування з застосуванням методу ТМП.

Результати. ТМП зменшувала коефіцієнт асиметрії кровообігу по середнім мозковим артеріям (СМА) на 12,3 %, тоді як у групі порівняння тільки на 2,5 %; по переднім мозковим артеріям (ПМА) – на 9,5 %, а у групі порівняння цей показник становив 0,8 %. ТМП вірогідно зменшувала високі середні швидкості кровообігу за цикл (СШК) по базиліарній артерії (БА), СМА та ПМА (на 21,7 %, 18,3 % та 7,8 % відповідно); у групі порівняння вірогідної позитивної динаміки не відзначено. ТМП вірогідно збільшувала низькі СШК по БА, СМА та ПМА (на 29,7 %, 21,2 %, 9,7 % відповідно). Статистично вірогідне зростання СШК на 9,9 % було лиш по СМА в пацієнтів групи порівняння.

Висновки. Дані свідчать, що використання методу транскраніальної мікрополяризації в комплексному лікуванні хворих на ДЦП поліпшує показники мозкової гемодинаміки у 87 % осіб на відміну від 52 % у групі порівняння. Додавання методу транскраніальної мікрополяризації в комплексне лікування хворих на ДЦП підвищує ефективність лікування, а також може позитивно впливати на клінічний перебіг захворювання.

Ключові слова:

транскраніальна мікрополяризація, дитячий церебральний параліч, транскраніальна доплерографія судин голови.

Запорізький

медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 81–85

DOI:

10.14739/2310-1210.2017.1.91720

E-mail:

kateryna.yatsenko@gmail.com

Влияние комплексного лечения с использованием транскраниальной микрополяризации на мозговой кровоток у пациентов с детским церебральным параличом

Е. В. Яценко, Т. В. Тараненко, Ф. В. Юрченко, Г. Г. Скибо

Между активностью головного мозга и мозговым кровотоком существует тесная связь. Транскраниальная микрополяризация (ТМП) модулирует активность коры головного мозга и таким образом влияет на мозговой кровоток.

Цель работы – исследование влияния комплексного лечения с применением ТМП на мозговой кровоток у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП).

Материалы и методы. В ходе исследования было обследовано и комплексно пролечено 60 больных с различными формами ДЦП. В группу сравнения, где проводили базисные лечебно-реабилитационные мероприятия, вошло 30 детей, в основную – 30 детей, которым на фоне базисной терапии дополнительно проводили курс ТМП. Метод транскраниальной доплерографии сосудов головы использовали для исследования мозговой гемодинамики детей с ДЦП до и после комплексного лечения с применением метода ТМП.

Результаты. ТМП уменьшала коэффициент асимметрии кровотока по средним мозговым артериям (СМА) на 12,3 %, тогда как в группе сравнения только на 2,5 %; по передним мозговым артериям (ПМА) – на 9,5 %, а в группе сравнения этот показатель составлял 0,8 %. ТМП достоверно уменьшала высокие средние скорости кровотока за цикл (ССК) по базиллярной артерии (БА), СМА и ПМА (на 21,7 %, 18,3 % и 7,8 % соответственно); в группе сравнения статистически достоверной позитивной динамики отмечено не было. ТМП достоверно увеличивала низкие ССК по БА, СМА и ПМА (на 29,7 %, 21,2 % и 9,7 % соответственно); статистически достоверное возрастание ССК на 9,9 % было только по СМА у пациентов группы сравнения.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют, что использование метода ТМП в комплексном лечении больных ДЦП улучшает показатели мозговой гемодинамики у 87 % лиц в отличие от 52 % в группе сравнения. Добавление метода транскраниальной микрополяризации в комплексное лечение больных ДЦП повышает эффективность лечения, а также может положительно влиять на клиническое течение заболевания.

Ключевые слова:

транскраниальная микрополяризация, детский церебральный паралич, транскраниальная доплерография сосудов головы.

Запорожский

медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 81–85

The effect of combined treatment with transcranial direct current stimulation on cerebral blood flow in patients with cerebral palsy

K. V. Yatsenko, T. V. Taranenko, F. V. Yurchenko, G. G. Skibo

There is a close link between the activity of the brain and cerebral blood supply. Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates the activity of the cerebral cortex and thus affects the cerebral blood flow.

Key words:

transcranial direct current stimulation, cerebral palsy, doppler transcranial ultrasonography.

The aim of the study was to investigate the effect of combined treatment with tDCS on cerebral blood flow in patients with cerebral palsy (CP).

Materials and Methods. 60 patients with various forms of cerebral palsy were examined and received the course of treatment. The comparison group was formed from 30 children who received the course of basic medical and rehabilitation procedures. The main group included 30 children who, in addition to the same therapy, received a course of tDCS. A transcranial Doppler ultrasound examination of head blood vessels was used for the study of cerebral hemodynamics in children with cerebral palsy before and after combined treatment with tDCS.

Results. tDCS reduced asymmetry coefficient of blood flow velocity in the middle cerebral arteries (MCA) by 12.3 %, whereas in the comparison group only by 2.5 %; in the anterior cerebral artery (ACA) – 9.5 %, while in the comparison group – 0.8 %. tDCS significantly reduced the high mean blood flow velocity per cycle (MFV) in the basilar artery (BA), MCA and ACA (21.7 %, 18.3 % and 7.8 %, respectively); in the comparison group no statistically significant positive dynamics was observed. tDCS significantly increased the low MFV in the BA, MCA and ACA (29.7 %, 21.2 % and 9.7 % respectively); a statistically significant increase of MFV by 9.9 % was only in the CMA in the comparison group of patients.

Conclusions. Our data indicate that the use of tDCS in the combined treatment of CP patients improves cerebral hemodynamics in 87 % of patients, in contrast to 52 % in the comparison group. The addition of transcranial direct current stimulation method to the complex treatment of patients with cerebral palsy improves the effectiveness of treatment and may also positively influence on the disease clinical course.

Незважаючи на успіхи в дослідженні патогенезу дитячого церебрального паралічу, сучасна терапія ДЦП дає можливість, в основному, тільки контролювати темпи відновлення функцій і позитивно впливати на якість життя пацієнтів. Поряд з тим використання лікарських препаратів нерідко призводить до виникнення ускладнень, що унеможливує подальше проведення медикаментозної терапії. Тому особливий інтерес для лікування ДЦП викликає неінвазивний перспективний інструмент моделювання активності мозку – транскраніальна мікрополяризація (ТМП). ТМП – це різновид нейростимуляції, що дає змогу змінювати функціональний стан різних ділянок ЦНС під дією малого постійного струму (до 1 мА), котрий можна порівняти з біопотенціалами нейронів, що дає можливість застосовувати цей метод навіть у малюків [1]. Спрямованість впливу постійного струму досягається шляхом використання електродів малої площини (100–600 мм²), що розташовуються на відповідних коркових (фронтальна, моторна та інші ділянки) проєкціях головного мозку. Ефекти ТМП залежать від розміру, полярності та положення електродів, сили струму, тривалості стимуляції, а також властивостей тканини. ТМП дає можливість спрямовано впливати не тільки на коркові структури, які знаходяться в піделектродному просторі, а й через систему кортикофугальних і транссинаптичних зв'язків впливати на стан структур мозку, що розташовані нижче, зокрема гіпоталамус [1].

Збудження гіпоталамуса супроводжується виділенням вазопресину в гіпофізі та адреналіну в наднирниках з їхньою дальшою дією на серце, судини, а також виділенням реніну нирками в результаті прямих нейрогенних впливів на їхній юктагломерулярний апарат. Кінцевим результатом цього процесу є підвищення артеріального тиску внаслідок посиленого утворення та наростання у крові ангіотензину II. Отже, реалізується гіпоталамічний вплив на кровоносну систему гуморальним шляхом (центральний механізм впливу ТМП на мозковий кровообіг).

Однією з унікальних особливостей мозкового кровообігу є тісний структурний і функціональний контакт між кровоносними судинами, нейронами та гліальними клітинами. Hawkins і Davis запропонували концепцію нейроваскулярної одиниці, котра складається з ендотеліальних клітин, клітин мозку та позаклітинного матриксу й функціонує як єдине ціле за допомогою біохімічного

сигналіну [2]. Відомо, що астроцити відіграють важливу роль у регулюванні мозкового кровообігу [3].

Показано, що ТМП завдяки прямому впливу на нейрони, які знаходяться в піделектродному просторі, модулює синаптичну передачу шляхом регулювання нейромедіаторів, таких як ГАМК, глутамат, серотонін, дофамін тощо [4]. Нейромедіатори, що вивільняються з активних нейронів, викликають збільшення Ca²⁺ в астроцитах, що спричиняє вивільнення вазоактивних метаболітів арахідонової кислоти з астроцитарних ніжок, які розташовані на кровоносних судинах [2,3]. Синтез простагландину E₂ та епоксігрозатрієнової кислоти розширює кровоносні судини, водночас як 20-гідроксігрозатетраєнова кислота звужує судини. Вивільнення K⁺ з астроцитних ніжок також може сприяти вазодилатації [5] (локальний механізм впливу ТМП на мозковий кровообіг).

Беручи до уваги тісний взаємозв'язок між активністю нейронів і мозковим кровообігом, очікується, що ТМП має впливати на гемодинаміку, збільшуючи перфузію мозку, як показано в дослідженнях на тваринах [6] і людях [7].

ТМП може бути використана як окремий терапевтичний метод, так і в поєднанні зі стандартною терапією для корегування збудливості кори головного мозку та покращення рухової активності в пацієнтів із різними неврологічними розладами [8]. Показано, що ТМП не спричиняє патологічних реакцій у дітей, а тому може застосовуватися як метод лікування в дитячій неврології [9].

Мета роботи

Дослідити вплив комплексного лікування з застосуванням транскраніальної мікрополяризації на мозковий кровообіг у пацієнтів, які хворі на ДЦП.

Матеріали і методи дослідження

Під час дослідження обстежено та комплексно проліковано 60 хворих (вік – 2–12 років) із різними формами ДЦП на базі «Неврологічної клініки доктора Яценко» (м. Київ). Оскільки показники мозкової гемодинаміки варіюють залежно від віку дитини, то під час транскраніальної доплерографії враховували показники фізіологічної норми мозкового кровотоку, що характерні

для певного віку. Дітей поділили на дві рандомізовані за своїми основними параметрами (стать і вік) групи. До першої (порівняльної) групи увійшло 30 дітей, яким здійснили базисні лікувально-реабілітаційні заходи, до другої (основної) – 30 дітей, яким на тлі базисної терапії додатково проводили курс транскраніальної мікрополяризації (ТМП).

Базисна терапія містила традиційний комплекс лікувально-реабілітаційних заходів, що комбінувались між собою залежно від індивідуальних потреб пацієнта: кінезіотерапія; біомеханічна стимуляція м'язів; педагогічна, логопедична корекція; масаж і лікувальна фізкультура.

Перед початком курсу лікування дітей виконали клінічне обстеження: збір скарг за загальноприйнятою методикою, вивчення анамнезу, соматико-неврологічне обстеження, інструментально-функціональну діагностику (електроенцефалографія, електронейроміографія). Комплексне обстеження дітей здійснили й суміжні спеціалісти (логопед, психолог-дефектолог, реабілітолог та інші) за загальноприйнятими методиками.

Для встановлення діагнозу «дитячий церебральний параліч» у нашій роботі використовували клінічну класифікацію ДЦП [10]. Найбільшу частку становили пацієнти зі спастичною диплегією – 36 % в основній групі та 41 % – у групі порівняння; з подвійною геміплегією було 30 % (у групі порівняння – 12 %) пацієнтів; із геміплегією (геміпаретичною) формою – 19 % (26 %); з атонічно-астатичною формою – 13 % (18 %) та з гіперкінетичною формою – 2 % (3 %) відповідно.

Транскраніальна мікрополяризація виконувалась за допомогою сертифікованого апарата для мікрополяризації «Реамед-Полярис» (Санкт-Петербург, Російська Федерація). Електроди розташовували на шкірі голови згідно з розробленими індивідуальними схемами лікування залежно від локалізації патології. Курс лікування складався з 10 щоденних 40-хвилинних сеансів.

Метод транскраніальної доплерографії судин голови (ТДГ) використовували для дослідження мозкової гемодинаміки дітей із ДЦП до та після комплексного лікування з застосуванням методу ТМП. ТДГ – це неінвазивний, нешкідливий, високоінформативний і доступний метод ультразвукового дослідження судин головного мозку, що дає можливість оцінити швидкість кровообігу в інтракраніальних судинах для виявлення гемодинамічно значущих змін. Доплерографічне дослідження здійснили в положенні лежачи (голова – по середній лінії) у стані спокою на аналізаторі «Ангіодін» («БІОСС», Російська Федерація) за стандартною методикою з використанням імпульсного режиму і транскраніального зонда з частотою випромінювання 2 МГц.

Підлягали локації магістральні судини голови: середня (СМА), передня (ПМА) мозкові артерії та базиллярна артерія (БА). Для оцінювання мозкової гемодинаміки та стану кровообігу в магістральних артеріях голови в дітей аналізували максимальну систолічну швидкість кровообігу, кінцеву діастолічну швидкість, середню швидкість кровообігу за цикл (СШК) і коефіцієнт асиметрії (КА), який розраховували за формулою: $KA = ((V2 - V1) / V1) \times 100\%$, де $V1$ і $V2$ – середня швидкість кровообігу в парних артеріях.

Підтвердження терапевтичної ефективності комплексного методу лікування в основній групі з використан-

ням ТМП щодо групи порівняння здійснювалось методом варіаційної статистики. Порівняння середніх значень досліджуваних показників виконали за допомогою t-критерію Стюдента при нормальному розподілі показників. Відповідність закону нормального розподілу ознак перевіряли з використанням критерію Шапіро–Уїлка. Дані наведені у вигляді середнього арифметичного (М) і стандартної похибки вибірки (m). Статистично значущими вважали відмінності за умов $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Для оцінювання терапевтичної ефективності комплексного методу лікування з використанням транскраніальної мікрополяризації в основній групі аналізували клінічні дані, що отримані до здійснення терапії та після завершення лікувального процесу. Згідно з даними первинного комплексного клініко-нейрофізіологічного обстеження, в обох групах дітей із ДЦП виявлені функціональні та органічні розлади стану ЦНС.

Результати транскраніальної доплерографії судин голови дітей, які хворі на ДЦП, обох груп спостереження свідчили про наявність патології мозкової гемодинаміки різного ступеня.

Практично в усіх хворих на ДЦП відзначали ті або інші порушення мозкового кровообігу в магістральних артеріях голови: гемодинамічно значуща (більше ніж 15 %) асиметрія кровообігу по СМА і ПМА; високі швидкості кровообігу по БА, СМА і ПМА; низькі швидкості кровообігу по БА, СМА і ПМА тощо.

Дані виконаного ТДГ-обстеження показали: діти з ДЦП обох груп під впливом терапії здебільшого мали сприятливі зміни мозкової гемодинаміки. Позитивні зміни мозкового кровообігу спостерігали у 87 % пацієнтів

Таблиця 1. Динаміка ТДГ-патернів транскраніальної доплерографії в дітей із ДЦП порівняльної та основної груп спостереження під впливом курсу лікування

Показник, одиниці вимірювання	Група порівняння, n=30, кількість дітей (%)		Основна група, n=30, кількість дітей (%)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Гемодинамічно значуща (більше ніж 15 %) асиметрія кровообігу по СМА	40,7 %	34,8 %	39,0 %	15,0 %
Δ	5,9 %		24,0 %	
Гемодинамічно значуща (більше ніж 15 %) асиметрія кровообігу по ПМА	16,9 %	11,7 %	17,4 %	4,7 %
Δ	5,2 %		12,7 %	
Високі швидкості кровообігу:				
– по БА	52,0 %	40,0 %	53,7 %	17,3 %
Δ	12,0 %		36,4 %	
– по СМА	20,1 %	16,3 %	20,7 %	6,3 %
Δ	3,8 %		14,4 %	
– по ПМА	12,4 %	7,6 %	12,9 %	1,6 %
Δ	4,8 %		11,3 %	
Низькі швидкості кровообігу:				
– по БА	40,9 %	33,5 %	41,2 %	10,2 %
Δ	7,4 %		31,0 %	
– по СМА	69,8 %	52,7 %	68,7 %	21,7 %
Δ	17,1 %		47,0 %	
– по ПМА	30,2 %	23,7 %	33,8 %	9,7 %
Δ	6,5 %		24,1 %	

Таблиця 2. Коефіцієнт асиметрії кровообігу по СМА та ПМА дітей із ДЦП порівняльної та основної груп спостереження під впливом курсу лікування

Група	КА кровообігу по СМА, %	КА кровообігу по ПМА, %
Порівняльна, n=30:		
до лікування	17,3	13,2
після лікування	14,8	12,4
Δ , %	2,5	0,8
Основна, n=30:		
до лікування	18,1	14,7
після лікування	5,8	5,2
Δ , %	12,3	9,5

Таблиця 3. Середня швидкість кровообігу в дітей із ДЦП порівняльної та основної груп спостереження під впливом лікування

Патерн ТДГ, М±m, см/с	Група порівняння, n=30		Основна група, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Високі швидкості кровообігу:				
- по БА	65,9±1,23	62,4±1,02	67,3±1,04	52,7±0,74*
Δ , %	-5,3		-21,7	
- по СМА	97,9±1,06	92,4±1,32	99,6±0,9	81,4±1,02*
Δ , %	-5,6		-18,3	
- по ПМА	65,4±0,9	64,1±1,07	65,3±1,4	60,2±1,24*
Δ , %	-1,9		-7,8	
Низькі швидкості кровообігу:				
- по БА	39,7±1,07	42,1±1,24	37,0±0,49	52,6±1,03*
Δ , %	+5,7		+29,7	
- по СМА	56,1±1,06	62,3±1,37*	54,9±1,04	69,7±1,27*
Δ , %	+9,9		+21,2	
- по ПМА	50,4±0,78	52,3±0,75	51,4±0,49	56,9±1,22*
Δ , %	+3,6		+9,7	

*: статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$); n: кількість досліджених осіб у групі.

основної групи та в 52 % осіб групи порівняння.

Аналіз результатів доплерографічного обстеження судин голови здійснили шляхом виділення специфічних ТДГ-патернів (табл. 1):

1. Гемодинамічно значуща (більше ніж 15 %) асиметрія кровообігу по СМА.

2. Гемодинамічно значуща (більше ніж 15 %) асиметрія кровообігу по ПМА.

3. Високі швидкості кровообігу по БА, СМА і ПМА.

4. Низькі швидкості кровообігу по БА, СМА і ПМА.

Для оцінювання рівня порушень мозкової гемодинаміки та стану кровообігу в магістральних артеріях голови в дітей із ДЦП до та після комплексного лікування із ТМП застосовували коефіцієнт асиметрії (КА) кровообігу по СМА та ПМА. Результати аналізу КА в дітей із ДЦП обох груп наведені в таблиці 2.

Після комплексного лікування із застосуванням ТМП у дітей основної групи відзначали зменшення КА кровообігу по СМА на 12,3 %, тоді як у порівняльній групі – на 2,5 %. Позитивна динаміка також зафіксована і щодо КА кровообігу по ПМА. У дітей основної групи, яким виконували ТМП у комплексі лікувально-реабілітаційних заходів, спостерігали зменшення КА кровообігу по ПМА на 9,5 %, а у групі порівняння цей показник становив 0,8 %.

Для об'єктивного оцінювання мозкової гемодинаміки в дітей, які хворі на ДЦП, до та після комплексного лікування із ТМП використовували також такий показ-

ник ТДГ, як середня швидкість кровообігу (СШК) у БА, СМА, ПМА.

Оскільки стан мозкової гемодинаміки залежить від віку дитини, то для оцінювання змін показника СШК у БА, СМА, ПМА враховували нормативні дані для різних вікових груп. Показники СШК по БА, СМА і ПМА залежно від патерну ТДГ наведені в таблиці 3.

У дітей основної групи, які проходили комплексне лікування із застосуванням ТМП, висока швидкість кровообігу по БА статистично вірогідно зменшилась на 21,7 %. У цій групі дітей також відзначено статистично вірогідне зменшення високих швидкостей кровообігу по СМА та ПМА (на 18,3 % та 7,8 % відповідно). Позитивну динаміку цього параметра відзначали і в пацієнтів групи порівняння, але вона не була статистично вірогідною.

У пацієнтів після курсу із ТМП спостерігали статистично вірогідне зростання низьких швидкостей кровообігу по БА, СМА та ПМА (29,7 %, 21,2 %, 9,7 % відповідно). У дітей групи порівняння також відзначали позитивну динаміку цих патернів ТДГ, але статистично вірогідно зросла швидкість кровообігу тільки по СМА (9,9 %).

Отже, результати транскраніальної доплерографії судин голови дітей хворих на ДЦП, яким здійснили комплексне лікування із застосуванням ТМП, показали, що позитивна динаміка патернів ТДГ, що характеризують СШК, була вірогідно вищою, ніж у групі порівняння.

Дані ТДГ-обстеження свідчать про більшу терапевтичну ефективність комплексного методу з використанням ТМП у лікуванні дітей із ДЦП порівняно з традиційними лікувально-реабілітаційними заходами.

Висновки

1. Включення транскраніальної мікрополяризації до лікувально-реабілітаційного комплексу хворих на ДЦП забезпечує позитивну динаміку показників транскраніальної доплерографії судин голови у 87 % пацієнтів основної групи на відміну від 52 % у групі порівняння.

2. ТМП зменшувала коефіцієнт асиметрії кровообігу по СМА на 12,3 %, тоді як у групі порівняння – на 2,5 %; по ПМА – на 9,5 %, а у групі порівняння цей показник становив 0,8 %.

3. ТМП вірогідно зменшувала високі СШК по БА, СМА та ПМА (на 21,7 %, 18,3 %, 7,8 % відповідно); у групі порівняння вірогідної динаміки не відзначено. ТМП вірогідно збільшувала низькі СШК по БА, СМА та ПМА (на 29,7 %, 21,2 %, 9,7 % відповідно); статистично вірогідне зростання СШК на 9,9 % – лише по СМА в пацієнтів групи порівняння.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні впливу комплексного лікування з застосуванням транскраніальної мікрополяризації на електроенцефалографічні показники в пацієнтів, які хворі на ДЦП.

Список літератури

- [1] Effect of transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex on cerebral blood flow: a time course study using near-infrared spectroscopy / H. Takai, A. Tsubaki, K. Sugawara et al. // Adv. Exp. Med. Biol. – 2016. – Vol. 876. – P. 335341.
- [2] Hawkins B.T. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease / B.T. Hawkins, T.P. Davis // Pharmacol. Rev. – 2005. – Vol. 57. – P. 173–185.

- [3] Mishra A.J. Binaural blood flow control by astrocytes: listening to synapses and the vasculature / A.J. Mishra // *Physiol.* – 2016. – Sep 13 [Epub ahead of print].
- [4] Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008 / M.A. Nitsche, L.G. Cohen, E.M. Wassermann et al. // *Brain Stimul.* – 2008. – Vol. 1. – №3. – P. 206–223.
- [5] Glial and neuronal control of brain blood flow / D. Attwell, A.M. Buchan, S. Charpak et al. // *Nature.* – 2010. – Vol. 468. – P. 232–43.
- [6] Hemodynamic responses in rat brain during transcranial direct current stimulation: a functional near-infrared spectroscopy study / C.H. Han, H. Song, Y.G. Kang et al. // *Biomed. Opt. Express.* – 2014. – Vol. 13. – P. 1812–1821.
- [7] Zheng X. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow / X. Zheng, D.C. Alsop, G. Schlaug // *Neuroimage.* – 2011. – Vol. 58. – P. 26–33.
- [8] Synergistic effect of combined transcranial direct current stimulation/constraint-induced movement therapy in children and young adults with hemiparesis: study protocol / B. Gillick, J. Menk, B. Mueller et al. // *BMC Pediatr.* – 2015. – Vol. 15. – P. 178.
- [9] Ten minutes of 1 mA transcranial direct current stimulation was well tolerated by children and adolescents: Self-reports and resting state EEG analysis / V. Moliadze, S. Andreas, E. Lyzhko et al. // *Brain Res. Bull.* – 2015. – Vol. 119(Pt A). – P. 25–33.
- [10] Семенова К.А. Методические рекомендации по применению рабочей классификации детского церебрального паралича / К.А. Семенова. – М., 1973. – 20 с.

References

- [1] Takai, H., Tsubaki, A., Sugawara, K., Miyaguchi, S., Oyanagi, K., Matsumoto, T., et al. (2016). Effect of transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex on cerebral blood flow: a time course study using near-infrared spectroscopy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 876, 335341. doi: 10.1007/978-1-4939-3023-4_42.
- [2] Hawkins, B. T., & Davis, T. P. (2005). The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacological Reviews*, 57(2), 173–185. doi: 10.1124/pr.57.2.4.
- [3] Mishra, A. J. (2016). Binaural blood flow control by astrocytes: listening to synapses and the vasculature. *Physiology*, (Sep 13). doi: 10.1113/JP270979.
- [4] Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., et al. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206–223. doi: 10.1016/j.brs.2008.06.004.
- [5] Attwell, D., Buchan, A. M., Charpak, S., Lauritzen, M., Macvicar, B. A., & Newman, E. A. (2010). Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*, 468, 232–43. doi:10.1038/nature09613.
- [6] Han, C. H., Song, H., Kang, Y. G., Kim, B. M., & Im, C. H. (2014). Hemodynamic responses in rat brain during transcranial direct current stimulation: a functional near-infrared spectroscopy study. *Biomedical Optics Express*, 13, 1812–1821. doi: 10.1364/BOE.5.001812.
- [7] Zheng, X., Alsop, D. C., & Schlaug, G. (2011). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage*, 58, 26–33. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.018.
- [8] Gillick, B., Menk, J., Mueller, B., Meekins, G., Krach, L. E., Feyma, T., & Rudser, K. (2015). Synergistic effect of combined transcranial direct current stimulation/constraint-induced movement therapy in children and young adults with hemiparesis: study protocol. *BMC Pediatrics*, 15, 178. doi: 10.1186/s12887-015-0498-1.
- [9] Moliadze, V., Andreas, S., Lyzhko, E., Schmanke, T., Gurashvili, T., Freitag, C. M., & Siniatchkin, M. (2015). Ten minutes of 1 mA transcranial direct current stimulation was well tolerated by children and adolescents: Self-reports and resting state EEG analysis. *Brain Research Bulletin*, 119(Pt A), 25–33. doi: 10.1016/j.brainresbull.2015.09.011.
- [10] Semenova, K. A. (1973) *Metodicheskie rekomendacii po primeneniyu rabochej klassifikacii detskogo cerebral'nogo paralicha [Guidelines for application of working classification of cerebral palsy]*. Moscow. [in Russian].

Відомості про авторів:

Яценко К. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України, м. Київ, директор «Неврологічної клініки доктора Яценко».

Тараненко Т. В., канд. мед. наук, лікар першої категорії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, лікар функціональної діагностики «Неврологічної клініки доктора Яценко».

Юрченко Ф. В., канд. мед. наук, лікар-невролог Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна.

Скибо Г. Г., д-р мед. наук, професор, зав. відділу цитології, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України, м. Київ.

Сведения об авторах:

Яценко Е. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Институт физиологии имени А. А. Богомольца Национальной академии наук Украины, г. Киев, директор «Неврологической клиники доктора Яценко».

Тараненко Т. В., канд. мед. наук, врач первой категории, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина, врач функциональной диагностики «Неврологической клиники доктора Яценко».

Юрченко Ф. В., канд. мед. наук, врач-невролог Клинической больницы «Феофанія» Государственного управления делами, г. Киев, Украина.

Скибо Г. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. отделом цитологии, Институт физиологии имени А. А. Богомольца Национальной академии наук Украины, г. Киев, Украина.

Information about authors:

Yatsenko K. V., MD, PhD, Senior Researcher of Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Director of “Neurological clinic of doctor Yatsenko”.

Taranenko T. V., MD, PhD, doctor of the first category, The P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine, doctor of functional diagnostic in “Neurological clinic of doctor Yatsenko”.

Yurchenko F. V., MD, PhD, neurologist in Clinical hospital “Feofaniya” of State Affairs Department, Kyiv, Ukraine.

Skibo G. G., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Cytology, Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 01.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 20.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 11.01.2017

Актопротекторна дія натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату в умовах гострої гемічної гіпоксії

О. Ю. Тозюк

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Ключові слова:

фізична витривалість, анемія, натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат, 2-етилтіобензімідазолу гідробромід.

Запорізький медичний журнал.

– 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 86–89

DOI:

10.14739/2310-1210.2017.1.91722

E-mail:

elena.tozyuk@mail.ru

Для підтримання високого рівня працездатності передусім необхідні достатня кількість енергії та належне забезпечення організму киснем. Під час інтенсивних фізичних навантажень стрімко розвивається гіпоксичний процес, що перешкоджає виконанню окреслених завдань і за певних умов може загрожувати життю людини. Вивчення антигіпоксичної дії необхідне під час дослідження речовин, що перспективні для використання з метою підвищення фізичної витривалості.

Мета роботи – оцінити актопротекторну дію натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполуки KB-28) в умовах гострої гемічної гіпоксії.

Матеріали та методи. Експерименти виконані на нелінійних білих щурах, яким для моделювання гострої гемічної гіпоксії підшкірно вводили натрію нітрит у дозі 20 мг/кг за 30 хв до фізичного навантаження. Досліджувану речовину натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат (сполука KB-28) у дозі 1,7 мг/кг і референс-сполуку 2-етилтіобензімідазолу гідробромід (32,0 мг/кг) вводили профілактично за одну годину до фізичного навантаження. Сполуку KB-28 і препарат порівняння застосовували в дозах, що відповідають їх ED_{50} за плавальним тестом. Фізичну витривалість тварин оцінювали за тестом примусового плавання з додатковим навантаженням в умовах нормотермії.

Результати. Встановили, що в умовах гострої гемічної гіпоксії фізична витривалість тварин значно знижується. Ознака цього – зменшення тривалості плавання контрольних тварин порівняно з інтактною групою. Профілактичне введення натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполука KB-28) (1,7 мг/кг в/ч) сприяло підвищенню стійкості організму до гіпоксичного впливу, що проявилось зростанням показника плавального тесту у вказаних умовах експерименту. За ефективністю сполука KB-28 у цьому дослідженні зіставлялась із референс-речовиною 2-етилтіобензімідазолу гідробромідом. При цьому KB-28 має значно більшу активність, адже її ED_{50} у 20 разів менша, ніж в еталонного актопротектора.

Висновки. Натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполука KB-28) властивий актопротекторний ефект в умовах гострої гемічної гіпоксії, що вказує на наявність у нього вираженої протигіпоксичної дії.

Ключевые слова:

физическая выносливость, анемия, натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетат, 2-этилтиобензимидазола гидробромид.

Запорожский медицинский журнал.

– 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 86–89

Актопротекторное действие натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетата в условиях острой гемической гипоксии

Е. Ю. Тозюк

Для поддержания высокого уровня работоспособности, прежде всего, необходимы достаточное количество энергии и надлежащее обеспечение организма кислородом. При интенсивных физических нагрузках стремительно развивается гипоксический процесс, препятствующий выполнению поставленных задач и при определенных условиях угрожающий жизни человека. Изучение антигипоксического действия необходимо при исследовании веществ, перспективных для использования с целью повышения физической выносливости.

Цель работы – оценить актопротекторное действие натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетата (соединения KB-28) в условиях острой гемической гипоксии.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на нелинейных белых крысах, которым для моделирования острой гемической гипоксии подкожно вводили натрия нитрит в дозе 20 мг/кг за 30 мин до физической нагрузки. Исследуемое вещество натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетат (соединение KB-28) в дозе 1,7 мг/кг и референс-соединение 2-этилтиобензимидазола гидробромид (32,0 мг/кг) вводили профилактически за 1 ч до физической нагрузки. Соединение KB-28 и препарат сравнения применяли в дозах, соответствующих их ED_{50} по плавательному тесту. Физическую выносливость животных оценивали по тесту принудительного плавания с дополнительной нагрузкой в условиях нормотермии.

Результаты. Установлено, что в условиях острой гемической гипоксии физическая выносливость животных значительно снижается. Признаком этого было уменьшение продолжительности плавания контрольных животных по сравнению с интактной группой. Профилактическое введение натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетата (соединение KB-28) (1,7 мг/кг в/б) способствовало повышению устойчивости организма к воздействию гипоксии, что проявилось увеличением показателя плавательного теста в указанных условиях эксперимента. По эффективности соединения KB-28 в данном исследовании сопоставлялось с референс-веществом 2-этилтиобензимидазола гидробромидом. При этом соединение KB-28 имеет значительно большую активность, поскольку его ED_{50} в 20 раз меньше, чем у эталонного актопротектора.

Выводы. Натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетату (соединение KB-28) присущ актопротекторный эффект в условиях острой гемической гипоксии, что указывает на наличие у него выраженного протигипоксического действия.

Actoprotective action of sodium 2-(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate in acute hemic hypoxia

O. Yu. Tozyuk

Enough energy and good oxygen supply of the organism is necessary to maintain high performance level. Hypoxic process develops rapidly during intense physical exertion. This prevents the execution of tasks, and under certain circumstances endangers

human life. Study of antihypoxic action is necessary in the study of materials that are promising for use in order to increase physical endurance.

The aim of the study was to evaluate the actoprotective effect of sodium 2-(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate (Compound KB-28) under conditions of acute hemic hypoxia.

Materials and methods. The experiments were performed on nonlinear white rats. To simulate animal acute hemic hypoxia sodium nitrite was injected subcutaneously at a dose of 20 mg/kg 30 minutes before exercises. The test substance sodium 2-(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate (Compound KB-28) at a dose of 1.7 mg/kg and reference compound 2-aetyltiobenzimidazolium hydrobromide (32.0 mg/kg) were administered prophylactically 1 hour before exercises. Compound KB-28 and the reference drug were used at ED₅₀ doses by swimming test. The physical endurance of animals was assessed by the forced swimming test with additional load under normothermia.

Results. It was found that physical endurance of animals is greatly reduced under conditions of acute hemic hypoxia. The sign of this was reduce of control animals swimming duration in comparison with the intact group. Prophylactic administration of sodium 2-(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate (Compound KB-28) (1.7 mg/kg i/p) helped to increase the body's resistance to hypoxia, that was shown by increase in average swimming test in these experimental conditions. The compound KB-28 was compared in this study with the reference substance 2-aetyltiobenzimidazolium hydrobromide by effectiveness. Compound KB-28 has considerably higher activity because its ED₅₀ is 20 times less than the reference actoprotectors'.

Conclusions. Sodium 2-(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate (Compound KB-28) has actoprotective effect in acute hemic hypoxia. This indicates that it has antihypoxic action.

Key words:

physical endurance, anemia, sodium 2-(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate, 2-aetyltiobenzimidazolium hydrobromide.

Zaporozhye
medical journal
2017; 19 (1),
86–89

Фізична витривалість прямо залежить від здатності організму підтримувати на належному рівні фізіологічні функції в умовах виконуваних навантажень. Дослідниками [1–3] виокремлено низку чинників, що лімітують фізичну працездатність і здатні викликати її різке зниження або повну втрату. Одним із них є збій у процесі енергозабезпечення. Відомо, що під час роботи з високою інтенсивністю, незважаючи на підвищену циркуляцію крові у м'язах, дихальна, серцево-судинна та кровоносна системи не в змозі задовольнити потреб працюючих м'язів, тому процеси окиснення відбуваються переважно анаеробно. Це призводить до накопичення молочної кислоти, котра викликає суб'єктивне відчуття втоми в м'язах, а лактацидемія, що виникає при цьому, є ще одним чинником, який лімітує фізичну працездатність [1–3].

Порушення кислотно-основної рівноваги в організмі в бік закислення призводить до зниження кисневої ємності крові, що своєю чергою ще більше посилює гіпоксичний процес. Утворюється «хибне коло», результатом якого є не тільки чимале зниження фізичної працездатності, але і можлива загроза життю людини [3,4]. Отже, вплив на витривалість організму має не тільки гіпоксична чи циркуляторна, а і гемічна гіпоксія.

Фармакологічні засоби, що здатні нівелювати вплив указаних чинників, підтримувати високу рухову активність і підвищувати фізичну працездатність людини у звичайних та ускладнених умовах, називаються актопротекторами. Згідно з даними наукової літератури [5–7], їхньою фармакодинамічною особливістю є здатність запобігати розвитку гіпоксичного синдрому, що прогресує під час інтенсивних фізичних навантажень. Проте арсенал актопротекторів обмежений практично одним засобом – 2-етилтіобензімідазолу гідробромідом (2-ЕТБІ, бемітил, метапрот), який на тепер в Україні не зареєстрований. Його широкому використанню у клініці перешкоджають недостатньо висока актопротекторна активність, порушення структури поведінки, гастралгії тощо [5,7]. Викладене вище обґрунтовує необхідність пошуку нових речовин, що перспективні для використання з метою підвищення фізичної витривалості з додатковим вивченням їхньої антигіпоксичної дії. Перспективні для дослідження наявність актопротекторної активності – похідні хіна-

золіну, у структурних аналогів яких виявлено виразний протигіпоксичний, нейро- та кардіопротекторний ефекти, що є важливим для збереження належного рівня працездатності [8,9]. Для вивчення обрано нові похідні 5-R-тіо-тетразоло[1,5-c]хіназоліну, що синтезовані на кафедрі органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора С. І. Коваленка. У попередніх дослідженнях нами встановлено, що натрію 2-(тетразоло[1,5-c]хіназолін-5-ілтіо)ацетат (сполука KB-28) виявляє виразну актопротекторну дію у звичайних та ускладнених умовах експерименту, зокрема в умовах гіпоксичної та циркуляторної гіпоксії [10] і є лідером серед похідних 5-R-тіо-тетразоло[1,5-c]хіназоліну. Для різнобічного оцінювання властивостей сполуки KB-28 доцільно дослідити її ефективність при гемічній гіпоксії.

Мета роботи

Оцінити актопротекторну дію натрію 2-(тетразоло[1,5-c]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполуки KB-28) в умовах гострої гемічної гіпоксії (ГГГ).

Матеріали і методи дослідження

Актопротекторну дію натрію 2-(тетразоло[1,5-c]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполуки KB-28) в умовах ГГГ оцінювали за тестом примусового плавання з додатковим навантаженням. Експерименти виконані на нелінійних білих щурах-самцях масою 190–210 г, які одержали з віварію Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова та утримували на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі, за природної зміни дня та ночі. Усі втручання здійснювали з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). З огляду на те, що на фармацевтичному ринку України відсутній єдиний у своєму класі актопротекторний препарат метапрот (бемітил), як референс-сполуку використали хімічну субстанцію 2-ЕТБІ (бемітилу), котра синтезована в Інституті органічної хімії НАН України (сертифікат № 94/194-1-10). Відбір щурів

Таблиця 1 Вплив сполуки KB-28 на тривалість плавання щурів в умовах гострої гемічної гіпоксії ($M \pm m$, $n = 7$)

Умови експерименту	Тривалість плавання, хв	Динаміка, %
Інтактні тварини	7,63 $\pm$ 0,18	–
ГГГ+0,9 % NaCl (контроль)	3,64 $\pm$ 0,16*	-52,3 [†]
ГГГ+KB-28	5,88 $\pm$ 0,14**	+61,5*
ГГГ+2-ЕТБІ	5,68 $\pm$ 0,11**	+56,0*

*: щодо інтактної групи, $p < 0,05$; #: щодо контролю, $p < 0,05$; †: динаміка щодо інтактної групи; *: динаміка щодо контролю; **: кількість тварин у групі.

для дослідження здійснювали у процесі адаптації до плавального тесту: тренувальні плавання до появи перших ознак стомлення, що здійснювали тричі з перервою між ними в один день. Щурів поділили на 4 групи по 7 особин у кожній: I – інтактні тварини; II – щури, яким за одну годину до плавального тесту внутрішньочеревинно (в/ч) вводили еквіоб'ємну кількість 0,9 % розчину натрію хлориду (контроль); III – тварини, яким за одну годину до фізичного навантаження в/ч вводили натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілітіо)ацетат (сполука KB-28) у дозі 1,7 мг/кг; IV група – щури, яким в/ч за одну годину перед навантаженням вводили 2-ЕТБІ дозою 32,0 мг/кг. Речовину, що досліджували, та референс-сполуку застосовували в дозах, що відповідають їх ED_{50} за плавальним тестом, яку розраховували графічно за методом Літчфілда–Вілкоксона [11]. ГГГ відтворювали шляхом підшкірного (п/ш) введення натрію нітриту у дозі 20 мг/кг, що підвищує рівень метгемоглобіну на 20 % і створює виразну картину кисневої недостатності [12]. Розчин натрію нітриту вводили тваринам II–IV груп за 30 хв до фізичного навантаження. Фізичну витривалість щурів оцінювали за показником плавального тесту з додатковим навантаженням (10 % від маси тіла), що кріпили до кореня хвоста. Вказаний режим відповідає роботі субмаксимальної інтенсивності, й це навантаження переважно анаеробно-аеробного характеру. Дослідження здійснювали в басейні з висотою шару води не менше ніж 60 см в умовах нормотермії (24–26 °C). Реєстрували тривалість (хв) плавання щурів до появи ознак повної втоми, що проявлялося відмовою від дальшого плавання та 10-секундним зануренням тварини під воду [6]. Для зниження поверхневого натягу та покращення змочування шерсті тварин у воду попередньо додавали мийний засіб із розрахунку 100 мг/л [13].

Опрацювання цифрових даних досліджень здійснювали методом варіаційної статистики за допомогою програми IBM SPSS Statistic 22, обчислювали середньоарифметичне значення M , середню арифметичну помилку m , t -критерій Ст'юдента за нормального розподілу, непараметричний критерій W Уайта – за його відсутності, парний критерій $\bar{T}$ Вілкоксона – для визначення змін у динаміці всередині групи. Вірогідними вважали зміни показників при $p < 0,05$ [11].

Результати та їх обговорення

Результати дослідження наведені в таблиці 1. Тривалість плавання щурів інтактної групи в нормотермічних умовах становила в середньому 7,63 хв.

Встановили, що підвищений вміст метгемоглобіну у крові, що виникає в умовах п/ш введення натрію

нітриту, негативно впливає на фізичну витривалість організму. Свідчення цього – вірогідне скорочення тривалості плавального тесту щурів контрольної групи на 52,3 % порівняно з аналогічним показником інтактних тварин.

Фізична працездатність щурів, яким для профілактики ГГГ вводили досліджувану сполуку та референс-речовину, також вірогідно знизилася порівняно з інтактною групою. Проте порівняно з тваринами контрольної патології тривалість плавання щурів у зазначених умовах експерименту на тлі дії сполуки KB-28, як і 2-ЕТБІ, зросла відповідно на 61,5 та 56,0 %. За ефективністю натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілітіо)ацетату у цьому дослідженні зіставлявся з референс-речовиною 2-ЕТБІ. При цьому слід відзначити: сполука KB-28 має більшу активність, адже її ED_{50} у 20 разів менша, ніж ED_{50} еталонного актопротектора.

Отже, встановили, що превентивне одноразове в/ч введення сполуки KB-28 (1,7 мг/кг), як і 2-ЕТБІ (32,0 мг/кг), сприяє підвищенню фізичної витривалості щурів в умовах ГГГ. Дані, що отримали, можуть бути свідченням наявності в досліджуваній речовині протигіпоксичного ефекту, а це цілком узгоджується з результатами наших попередніх досліджень [10]. Цілком можливо, що виявлена антигіпоксична дія сполуки KB-28 може бути одним із важливих компонентів реалізації її актопротекторного ефекту. Згідно з даними біохімічних досліджень [14], можна припустити: здатність сполуки KB-28 підвищувати фізичну працездатність організму в заданих умовах експерименту реалізується внаслідок підтримання на високому рівні процесів енергозабезпечення та нормалізації прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу.

Дані вказують на доцільність подальших досліджень натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілітіо)ацетату (сполуки KB-28) як перспективного засобу для корекції різноманітних патологічних станів, причиною яких є киснева недостатність, у тому числі при гіпоксії, що викликана інтенсивними фізичними навантаженнями.

Висновки

1. Гемічна гіпоксія, що викликана п/ш введенням натрію нітриту, призводить до зниження фізичної витривалості організму щурів.
2. Профілактичне введення натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілітіо)ацетату (сполука KB-28) (1,7 мг/кг в/ч) сприяло підвищенню стійкості організму до впливу ГГГ, що проявилось зростанням показника плавального тесту в умовах експерименту.
3. Виявлений під час дослідження антигіпоксичний ефект натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілітіо)ацетату може бути однією з ланок механізму його актопротекторної дії.

Список літератури

- [1] Ji L.L. Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise: role of redox signaling / L.L. Ji, Y. Zhang // Free Radical Research. – 2014. – Vol. 48. – №1. – P. 3–11.
- [2] Wilmore J.H. Physiology of sport and exercise / J.H. Wilmore, D.I. Costill // Illinois: Human Kinetics, 2004. – 726 p.
- [3] Кулиненко О.С. Фармакологическая помощь спортсмену: коррекция факторов, лимитирующих спортивный результат / О.С. Кулиненко. – М.: Советский спорт, 2006. – 240 с.

- [4] Hypoxia transiently affects skeletal muscle hypertrophy in a functional overload model / Th. Chaillou, N. Koulmann, N. Simler et al. // *American Journal of Physiology*. – 2012. – Vol. 302. – P. 643–654.
- [5] Дослідження актопротекторної активності нового антигіпоксанта Вітагерм-3 після перенесеної гіпоксії замкнутого простору / В.Д. Лук'ячук, І.Й. Сейфулліна, К.О. Шебальдова, О.Е. Марцино // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2015. – №1(42). – С. 53–58.
- [6] Фармакологіческая коррекция утомления / Ю.Г. Бобков, В.С. Виноградов, В.Ф. Катков и др. – М. : Медицина, 1984. – 208 с.
- [7] Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна, 2012. – 1216 с.
- [8] Павлов С.В. Церебропротективна активність похідних (4-оксо-4-н-хіназолін-3-іл) – алкіл (арил) карбонових кислот в умовах імібілізаційного стресу (експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.біол.н. : спец. 14.03.05 «Фармакологія» / С.В. Павлов. – К., 2007. – 21 с.
- [9] Джигалюк О.В. Порівняльна оцінка впливу похідного 4-оксо(аміно)-хіназоліну (сполуки ПК-66) та перлінганіту на динаміку показників вінцевої та центральної гемодинаміки у котів в умовах наркозу / О.В. Джигалюк, Г.І. Степанюк, О.А. Ходаківський // *Вісник морфології*. – 2010. – Т. 16. – №4. – С. 779–782.
- [10] Тозюк О.Ю. Порівняльна оцінка впливу сполуки КВ-28 і бемітілу на фізичну витривалість щурів з експериментальною ішемією головного мозку / О.Ю. Тозюк, Г.І. Степанюк // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2013. – №2(12). – С. 12–14.
- [11] Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – 2-е изд., перераб. и доп. – К. : Морион, 2001. – 408 с.
- [12] Міщенко О.Я. Актопротекторна дія нових комбінованих засобів в ускладнених умовах / О.Я. Міщенко // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. – 2008. – Т. 3. – №3. – С. 56–59.
- [13] Фармакологическая коррекция физической работоспособности / под ред. Н.Н. Самойлова. – М. : Зеркало, 2002. – 120 с.
- [14] Тозюк О.Ю. Пошук та вивчення речовин з актопротекторною дією серед нових похідних 5-R-тіо-тетразол[1,5-с]хіназоліну (експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. : спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О.Ю. Тозюк. – Х., 2016. – 20 с.
- [10] Tozyuk, O. Yu., & Stepanyuk, G. I. (2013) *Porivnialna otsinka vplyvu spoluky KV-28 i bemitylu na fizychnu vytrivalist shchuriv z eksperymentalnoiu ishemieiu holovnoho mozku* [Comparative evaluation of the effect of compounds KB-28 and bemityl on the physical endurance of rats with experimental cerebral ischemia]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(12), 12–14. [in Ukrainian].
- [11] Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel* [Statistical methods in medical and biological research using Excel]. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
- [12] Mishchenko, O. Ya. (2008). *Aktoptektorna diia novykh kombinovanykh zasobiv v uskladnennykh umovakh* [Actoprotective activity of new combined preparations in the complicated conditions]. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytyny*, 3(3), 56–59. [in Ukrainian].
- [13] Samojlov, N. N. (Ed) (2002). *Farmakologicheskaya korrekciya fizicheskoy rabotosposobnosti* [Pharmacological correction of physical performance]. Moscow: Zerkalo. [in Russian].
- [14] Toziuk, O. Yu. (2016). *Poshuk ta vyvchennia rehovyn z aktoptektornoio diieiu sered novykh pokhidnykh 5-R-tio-tetrazolo[1,5-s]khinazolinu (eksperymentalne doslidzhennia)* (Avtoref. dis...kand. farm. nauk). [Search and study of substances with actoprotective action among new derivatives of 5-R-thio-tetrazol[1,5-c]quinazoline (experimental study)]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kharkov. [in Ukrainian].

Відомості про автора:

Тозюк О. Ю., канд. фарм. наук, доцент каф. фармації, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна,

Сведения об авторе:

Тозюк Е. Ю., канд. фарм. наук, доцент каф. фармации, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Information about the author:

Toziuk O. Yu., Candidate of pharmaceutical sciences, docent, pharmacy department, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 30.11.2016

Після доопрацювання / Revised: 20.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 10.01.2017

References

- [1] Ji, L. L., & Zhang, Y. (2014). Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise: role of redox signaling. *Free Radical Research*, 48(1), 3–11. doi: 10.3109/10715762.2013.844341.
- [2] Wilmore, J. H., & Costill, D. I. (2004). *Physiology of sport and exercise*. Illinois: Human Kinetics.
- [3] Kulinenkov, O. S. *Farmakologicheskaya pomoshh' sportsmenu: korrekciya faktorov, limitiruyushih sportivnyy rezul'tat* [Pharmacological help for the athlete: the correction factors limiting athletic performance]. Moscow: Sovetskij sport. [in Russian].
- [4] Chaillou, Th., Koulmann, N., Simler, N., Meunier, A., Serrurier, B., Chapot, R., et al. (2012). Hypoxia transiently affects skeletal muscle hypertrophy in a functional overload model. *American Journal of Physiology*, 302, 643–654. doi: 10.1152/ajpregu.00262.2011.
- [5] Lukianchuk, V. D., Seifullina, I. J., Shebaldova, K. O., & Martsynko, O. E. (2015). Doslidzhennia aktoptektornoї aktivnosti novoho antyhipoksanta VITAGERM-3 pislia perenesenoї hipoksii zamknutoho prostoru [The study of actoprotective activity of the new antihypoxant VITAGERM-3 after hypoxia of an enclosed space]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 1(42), 53–58. [in Ukrainian].
- [6] Bobkov, Yu. G., Vinogradov, V. S., Katkov, V. F., Losev, S. S., & Smirnov, A. V. (1984). *Farmakologicheskaya korrekciya utomleniya* [Pharmacological Correction of Tiredness]. Moscow: Medicina. [in Russian].
- [7] Mashkovskij, M. D. (2012). *Lekarstvennye sredstva* [Medicines]. Moscow: Novaya volna. [in Russian].
- [8] Pavlov, S. V. (2007). *Tserebroprotektivna aktivnist pokhidnykh (4-okso-4-n-khinazolin-3-il) – alkil (aryl) karbonovykh kyslot v umovakh imobilizatsiinoho stresu (eksperymentalne doslidzhennia)* (Avtoref. dis...kand. biol. nauk). [Cerebroprotective activity of derivatives (4-oxo-4-n-quinazolin-3-yl)-alkyl (aryl) carboxylic acids under conditions of immobilization stress (experimental research)]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv. [in Ukrainian].
- [9] Dzhigalyuk, O. V., Stepanyuk, G. I., & Khodakivskyj, O. A. (2013). Porivnialna otsinka vplyvu pokhidnoho 4-okso(amino)-khinazolinu (spoluky PK-66) ta perlinhanitu na dynamiku pokaznykiv vintsevoi ta tsentralnoi hemodynamiky u kotiv v umovakh наркозу [Comparative impact assessment of 4-oxo(amino)quinazoline (compound PK-66) and perlinhanitu on the dynamics of coronal and central hemodynamics in cats in terms of anesthesia]. *Visnyk morfologii*, 16(4), 779–782. [in Ukrainian].

Identification of phytosterins in *Urtica dioica* L. (overground part)

G. P. Smoylovska

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words:

Urtica dioica L.,
chromato-mass-
spectrometry,
phytosterins.

Zaporizhzhie
medical journal
2017; 19 (1),
90–93

DOI:
10.14739/2310-1210.
2017.1.91723

E-mail:
smoilovskaj@ukr.net

Long since *Urtica dioica* L. was used in folk medicine as vitamin and hemostatic agents. Nowadays hypotensive, diuretic, antitumoral effects of medicines obtained from plant based raw materials from *Urtica* were experimentally proved. Pharmacologic activity is due to vitamins K₁ and C, flavonoids, hydroxycinnamic acids, carbonic acids, polysaccharides containing in the leaves of plant. Using underground organs of plant as antineoplastic drugs is connected with phytosterins accumulation. Studying composition and assessment of phytosterins in overground part of plant is urgent now.

The aim of research is to identify components and to assess phytosterins content in leaves and herb of *Urtica dioica* L. in Ukrainian flora.

Materials and Methods. For chromato-mass spectrometry leaves and herb gathered in blossoming period have been used. The samples have been extracted with methylene chloride in presence of tridecane inner standard, and then the samples have been concentrated and submitted to chromatography on chromatograph Agilent Technology 6890N. The components have been identified using register for mass spectra NIST02 and WILEY 2007 in combination with identification programs AMDIS and NIST.

Results and Discussion. In both types of raw materials from *Urtica dioica* L. it has been revealed identical compounds related to olefins, higher aliphatic carbohydrates, phytosterins and so on. The total amount of biologically active substances extracted from the leaves is 529.76 mg/kg, from herbs it is 516.91 mg/kg. Untriacontane, nonocosane and trans-neophytadiene were predominant. Phytosterins stigmas-3,5,7-triene, campesterol, β -sitosterol presented in leaves 16.14 mg/kg, in herb they presented 15.42 mg/kg, that forms 3 % approximately

Conclusions. Composition and amount of phytosterins containing in leaves and herb of *Urtica dioica* L. study has been performed by chromato-mass-spectrometry. As a result three compounds of steroid nature have been identified: stigmas-3,5,7-trien, campesterol, β -sitosterol. Amount of phytosterins is approximately 3 %.

Ключові слова:

кропива дводомна,
хромато-мас-
спектрометрія,
фітостерини.

Запорізький
медичний
журнал. – 2017. –
Т. 19, № 1(100). –
С. 90–93

Визначення вмісту фітостеринів у надземної частини кропиви дводомної (*Urtica dioica* L.)

Г. П. Смойловська

Кропива дводомна здавна застосовується в народній медицині як вітамінний і кровоспинний засіб. На сьогодні експериментально доведена гіпотензивна, сечогінна, протиракова активність препаратів, що вироблені з лікарської рослинної сировини кропиви. Фармакологічна активність листя кропиви зумовлена вмістом вітамінів K₁, C, флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, карбонових кислот, полісахаридів. Використання підземних органів рослини при виготовленні препаратів антинеопластичної дії пов'язане передусім із накопиченням фітостеринів. Актуальним є вивчення складу та кількісного вмісту фітостеринів у надземній частині рослини.

Мета роботи – визначення складу та кількісного вмісту фітостеринів у листі та траві кропиви дводомної флори України.

Матеріали та методи. Для здійснення хромато-мас-спектрометричного дослідження використовували повітряно-суху надземну частину кропиви дводомної: листя і траву рослини, що заготовлена в період цвітіння. Під час аналізу зразки екстрагували хлористим метилом у присутності внутрішнього стандарту тридекану, концентрували та хроматографували за допомогою хроматографа Agilent Technology 6890N. Компоненти ідентифікували з використанням бібліотеки мас-спектрів NIST02 і WILEY 2007 у поєднанні з програмами ідентифікації AMDIS і NIST.

Результати. Під час досліджень в обох видах сировини кропиви дводомної виявили ідентичні з'єднання, що належать до олефінів, вищих аліфатичних вуглеводнів, фітостеринів тощо. Загальний вміст виділених біологічно активних речовин для листя становив 529,76 мг/кг, для трави – 516,91 мг/кг. Серед них переважали унтріаконтан, нонакозан і транс-неофітадієн. На частку фітостеринів стігмаса-3,5,7-трієна, кампестеролу, β -сітостеролу припадає 16,14 мг/кг для листя та 15,42 мг/кг для трави рослини, що становить майже 3 %.

Висновки. Методом хромато-мас-спектрометрії вивчили склад та кількісний вміст фітостеринів у листі та траві кропиви дводомної (*Urtica dioica* L.). У результаті експерименту ідентифіковано три з'єднання стероїдної природи: стігмаса-3,5,7-трієн, кампестерол, β -сітостерол. Кількісний вміст фітостеринів становить майже 3 %.

Ключевые слова:

крапива
двудомная,
хромато-мас-
спектрометрия,
фитостерини.

Определение содержания фитостеринов в надземной части крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.)

Г. П. Смойловская

Крапива двудомная издавна применяется в народной медицине в качестве витаминного и кровоостанавливающего средства. В настоящее время экспериментально доказана гипотензивная, мочегонная, противораковая активность препаратов, произведенных из лекарственного растительного сырья крапивы. Фармакологическая активность листьев крапивы обусловлена содержанием витаминов K₁, C, флавоноидов, гидроксикоричных кислот, карбоновых кислот, полисахаридов. Использование подземных органов растения в производстве препаратов антинеопластического действия связано в первую очередь

с накоплением фитостероидов. Актуальным является изучение состава и количественного содержания фитостероидов в надземной части растения.

Цель работы – определение состава и количественного содержания фитостероидов в листьях и траве крапивы двудомной флоры Украины.

Материалы и методы. Для хромато-масс-спектрометрического исследования использовали воздушно-сухую надземную часть крапивы двудомной: листья и траву растения, заготовленного в период цветения. При проведении анализа образцы экстрагировали хлористым метилом в присутствии внутреннего стандарта тридекана, концентрировали и хроматографировали на хроматографе Agilent Technology 6890N. Компоненты идентифицировали с использованием библиотеки масс-спектров NIST02 и WILEY 2007 в сочетании с программами идентификации AMDIS и NIST.

Результаты. При исследовании в обоих видах сырья крапивы двудомной были обнаружены идентичные соединения, которые относятся к олефинам, высшим алифатическим углеводородам, фитостеринам и другим. Общее содержание выделенных биологически активных веществ для листьев составило 529,76 мг/кг, для травы – 516,91 мг/кг. Среди них преобладали унтриаконтан, нонакозан и транс-неофитадие. На долю фитостероидов стигмаста-3,5,7-триена, кампестерола, β -ситостерола приходится 16,14 мг/кг для листьев и 15,42 мг/кг для травы растения, что составляет около 3 %.

Выводы. Методом хромато-масс-спектрометрии проведено изучение состава и количественного содержания фитостероидов в листьях и траве крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.). В результате эксперимента идентифицировано три соединения стероидной природы: стигмаста-3,5,7-триен, кампестерол, β -ситостерол. Количественное содержание фитостероидов составляет около 3 %.

Nettle (*Urtica dioica* L.) is a widely-distributed plant, that long-since has been used in folk medicine as vitamin and hemostatic agents [1,2]. Medicinal raw material based on *Urtica dioica* is official in many pharmacopoeias: article «Leaves of *Urtica*» is included in State pharmacopoeia of Ukraine (SPU) second edition, in European pharmacopoeia (8.1), in Britain pharmacopoeia, article «Leaves of *Urtica dioica*» is included in State pharmacopoeia of Russian Federation (13-th edition), article «Rhizome with roots of *Urtica*» is included in American pharmacopoeia, article «Roots of *Urtica*» is in European pharmacopoeia 8.7 [3,4].

Nowadays hypotensive, diuretic and anticarcinogenic effects of drugs manufactured from plant based raw materials of *Urtica* have been experimentally proved. It forms a part of gastric, polyvitaminic and purgative teas.

Pharmacologic activity of *Urtica* leaves is due to the presence of vitamins K₁, C, flavonoids, hydroxycinnamic acids, carbonic acids, polysaccharides, lectins, macro- and microelements [1,2,5,6]. Using underground parts of plant as antineoplastic drugs is connected with phytosterins accumulation [7,8].

Biological value of phytosterins is determined by their role as precursor for steroids, bile acids and vitamins B in human body. Phytosterins can compete with cholesterol at the period of biological modification and decrease its assimilation.

Phytosterins containing *Urtica dioica* and *Urtica urens* influence positively on testosterone synthesis, its transport and metabolism contributing normalization of prostate function. Moreover carotene and vitamin E content in the plant increases efficiency of phytosterins, normalizes activity of sexual glands and further maintaining of reproductive function. Besides, enteral intake of drugs based on *Urtica* has antibacterial, reparative and tonic properties, stimulates sexual activity, diuretic properties help to decrease edema and toxins elimination from the body, that is, they have complex influence [7,8].

According to references all researches in this option are connected with accumulation of steroids compounds in underground parts of the plant. Thus, study of composition and phytosterins amount in overground part of *Urtica dioica* L. is urgent now.

Aim

Identification of components and assessment of phytosterins amount in leaves and herb of *Urtica dioica* in Ukrainian flora.

Materials and Methods

Overground part of *Urtica dioica* L. gathered within blossoming period (July – August) in the South of Ukraine has been used as object for research. Raw materials have been dried in dryer at temperature 50 °C. Air-dry raw materials have been used for analysis.

Identification and assessment of phytosterins amount have been done by gas chromatography-mass spectrometry in a certified center of food products quality control of the National Institute of Grapes and Wine "Magarach". To realize it accurate amount of raw materials was placed into vial 2 ml volume, then tridecane as internal standard and methylene chloride as vehicle were added. The sample was sustained at temperature 50 °C within 3 hours. The obtained extract was concentrated using especially pure nitrogen to volume 10 mcl and was submitted to chromatography on chromato-

Table 1. Results of mass-spectrometric research of *Urtica dioica* L. leaves and herb

№ n/n	Compound	Leaves		Herb	
		Mg/kg	% to total	Mg/kg	% to total
1	trans-neophytadiene	125.11	23.62	116.78	22.59
2	cis-trans-neophytadiene	18.07	3.41	16.42	3.18
3	cis-neophytadiene	38.59	7.28	35.91	6.95
4	pentacosane	6.15	1.16	5.71	1.10
5	heptacosane	21.48	4.05	23.32	4.51
6	squalene	19.92	3.76	21.04	4.07
7	nonacosane	101.82	19.22	107.28	20.75
8	stigmas-3,5,7-triene	4.31	0.81	4.12	0.80
9	untriacontane	162.79	30.73	156.47	30.27
10	vitamin E	6.39	1.21	6.49	1.26
11	dotriacontane	6.81	1.29	6.17	1.19
12	tritriacontane	6.49	1.23	5.90	1.14
13	campesterol	2.33	0.44	2.27	0.44
14	β -sitosterol	9.50	1.79	9.03	1.75
Total amount		529.76		516.91	

graph Agilent Technology 6890N with mass-spectrometric detector 5973, adapted for the work with capillary columns in programmed conditions. It was used capillary columns DB-5 inner diameter 0.25 mm and length 30 m. Temperature in thermostat was from 50 °C to 320 °C in programmed conditions 4 °C/min. Temperature for heater of leading-in sample was 250 °C. Helium stream rate was 1.2 ml/min. Leading-in of sample into chromatographic column was carried out in splitless conditions.

The components were identified with using register for mass-spectra NIST02 and WILEY 2007 (470000 compounds) in combination with identifying programs AMDIS and NIST. To determine amount (X, mg/kg) the method of inner standard was used.

Results and Discussion

It was identified 14 compounds in the study of *Urtica dioica* L. overground part (Table 1, Fig. 1, 2), which belong to different groups: olefins (trans-neophytadiene, cis-trans-neophytadiene, cis-neophytadiene), higher aliphatic carbohydrates (pentacosane, heptacosane, nonacosane, untriacontane, dotriacontane, tritriacontane) phytosterins (stigmas-3,5,7-triene, campesterol, β -sitosterol), vitamin E and squalene, intermediate products of cholesterol and steroids metabolism.

Components of *Urtica dioica* L. leaves and herb were the same. The total amount of biologically active substances extracted from the leaves was 529.76 mg/kg, from the herb

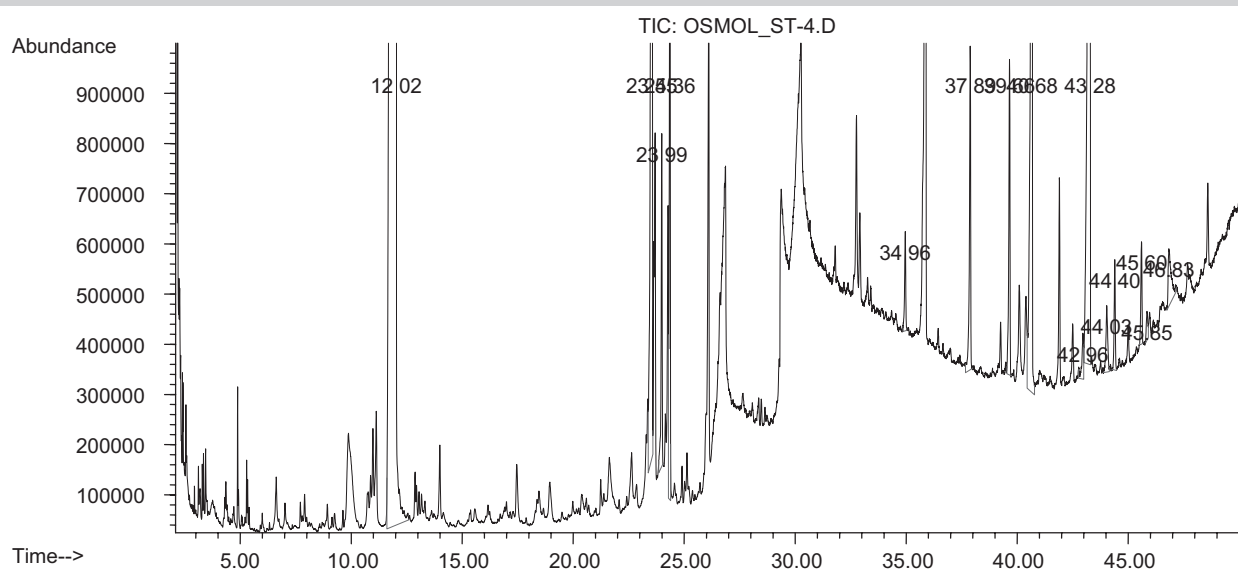


Fig. 1. Chromatogram of *Urtica dioica* L. extract from leaves.

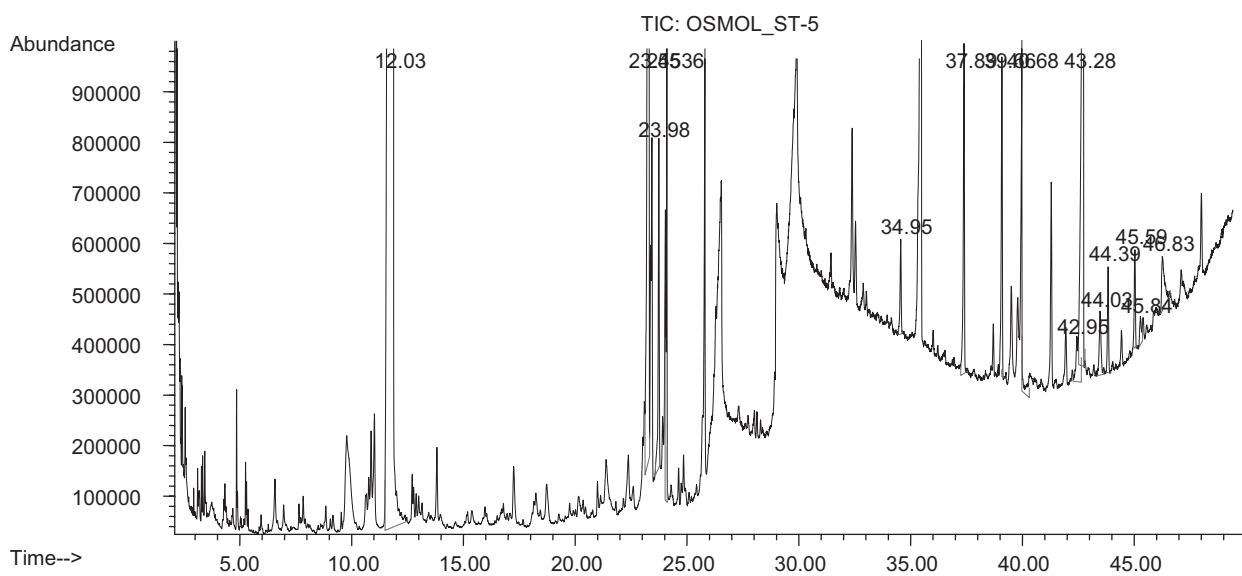


Fig. 2. Chromatogram of *Urtica dioica* L. extract from herb.

was 516.91 mg/kg. Two higher aliphatic carbohydrates were predominant: untriacontane – 162.79 mg/kg for the leaves and 156.47 mg/kg for herb and nonacosane – 101.82 mg/kg and 107.28 mg/kg respectively, then olefin trans-neophytadiene (125.11 mg/kg and 116.78 mg/kg). The least amount has been established for stigmas-3,5,7-triene (0.44 %) and campesterol (0.80–0.81 %)

The leaves contain 16.14 mg/kg phytosterins, the herb contains 15.42 phytosterins, that forms approximately 3 %. Despite slight amount phytosterins are of great importance in physiologic processes, prevent oncologic diseases in prostate and in mammary glands.

The amount of squalene in the leaves of *Urtica dioica* L. is from 19.92 to 21.04 mg/kg, it takes part in steroids synthesis. Its properties are used in the therapy for cardio-vascular diseases and for improving immune response of organism.

Conclusions

1. Study of composition and amount of phytosterins in herb and leaves of *Urtica dioica* L. has been carried out by chromat-mass-spectrometry.

2. Following experiment three compounds of sterins by nature were identified: stigmas-3,5,7-triene, campesterol, β -sitosterol. Phytosterins amount is 15.42 mg/kg – 16.14 mg/kg that forms approximately 3%.

Findings of the experiments may be used in techniques for monitoring of plant-based medicinal raw materials of *Urtica dioica* L. quality and plant-based medicines for treatment of prostate adenoma in future.

References

- [1] Nencu, I., Vlase, L., Istudor, V., & Mircea, T. (2015). Preliminary research regarding *Urtica urens* L. and *Urtica dioica* L. *Farmacia*, 63(5), 710–714. [in Russian].
- [2] Smoilovska, G. P. (2015). Doslidzhennia yakisnoho skladu ta kilkisnoho vmistu karbonovykh kyslot v lysti *Urtica dioica* L. [Study for quality and amount of carbonic acids in the leaves of *Urtica dioica* L.]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(19), 48–51 [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52675>.
- [3] Derzhavne pidpriemstvo „Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv” (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* [State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv [in Ukrainian].
- [4] (2014). *European Pharmacopoeia*. Strasbourg.
- [5] Trineeva, O. V., Slivkin, A. I., & Safonova, E. F. (2015). Opredelenie gidroksikorichnykh kislot, karotinoidov i khlorofilla v list'akh krapivy dvudomnoj (*Urtica dioica* L.) [Determination of hydroxycinnamic acids, carotenoids and chlorophyll in the leaves of stinging nettle (*Urtica dioica* L.)]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 3, 105–110 [in Russian].
- [6] Skalozubova, T. A., Marakhova, A. I., Sorokina, A. A., & Fedorovsky, N. N. (2012). Polisakharidy v list'yakh i nastoe krapivy dvudomnoj [Polysaccharides in stinging nettle (*Urtica dioica*) leaves and infusion]. *Farmaciya*, 2, 5–7 [in Russian].
- [7] Balagozyan, E. A., Kurkin, V. A., & Pravdivceva, O. E. (2016). Soderzhanie sterinov v syr'e krapivy dvudomnoj [The content of sterols in the raw materials of *Urtica dioica* L.]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2, 67–71 [in Russian].
- [8] Balagozyan, E. A., Kurkin, V. A., Pravdivceva, O. E., & Ryzhov, V. M. (2016). *Razrabotka podkhodov k standartizatsii korenevishch s kornyami krapivy dvudomnoj* [Development of approaches to the standardization of the rhizomes and roots of *Urtica dioica* L.]. *Aspirantskij vestnik Povolzh'ya*, 1–2, 239–241 [in Russian].

Information about author:

Smoilovska G. P., PhD., Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про автора:

Смоїловська Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармхімії і технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Смоиловская Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармхимии и технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 07.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 28.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 11.01.2017

Современная стратегия и перспективы фармакологической терапии болезни Паркинсона

А. В. Куцак, Н. М. Бучакчийская

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Ключевые слова:

болезнь Паркинсона, этиология, лечение, фармакологическая терапия.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 94–99

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.1.91724

E-mail: avk-zp@mail.ru

Цель работы – анализ специализированной научной литературы для обобщения данных о современных взглядах на фармакологическую терапию болезни Паркинсона (БП).

БП – это хроническое, нейродегенеративное, неуклонно прогрессирующее заболевание ЦНС, преимущественно связанное с дегенерацией дофамин-продуцирующих нейронов головного мозга, проявляющееся двигательными и недвигательными нарушениями и приводящее к стойкой инвалидизации. Длительность жизни пациентов с БП при условии адекватного лечения можно приблизить к той, что есть в общей популяции. В то же время с увеличением продолжительности жизни больных изменяется и течение заболевания. И, как результат, на первое место в клинической картине выходят уже недвигательные нарушения и двигательные осложнения, вызванные как дальнейшей дегенерацией дофаминергических нейронов, так и побочными эффектами фармакологической терапии, своевременная и рациональная коррекция которых улучшает течение болезни и качество жизни пациентов. С возрастом частота БП в популяции возрастает, а, учитывая мировую тенденцию к увеличению продолжительности человеческой жизни, это заболевание представляет большую медико-социальную проблему. И необходимость дальнейшей разработки методов фармакотерапии всё более актуальна. В обзоре представлены современные рекомендации по фармакологической терапии БП. Акцентируется внимание на необходимости наличия доказательной базы при оценке эффективности какой-либо лечебной тактики. Представлены данные о ведущихся разработках фармакологических препаратов.

Выводы. Существующие современные лечебные тактики фармакологической терапии БП, несмотря на то, что являются достаточно успешными в нивелировании проявлений заболевания, не останавливают болезнь, и являются, по сути, симптоматическим лечением. Все клинические разработки связаны с появлением новых лекарственных препаратов, относящихся к группам симптоматической терапии БП с лучшим профилем биодоступности и переносимости или же с оптимизацией режима дозирования и/или способа доставки существующих средств симптоматической терапии. Средств для патогенетической терапии БП, которые имеют убедительную доказательную базу, на сегодняшний день нет. Проводится ряд клинических исследований веществ, которые, возможно, воздействуя на патогенетические механизмы развития БП, помогут в дальнейшем если не остановить, то хотя бы приостановить течение заболевания.

Ключові слова:

хвороба Паркінсона, етіологія, лікування, фармакологічна терапія.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 94–99

Сучасна стратегія та перспективи фармакологічної терапії хвороби Паркінсона

А. В. Куцак, Н. М. Бучакчийська

Мета роботи – аналіз спеціалізованої наукової літератури для узагальнення даних про сучасні погляди на фармакологічну терапію хвороби Паркінсона (ХП).

ХП – це хронічне, нейродегенеративне, неухильно прогресуюче захворювання центральної нервової системи, котре переважно пов'язане з дегенерацією дофамін-продукуючих нейронів головного мозку, що виявляється руховими та неруховими порушеннями й призводить до стійкої інвалідизації. Тривалість життя пацієнтів із БП за умов адекватного лікування можна наблизити до тієї, що є в загальній популяції. Водночас зі збільшенням тривалості життя хворих змінюється й перебіг захворювання. І, як результат, на перше місце в клінічній картині виходять уже нерухові порушення та рухові ускладнення, що викликані як подальшою дегенерацією дофамінергічних нейронів, так і побічними ефектами фармакологічної терапії. Своєчасна та раціональна корекція покращує перебіг хвороби, якість життя пацієнтів. З віком частота ХП у популяції збільшується, а з огляду на світову тенденцію до збільшення тривалості людського життя це захворювання становить велику медико-соціальну проблему, і необхідність дальшої розробки методів фармакотерапії є все актуальнішою. В огляді представлені сучасні рекомендації щодо фармакологічної терапії ХП. Акцентовано увагу на наявності доказової бази для оцінювання ефективності будь-якої лікувальної тактики. Представлені дані про розроблення фармакологічних препаратів, що провадяться нині.

Висновки. Сучасні лікувальні тактики фармакологічної терапії ХП, незважаючи на їхню ефективність щодо нівелювання проявів захворювання, не зупиняють хвороби, і є, по суті, симптоматичним лікуванням. Усі клінічні розробки пов'язані з появою нових лікарських препаратів, що належать до груп симптоматичної терапії ХП із кращим профілем біодоступності та стерпності, чи оптимізацією режиму дозування і/або способу доставки наявних засобів симптоматичної терапії. Засобів для патогенетичної терапії ХП, які мають переконливу доказову базу, на даний час немає. Здійснюється низка клінічних досліджень речовин, які, можливо, впливаючи на патогенетичні механізми розвитку БП, допоможуть надалі якщо не зупинити, то хоча б зупинити перебіг захворювання.

Key words:

Parkinson disease, treatment, drug therapy.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (1), 94–99

Modern strategy and prospects in pharmacological treatment of Parkinson's disease

A. V. Kutsak, N. M. Buchakchyiska

Aim – to analyze scientific literature to summarize data about contemporary views on the pharmacological therapy of Parkinson's disease (PD).

PD is a chronic, neurodegenerative steadily progressive disease of the central nervous system, primarily associated with the degeneration of dopamine-producing neurons in the cerebral pulp, manifested by motor and non-motor disorders and leading to permanent disability. The duration of patient's life with PD, provided with adequate treatment, can be closer to the one of the general population. At the same

time, the course of the disease may change with the increase of life expectancy of the patients. And as the result, in the clinical picture, non-motor disorders and motor complications caused by a further degeneration of dopaminergic neurons and adverse reactions of pharmacological therapy, come out in the first place. The apropos and rational correction of which improves the course of the disease and patients' quality of life. Within the age PD frequency in the population is increasing; taking into account the global trend to an increase in the duration of human life, this disease performs even bigger medical and social problem. And the need for further development of pharmacotherapy practices becomes more relevant. This review presents the current recommendations for the pharmacological treatment of PD. The attention is directed to the need for evidence when assessing the effectiveness of any treatment strategy. The data on the ongoing development of pharmaceuticals.

Conclusions. At this time the existing therapeutic tactics in the pharmacological therapy of BP, despite the fact that they are quite successful in leveling manifestations of the disease, do not stop the disease, and are in fact symptomatic treatment. All successful clinical development, for the time being, are the emergence of new drugs belonging to the group of BP symptomatic therapy with the best bioavailability and tolerability profile, or it is the optimization of dosing regimens and / or the method of existing funds delivery for the symptomatic treatment. For the moment being, there are no funds for pathogenetic PD therapy, which have a strong evidence base. The number of clinical studies of substances, apparently affecting the pathogenetic mechanisms of the development of PD, may in future if not stop but at least suspend the course of the disease, are being held.

По прогнозам ВОЗ, в ближайшие 10–15 лет расходы на лечение и реабилитацию неврологических и психических заболеваний выйдут на первое место, опередив сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Отмечается увеличение заболеваемости БП у пожилых людей: в возрастной группе старше 60 лет заболеваемость составляет 1%, а старше 85 лет – 2,6–4%. Учитывая мировую тенденцию к увеличению продолжительности человеческой жизни, это заболевание представляет большую медико-социальную проблему.

Цель работы

Анализ специализированной научной литературы для обобщения данных о современных взглядах на фармакологическую терапию болезни Паркинсона.

Уменьшение количества дофаминергических нейронов с закономерным снижением продукции нейромедиатора дофамина и дисрегуляцией стриатума приводит к возникновению классических двигательных нарушений БП в виде сочетания гипокинезии, тремора покоя, ригидности и постуральной неустойчивости [1]. Кроме этого, при БП могут поражаться обонятельные луковицы, норадренергические нейроны, серотонинергические нейроны, вегетативные ядра ствола, кора больших полушарий, что может приводить к целому ряду так называемых недвигательных симптомов в виде снижения обоняния, депрессии, деменции, вегетативных расстройств и так далее.

Несмотря на значительные положительные результаты в терапии БП в последние десятилетия, до настоящего времени заболевание неизлечимо. Пожизненная терапия с неизбежным снижением эффективности лекарственных средств, закономерным повышением дозы и возникновением дозозависимых побочных эффектов, которые уже сами требуют коррекции, ставит перед клиницистом непростую задачу выбора оптимальной стратегии лечения.

В последние несколько десятилетий активно исследовались возможности нейропротекции (дофаминергических нейронов) как возможность патогенетического лечения, что позволило бы если не остановить, то хотя бы замедлить темпы прогрессирования болезни.

Проводились работы, оценивающие потенциальную нейропротекторную эффективность различных групп препаратов.

Изучение влияния коэнзима Q10 в суточной дозировке 300, 600, 1200 мг в многоцентровом, двойном слепом,

плацебо контролируемом, рандомизированном в параллельных группах исследовании с участием 80 пациентов из клиник двигательных расстройств с ранней стадией БП продолжалось в течение 16 месяцев или до тех пор, пока наступившая инвалидизация не требовала применения леводопы (класс достоверности I) [2]. Согласно результатам, коэнзим Q10 был безопасен и хорошо переносился в дозировке до 1200 мг, замедлял прогрессирующее ухудшение функций при БП, но эти результаты требуют подтверждения в более крупном исследовании.

Двойное слепое, плацебо контролируемое, рандомизированное исследование оценивало эффект леводопы в дозировках 150, 300 и 600 мг/день или плацебо у 361 пациента с БП через 40 недель лечения и 2 недели после отмены препарата (класс I) [3]. Клинические данные свидетельствовали о том, что леводопа вероятно замедляет прогрессирование БП либо оказывает пролонгированное действие на симптомы болезни. В отличие от этого данные нейровизуализации свидетельствовали о том, что или леводопа ускоряет гибель нигростриальных нервных окончаний, или её фармакологические эффекты связаны с модификацией дофаминового транспортера. По результатам исследования потенциальные долгосрочные эффекты леводопы при БП остаются неопределёнными.

Многоцентровое в параллельных группах, двойное слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое исследование эффективности терапии леводопой по сравнению с прамипексолом (АДР) у 301 пациента из 22 клиник двигательных расстройств в США и Канаде с ранней стадией БП (класс I) [4]. По результатам исследования у пациентов, начавших лечение с прамипексола, количество двигательных осложнений было меньше, чем у пациентов, начавших лечение с леводопы. Однако в этом исследовании многие пациенты, получавшие лечение прамипексолом, принимали и леводопу, а количество пациентов, принимавших только прамипексол, не позволяет сделать убедительные выводы.

Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое с отсроченным началом исследование у 404 пациентов с БП из 32 клиник двигательных расстройств в США и Канаде, получавших разагилин (ингибитор MAO-B) 1 мг/день, 2 мг/день или плацебо на протяжении 6 месяцев с последующим приёмом разагилина 2 мг/день на протяжении следующих 6 месяцев (класс I) [5]. Задачей исследования было сравнение эффекта раннего и позднего начала приёма разагилина на прогрессирование двигательных нарушений у пациентов с БП. В группе пациентов, принимающих разагилин все 12

месяцев, снижение функциональных возможностей из-за двигательных нарушений было меньше, чем в группе сравнения. Несмотря на обнадеживающие данные, различия в функциональных возможностях между двумя группами, возможно, вызваны симптоматическим эффектом разагилина в группе больных, получавших его на протяжении 12 месяцев, что требует дальнейшего исследования. Контролируемое клиническое исследование пациентов с БП, принимавших амантадин [6]. Проводился долгосрочный (10 лет) анализ возможного нейропротекторного эффекта амантадина в группе пациентов с БП, которые получали терапию амантадином, и в группе без терапии амантадином, для оценки использовались стандартные кривые выживаемости. Согласно результатам, показатели выживаемости лучше в группе пациентов, принимающих амантадин, что может свидетельствовать о возможных нейропротекторных свойствах амантадина. Однако, учитывая, что эти исследования не были рандомизированными и слепыми, они соответствуют низкому классу достоверности IV, что требует дальнейших исследований.

Комитет по стандартам качества Американской академии неврологии в своих рекомендациях отмечает, что имеется недостаточно доказательств для того, чтобы подтвердить или отвергнуть использование коэнзима Q10, прамипексолола, ропинирола, разагилина, амантадина, селегилина, а также леводопы в качестве нейропротективного средства [7].

На сегодняшний день не существует лекарственных препаратов, которые останавливают нейродегенеративный процесс, и терапия БП носит симптоматический или заместительный характер. Симптоматическая терапия направлена на восполнение дефицита дофамина, восстановление стимуляции дофаминовых рецепторов и связанных с этим нарушений работы синапса, а также снижение избыточной активности холинергической и глутаматергической систем.

В дофаминовом синапсе при БП происходит ряд реакций, коррекция нарушений которых и составляет основу симптоматической терапии:

1. Нарушение синтеза дофамина (ключевой элемент патогенеза болезни, и заместительная дофаминергическая терапия наиболее эффективна): применяются препараты леводопы. Так как дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер, используется его предшественник – дезоксифенилаланин (ДОФА), левовращающий изомер (Л-ДОФА) которого гораздо более активен. Л-ДОФА проникает через гематоэнцефалический барьер, превращается в дофамин и восполняет дефицит дофамина в мозге.

2. Уменьшение выхода дофамина в синаптическую щель и взаимодействие с дофаминовыми рецепторами: применяются агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) (прямая стимуляция рецепторов дофамина).

3. Разрушение дофамина в синаптической щели с помощью фермента моноаминоксидазы типа В (МАО-В): применяются ингибиторы МАО-В (уменьшают распад дофамина в синапсах с увеличением обратного захвата дофамина нейроном).

4. Разрушение леводопы до прохождения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с помощью фермента катехол-о-метилтрансферазы (КОМТ): применяются ингибиторы КОМТ (препятствуют метилированию леводопы в желудочно-кишечном тракте и кровеносном русле, сохраняя её высокую концентрацию до переноса в головной мозг,

применяются только совместно с леводопосодержащими препаратами).

5. Преждевременное превращение (декарбоксилирование) леводопы в дофамин на этапе до прохождения ГЭБ периферической декарбоксилазой (что делает невозможным попадание дофамина в мозг и приводит к ряду нежелательных явлений на периферии): применяются ингибиторы периферического декарбоксилирования только совместно с содержащими леводопу препаратами.

6. Препараты, подавляющие избыточную холинергическую активность: применяются холинолитики (препараты, блокирующие ацетилхолин). Нейромедиатор ацетилхолин является антагонистом дофамина (блокирует его выделение, а также оказывает эффекты, противоположные действиям дофамина).

7. Препараты, снижающие активность глутаматергической системы, – амантадины. Они стимулируют синтез дофамина с его выделением в синаптическую щель и угнетают обратный захват, а также обладают центральным холинолитическим действием.

В настоящее время не существует единой схемы лечения БП.

В европейских странах большинство клиницистов ориентируются на рекомендации по фармакологическому лечению БП, разработанные Европейской федерацией неврологических обществ (EFNS) и Европейской секцией Общества двигательных расстройств (MDS-ES) 2013 года [8].

Рекомендации охватывают ключевые моменты в лечении БП: лечение ранее не леченной БП, лечение БП без двигательных осложнений, лечение двигательных осложнений БП и лечение не двигательных осложнений БП (табл. 1–3).

Рекомендации основаны на принципах доказательной медицины, в основе которой лежит проверка эффективности и безопасности лечебных методов в клинических исследованиях. Общепринятой является рейтинговая система оценки, уровни доказательности результатов научных исследований обозначаются римскими цифрами (I–IV), уровни доказательности принятых рекомендаций буквами латинского алфавита (A, B, C, D). По мере увеличения значений уровень доказательности снижается.

Стратегия терапии во многом зависит от особенностей пациента (возраст), стадии болезни, преобладающих симптомов, ожидаемых эффектов, сопутствующих заболеваний и характеристик препарата (эффективность, удобство применения, нежелательные эффекты, противопоказания при наличии сопутствующих заболеваний, ценовая политика).

Учитывая то, что ингибиторы декарбоксилазы и ингибиторы КОМТ не применяются без леводопы, фармакологическая терапия базируется на 5 основных группах препаратов: препараты леводопы, АДР, ингибиторы МАО-Б, а также холинолитики и амантадины.

Принципиальное значение при выборе группы препаратов имеет двигательный дефицит и возраст больного. Любое средство из лекарственных групп, рекомендованных для пациентов с БП данного возраста и тяжести болезни, может быть выбрано для начала лечения. Терапию необходимо начинать, когда болезнь затрудняет ежедневную активность и/или ограничивает трудовую деятельность пациента. Начинают лечение с подбора одного препарата с титрацией дозы до оптимально эффективной. Впослед-

ствии переходят на комбинированную терапию по мере прогрессирования болезни и недостаточной эффективности монотерапии [9].

Через несколько лет у подавляющего большинства пациентов развиваются двигательные осложнения БП: колебания эффекта (моторные флуктуации) и избыточные движения (дискинезии). Это преимущественно связано с неуклонной дегенерацией nigrostriальных нейронов и побочными эффектами дофаминергической терапии.

С каждым годом приёма леводопы распространённость моторных флуктуаций увеличивается в среднем на 10 % (О. С. Левин, 2006; F Stocchi et al., 2010).

Исследования по разработке новых подходов к лечению и новых лекарственных препаратов не прекращаются и в настоящее время.

Активно исследуются различные формы леводопы. Разработана новая ингаляционная форма леводопы-карбидопы CVT-301 для немедленного купирования симптомов «выключения» [10], которая отличается хорошей переносимостью и отсутствием негативных эффектов со стороны кардиоваскулярной и дыхательной систем.

Закончена 2а стадия клинического исследования ND0612, в котором использовалось непрерывное 8-часовое подкожное введение леводопы-карбидопы через помпу [11]. Подкожное введение леводопы-карбидопы обеспечивает более постоянную концентрацию препарата и приводит к снижению выраженности лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций, а также значительно улучшает качество сна пациентов.

Закончилось исследование препарата IPX066 (леводопа-карбидопа постепенного высвобождения) у пациентов с развёрнутыми стадиями БП, имеющими выраженные лекарственные дискинезии [12]. Препарат улучшает двигательную активность, уменьшает время «выключения» при отсутствии нарастания дискинезий.

Продолжаются исследования по применению интестинального геля леводопы-карбидопы при БП, а также коррекции основных причин прерывания подобного лечения (проблемы по уходу за помпой или постоянная зависимость от других людей; незначительный эффект или его непостоянство; нежелательные эффекты; развитие деменции или поведенческих расстройств) [13].

Применение технологии мини-помпы при введении апоморфина позволяет эффективно уменьшить частоту и продолжительность периодов «выключения». Непрерывная инфузия позволяет пациентам с БП оставаться в состоянии «включения» и поддерживать функциональную независимость [14, 15].

Разработана сублингвальная форма с апоморфом (APL-130277) в виде растворимой плёнки-полоски [16]. APL-130277 удобен в использовании, его возможно повторно применять при эпизодах внезапного «выключения». Отмечается, что концентрация апоморфина в крови сопоставима при сублингвальной и подкожной формах введения, но продолжительность действия сублингвальной формы больше, а количество побочных эффектов меньше.

Очень перспективным является исследование эффективности агонистов серотониновых рецепторов как новое направление медикаментозной коррекции леводопа-индуцированных дискинезий. Применение агонистов 5-HT_{1A}- и 5-HT_{1B}-рецепторов в эксперименте на животных приводит к значительному снижению леводопа-индуцированных

Таблица 1. Практические рекомендации по лечению ранней стадии ранее не леченной БП (EFNS2013)

Выбор препарата зависит от его влияния на улучшение двигательных расстройств (лучше с леводопой) с учётом риска развития двигательных осложнений (чаще встречаются у молодых пациентов, отдаляются приёмом АДР) и психоневрологических осложнений (более распространены у пожилых пациентов и больных с когнитивным снижением, чаще возникают при приёме АДР)	
Возможны следующие варианты лечения:	
– ингибитор МАО-В (селегилин, разагилин) (уровень А) – оральный или трансдермальный агонист дофамина;	
– АДР (прамипексол, пирибедил, ропинирол и ротигодин) (уровень А). Начальное лечение с АДР может быть рекомендовано для молодых пациентов (уровень D). Производные спорыньи не рекомендуются использовать в качестве первой линии терапии из-за риска фиброзных реакций;	
– леводопа является наиболее эффективным симптоматическим препаратом (уровень А). Препараты с контролируемым высвобождением или добавление энтакапона не эффективны для задержки двигательных осложнений (уровень А);	
– амантадины или антихолинергические препараты (уровень В).	

Таблица 2. Практические рекомендации по коррекции первоначальной терапии у больных без двигательных осложнений (EFNS2013)

Пациенты не принимают дофаминергические препараты.
Если пациент принимает ингибитор МАО-В, антихолинергетик, амантадин или их комбинации, в дальнейшем, возможно, придётся добавить леводопу или АДР (уровень D).
Пациенты принимают дофаминергические препараты.
При приёме АДР: увеличение дозы (уровень D); переключение между препаратами АДР (уровень C); добавление леводопы (уровень D).
При приёме леводопы: увеличение дозы (уровень D); добавление препарата АДР (уровень D); добавление препарата ингибитора COMT (уровень D).
Пациенты с выраженным тремором.
Если значительный тремор сохраняется: антихолинергические препараты (уровень D); клозапин (уровень В); бета-блокаторы (пропранолол); глубокая стимуляция мозга.

дискинезий. Закончилось двойное слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое исследование элтопризина, агониста 5-HT_{1A/B}-рецепторов, у пациентов с БП [17]. Получены достоверные результаты большего влияния элтопризина на дискинезию пика дозы по сравнению с группой плацебо.

Закончились два крупных многонациональных, многоцентровых, двойных слепых, плацебо контролируемых в параллельных группах исследования (BIPARK I и II) эффективности нового ингибитора КОМТ опикапона (в дозе 25 мг, 50 мг и плацебо) у пациентов, получающих леводопу, с двигательными осложнениями при БП [18]. Результаты: опикапон в дозе 50 мг 1 раз в сутки значительно уменьшает двигательные осложнения у пациентов с БП.

На экспериментальной модели паркинсонизма у обезьян установлена способность нейротрофического фактора РYM50028, форма для орального приёма, модифицировать течение паркинсонизма, а также улучшать ответ на приём препаратов леводопы [19].

Открыто новое соединение – 3,5-дифенилпиразол (anle138b), выборочно ингибирующее агрегацию α-синуклина [20]. В исследовании у мышей с трансгенной моделью паркинсонизма это соединение уменьшало выраженность двигательных расстройств и отдаляло время их появления, что перспективно для разработки универсальных методов патогенетической терапии нейродегенеративных заболеваний, связанных с патологическим накоплением в нейронах конформационно изменённых белков.

Исследование влияния коротких интерферирующих РНК (siRNA), стереотаксически доставляемых в стриатум в составе углеродных нанотрубок, на модели паркинсонизма у крыс показало значительный терапевтический эффект

Таблица 3. Практические рекомендации по лечению двигательных осложнений при БП (EFNS2013)

Двигательные флюктуации
Феномен изнашивания (акинезия конца дозы, предсказуемый феномен включения-выключения): – коррекция дозы леводопы: регулировка частоты дозирования может уменьшить феномен изнашивания (уровень D); – добавление COMT или MAO-B ингибиторов: нет никаких рекомендаций, какой препарат следует назначить первым – обычно время выключения уменьшается на 1–1,5 ч/сут. Единственное прямое сравнение (уровень А) показало, что нет никакой разницы между энтакалоном и разагилином. Толкапон, хотя и более эффективен, чем энтакапон, является гепатотоксичным и рекомендуется, только если другие препараты не эффективны; – добавление АДР. К терапии первой линии относятся препараты – не производные спорыньи. АДР уменьшают время выключения. Не один препарат не доказал превосходства, может быть эффективна замена одного АДР на другой (уровень В/С); – препараты леводопы CR: могут уменьшить феномен изнашивания (уровень С) и ночную акинезию (уровень D); – дополнительный приём амантадинов или антихолинергических средств (у более молодых пациентов) может улучшить симптомы (уровень D).
Тяжёлые двигательные флюктуации
– подкожное введение апоморфина в виде инъектора (уровень А) или помпы (уровень С); – энтеральное введение леводопы/карбидопы в виде энтерального геля через гастростому (уровень С).
Непредсказуемые периоды (включения-выключения)
– эффективна глубокая стимуляция гипоталамического ядра (уровень А); – должна быть эффективна стратегия, описанная для коррекции дискинезии и феномена изнашивания (уровень D); – при задержке периода включения эффективны дисперсные формы леводопы и подкожное введение апоморфина (уровень С); – приём леводопы натошак – за 1 час до или после еды (уровень D).
Дискинезии
– снижение дозы леводопы при риске увеличения периодов выключения, которые могут быть компенсированы за счёт увеличения количества доз или добавления АДР (уровень С); – отмена или уменьшение дозы препаратов ингибиторов MAO-B или КОМТ (уровень D) при риске увеличения периодов выключения; – добавление препаратов амантадина (уровень А) (200–400 мг/сут); – добавление атипичных антипсихотических препаратов клозапина (уровень С) или кветиапина (уровень С). Приём клозапина связан с потенциально серьёзными неблагоприятными явлениями (агранулоцитоз, миокардит) (уровень D); – непрерывное подкожное введение апоморфина позволяет снизить дозу леводопы (уровень С); – энтеральное введение леводопы (уровень С).

против антиапоптозного гена *BCL2* [21]. Результаты демонстрируют возможности нового поколения препаратов в лечении неврологических заболеваний с помощью точечного «выключения» генов-мишеней посредством siRNA.

При рациональном использовании существующая симптоматическая терапия может в достаточной мере компенсировать физическую активность и качество жизни пациентов с БП, а также приблизить их продолжительность жизни к средней в популяции.

Как правило, большинство удачных экспериментальных работ по лечению БП в настоящее время преимущественно основываются на оптимизации приёма и способа доставки существующего для симптоматического лечения препарата. Поиск революционно новых лекарственных молекул, способных останавливать или хотя бы задерживать прогрессирование БП, к сожалению, пока не принёс результата и является важнейшей текущей задачей неврологии.

Выводы

1. Существующие в настоящее время лечебные тактики в фармакологической терапии БП, несмотря на то, что являются достаточно успешными в нивелировании проявлений заболевания, не останавливают болезни и являются, по сути, симптоматическим лечением.

2. Все успешные клинические разработки – это появление новых лекарственных препаратов, относящихся к группам симптоматической терапии БП с лучшим профилем

биодоступности и переносимости, или же это оптимизация режима дозирования и/или способа доставки существующих для симптоматической терапии средств.

3. Средств для патогенетической терапии БП, которые имеют убедительную доказательную базу, в настоящее время нет. Проводится ряд клинических исследований веществ, которые, возможно, воздействуя на патогенетические механизмы развития БП, помогут в дальнейшем если не остановить, то хотя бы замедлить течение заболевания.

4. Поиск веществ, оказывающих нейропротекторное влияние и замедляющих прогрессирование болезни, является важнейшей задачей современной неврологии.

Список литературы

- [1] Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence / K. Wirdefeldt, H.O. Adami, P. Cole et al. // Eur. J. Epidemiol. – 2011. – Vol. 26(Suppl. 1). – S1–58.
- [2] Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline / C.W. Shults, D. Oakes, K. Kieburtz et al. // Arch. Neurol. – 2002. – Vol. 59. – P. 1541–1550.
- [3] Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 2498–2508.
- [4] Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression // JAMA. – 2002. – Vol. 287. – P. 1653–1661.
- [5] Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayedstart study of rasagiline in early Parkinson disease // Arch. Neurol. – 2004. – Vol. 61. – P. 561–566.
- [6] Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease / R.J. Uitti, A.H. Rajput, J.E. Ahlskog et al. // Neurology. – 1996. – Vol. 46. – P. 1551–1556.
- [7] Practice parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson's disease report of the quality standard subcommittee of the American academy of neurology / O. Suchowersky, G. Gronseth, J. Perlmutter et al. // Международный неврологический журнал. – 2010. – №6(36). – С. 63–71.
- [8] Ferreira JJ, Katzenschlager R et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease // Eur J Neurol. – 2013. – Vol. 20(1). – P. 5–15.
- [9] Евтушенко С.К. Современные вопросы диагностики и фармакотерапии болезни Паркинсона и ее фенотипов (лекция) [Электронный ресурс] / С.К. Евтушенко // Международный неврологический журнал. – 2015. – №8. – С. 60–72. – Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2015_8_10.
- [10] A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fluctuations in Parkinson's disease / P.A. LeWitt, R.A. Hauser, D.G. Grosset et al. // Mov Disord. – 2016. – Vol. 31(9). – P. 1356–65.
- [11] Presentation: O2114 -Pharmacokinetic profile of ND0612 (levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion) in Parkinson's Disease (PD) patients with motor fluctuations: results of a Phase IIa dose finding study / N. Giladi, Y. Caraco, T. Gurevich et al. // Eur J Neurol. – 2015. – 22(Suppl 1). – P. 66.
- [12] Conversion to IPX066 from standard levodopa formulations in advanced Parkinson's disease: experience in clinical trials / P.A. Nausieda, A. Hsu, L. Elmer et al. // J Parkinsons Dis. – 2015. – Vol. 5. – P. 837–845.
- [13] Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience / M. Zibetti, A. Merola, C.A. Artusi et al. // Eur J Neurol. – 2014. – Vol. 21(2). – P. 312–8.
- [14] Effective Delivery of Apomorphine in the Management of Parkinson Disease: Practical Considerations for Clinicians and Parkinson Nurses / R. Bhidayasiri, K.R. Chaudhuri, P. LeWitt et al. // Clinical Neuropharmacol. – 2015. – Vol. 38. – P. 89–103.
- [15] Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease—Clinical practice recommendations / C. Trenkwalder, K.R. Chaudhuri, P.J. García Ruiz, et al. // Parkinsonism Relat Disord. – 2015. – Vol. 21(9). – P. 1023–30.
- [16] Sublingual apomorphine (APL-130277) for the acute conversion of OFF to ON in Parkinson's disease / R.A. Hauser, C.W. Olanow, B. Dzyngel et al. // Mov Disord. – 2016. – Vol. 31(9). – P. 1366–72.
- [17] Eltoprazine counteracts L-DOPA-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a dose-finding study / P. Svenningsson, C. Rosenblad et al. // Brain. – 2015. – Vol. 138(Pt 4). – P. 963–73.
- [18] Onset and stabilization of opicapone treatment effects in fluctuating Parkinson's disease patients: Exploratory by-week efficacy analysis of pooled phase III studies [abstract] / A. Lees, J. Ferreira, H. Reichmann et al. // Mov Disord. – 2016. – Vol. 31(Suppl 2).

- [19] The time-course of disease modifying effects of the neurotrophic factor inducer, PYM50028, in the MPTP-mouse model of Parkinson's disease / T.H. Johnston, J.B. Koprich, M.G. Reyes et al. // *Movement Disorders*. – 2013. – Vol. 28(Suppl 1). – P. 1007.
- [20] The oligomer modulator anle138b inhibits disease progression in a Parkinson mouse model even with treatment started after disease / J. Levin, F. Schmidt, C. Boehm et al. // *Acta Neuropathol.* – 2014. – Vol. 127(5). – P. 779–780.
- [21] A rapid, targeted, neuron-selective, in vivo knockdown following a single intracerebroventricular injection of a novel chemically modified siRNA in the adult rat Brain / H. Nakajima et al. // *J Biotechnol.* – 2011. – Vol. 157(2). – P. 326–333.
- [17] Svenningsson, P., Rosenblad, C., Af Edholm Arvidsson, K., Wictorin, K., Keywood, C., Shankar, B., et al. (2015) Eltopazine counteracts L-DOPA-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a dose-finding study. *Brain*, 138(4), 963–73. doi: 10.1093/brain/awu409.
- [18] Lees, A., Ferreira, J., Reichmann, H., Tolosa, E., Santos, A., Oliveira, C., et al. (2016) Onset and stabilization of opicapone treatment effects in fluctuating Parkinson's disease patients: Exploratory by-week efficacy analysis of pooled phase III studies [abstract]. *Mov Disord.*, 31(2).
- [19] Johnston, T. H., Koprich, J. B., Reyes, M. G., Meyers, N. L., Ward, C. L., Hickling, R. I., et al. (2013) The time-course of disease modifying effects of the neurotrophic factor inducer, PYM50028, in the MPTP-mouse model of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(1), 1007.
- [20] Levin, J., Schmidt, F., Boehm, C., Prix, C., Bötzel, K., Ryazanov, S. et al. (2014) The oligomer modulator anle138b inhibits disease progression in a Parkinson mouse model even with treatment started after disease onset. *Acta Neuropathol.*, 127(5), 779–780. doi: 10.1007/s00401-014-1265-3.
- [21] Nakajima, H., Kubo, T., Semi, Y., Itakura, M., Kuwamura, M., Izawa, T., et al. (2012) A rapid, targeted, neuron-selective, in vivo knockdown following a single intracerebroventricular injection of a novel chemically modified siRNA in the adult rat brain. *J Biotechnol.*, 157(2), 326–33. doi: 10.1016/j.jbiotec.2011.10.003.

References

- [1] Wirdefeldt, K., Adami, H. O., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J. (2011) Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur. J. Epidemiol.*, 26(Suppl. 1), 1–58. doi: 10.1007/s10654-011-9581-6.
- [2] Shults, C. W., Oakes, D., Kieburtz, K., Beal, M. F., Haas, R., Plumb, S., et al. (2002) Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol.*, 59(10), 1541–50. doi: 10.1001/archneur.59.10.1541.
- [3] Fahn, S., Oakes, D., Shoulson, I., Kieburtz, K., Rudolph, A., Lang, A., et al. (2004) Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.*, 351(24), 2498–508. doi: 10.1056/NEJMoa033447.
- [4] (2002) Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA*, 287, 1653–1661. doi: 10.1001/jama.287.13.1653.
- [5] (2004) Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 61, 561–566. doi: 10.1001/archneur.61.4.561.
- [6] Uitti, R. J., Rajput, A. H., Ahlskog, J. E., Offord, K. P., Schroeder, D. R., Ho, M. M., et al. (1996) Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology*, 46(6), 1551–6.
- [7] Suchowersky, O., Gronseth, G., Perlmutter, J., Reich, S., Sesiewicz, T., Weiner, W. J. (2006) Practice Parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskij zhurnal*, 66(7), 976–82. doi: 10.1212/01.wnl.0000206363.57955.1b. [in Ukrainian].
- [8] Ferreira, J. J., Katzenschlager, R., Bloem, B. R., Bonuccelli, U., Burn, D., Deuschl, G., et al. (2013) Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.*, 20(1), 5–15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
- [9] Yevtushenko, S. K. (2015) Sovremennyye voprosy diagnostiki i farmakoterapii bolezni Parkinsona i yeye fenokopij (lekciya) [Current issues of diagnostics and pharmacotherapy of Parkinson's disease and its phenocopies (lecture)]. *Mizhnarodnyi nevrologichnyi zhurnal*, 8, 60–72. Retrieved from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2015_8_10.
- [10] LeWitt, P. A., Hauser, R. A., Grosset, D. G., Stocchi, F., Saint-Hilaire, M. H., Ellenbogen, A., et al. (2016) A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 31(9), 1356–65. doi: 10.1002/mds.26611.
- [11] Giladi, N., Caraco, Y., Gurevich, T. et al. (2015) Presentation: O2114 – Pharmacokinetic profile of ND0612 (levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion) in Parkinson's Disease (PD) patients with motor fluctuations: results of a Phase IIa dose finding study. *Eur J Neurol.*, 22(1), 66.
- [12] Nausieda, P. A., Hsu, A., Elmer, L., Gil, R. A., Spiegel, J., Singer, C., et al. (2015) Conversion to IPX066 from Standard Levodopa Formulations in Advanced Parkinson's Disease: Experience in Clinical Trials. *J Parkinsons Dis.*, 5(4), 837–45. doi: 10.3233/JPD-150622.
- [13] Zibetti, M., Merola, A., Artusi, C. A., Rizzi, L., Angrisano, S., Reggio, D., et al. (2014) Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur J Neurol.*, 21(2), 312–8. doi: 10.1111/ene.12309.
- [14] Bhidayasiri, R., Chaudhuri, K. R., LeWitt, P., Martin, A., Boonpang, K., & van Laar, T. (2015) Effective delivery of apomorphine in the management of Parkinson disease: practical considerations for clinicians and Parkinson nurses. *Clin Neuropharmacol*, 38(3), 89–103. doi: 10.1097/WNF.0000000000000082.
- [15] Trenkwalder, C., Chaudhuri, K. R., Garcia Ruiz, P. J., LeWitt, P., Katzenschlager, R., Sixel-Döring, F., et al. (2011) Expert Consensus Group for Use of Apomorphine in Parkinson's Disease – Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord*, 21(9), 1023–30. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.06.012.
- [16] Hauser, R. A., Olanow, C. W., Dzyngel, B., Bilbault, T., Shill, H., Isaacson, S., et al. (2016) Sublingual apomorphine (APL-130277) for the acute conversion of OFF to ON in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 31(9), 1366–72. doi: 10.1002/mds.26697.

Сведения об авторах:

Куцак А. В., канд. мед. наук, доцент каф. нервных болезней, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Бучакчийская Н. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. нервных болезней, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Відомості про авторів:

Куцак А. В., канд. мед. наук, доцент каф. нервових хвороб, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Бучакчийська Н. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. нервових хвороб, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Information about authors:

Kutsak A. V., PhD, Associate Professor, Department of nervous diseases, State establishment: "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health Protection in Ukraine".

Buchakchyiska N. M., MD, PhD, DSci., Professor, Head of Department of nervous diseases, State establishment: "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health Protection in Ukraine".

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Поступило в редакцию/ Received: 12.12.2016

После доработки / Revised: 26.12.2016

Принято в печать / Accepted: 10.01.2017

Synthesis and physical-chemical properties of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines and 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines

Yu. S. Hulina, A. G. Kaplaushenko

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words:

1,2,4-triazole, 1*H*-tetrazole, synthesis, physical-chemical properties.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (1), 100–104

DOI:

10.14739/2310-1210.2017.1.91726

E-mail:

yuliiia_hulina@ukr.net

Over the past decade the number of publications, that contain different aspects of chemistry and use of triazoles and tetrazoles have been doubled and continues to grow. Publications of recent years show that heterocycles with 1,2,3,4-tetrazoles and 1,2,4-triazoles are biologically active compounds with a broad spectrum of action. This fact indicates the interest to these compounds as potential objects of modern pharmaceutical market, namely to those compounds which contain both heterocycles.

Purpose – synthesis and establishment of physical-chemical properties of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines and 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines.

Materials and methods. The melting point has been determined by capillary method. The elemental composition of compounds has been set with the help of elemental analyzer Elementar Vario L cube (CHNS). ¹H NMR spectra of obtained compounds has been set with the help of Varian Mercury VX-200, solvent – DMSO-d₆, internal standart – Tetramethylsilane. Chromatography-mass spectrometry studies have been conducted on gas-liquid chromatograph Agilent 1260 Infinity HPLC equipped with a mass spectrometer Agilent 6120.

5-(1*H*-Tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-thioles were used as starting materials for 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines. Synthesis of the compounds was carried out in a medium of propyl alcohol in the presence of 5-amino-2-chloropyridine. 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines were obtained reacting 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines with the appropriate aldehydes (acetaldehyde, m-anisaldehyde, 2-hydroxybenzaldehyde, 3-fluorobenzaldehyde, 4-fluorobenzaldehyde, 4-diethylaminobenzaldehyde, hydroxynaphthalene) in the acetic acid medium.

Results. 11 New compounds, which have not been described previously, were obtained during the synthetic studies. The computer prediction was performed using PASS online service, it was found that the synthesized 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines and 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines are low-toxic compounds and exhibit a wide range of biological actions, which corresponds to literature data.

Conclusions. The results of our work have confirmed the structure of the synthesized compounds, which indicates the possibility of their further use in biological studies.

Ключові слова:

1,2,4-тріазол, 1*H*-тетразол, синтез, фізико-хімічні властивості.

Запорізький медичний журнал.

– 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 100–104

Синтез і фізико-хімічні властивості 6-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)піридин-3-амінів та 6-((5-(1*H*-тетразоло-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)піридин-3-іл)-(алк,ар,гетер)ілметанімінів

Ю. С. Гуліна, А. Г. Каплаушенко

За останні десять років кількість публікацій, що містять різні аспекти хімії та використання тріазолів і тетразолів, подвоїлась і продовжує збільшуватись. Публікації свідчать, що гетероцикли з ядрами 1,2,3,4-тетразолу та 1,2,4-тріазолу доволі добре зарекомендували себе як біологічно активні сполуки з широким спектром дії. Цей факт вказує на інтерес до сполук, що містять обидва гетероцикли, як до потенційних об'єктів сучасного фармацевтичного ринку.

Мета роботи – цілеспрямований синтез і встановлення фізико-хімічних властивостей 6-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)піридин-3-амінів та 6-((5-(1*H*-тетразоло-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)піридин-3-іл)-(алк,ар,гетер)ілметанімінів.

Матеріали та методи. Температуру плавлення визначили капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний склад сполук встановили на елементному аналізаторі Elementar Vario EL cube (CHNS). ¹H ЯМР-спектри сполук записали за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120.

Для отримання 6-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)піридин-3-амінів як вихідні речовини використали 5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіолі. Синтез сполук здійснений в середовищі пропілового спирту у присутності 5-аміно-2-хлорпіридину. 6-((5-(1*H*-тетразоло-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)піридин-3-іл)-(алк,ар,гетер)ілметаніміні отримані взаємодією 6-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)піридин-3-амінів із відповідними альдегідами (ацетальдегідом, м-анісовим альдегідом, 2-карбоксибензальдегідом, 3-фторбензальдегідом, 4-фторбензальдегідом, діетиламінобензальдегідом, гідроксинафталіном) у середовищі ацетатної кислоти.

Результати. Під час синтетичних досліджень отримано 11 нових сполук, що не описані раніше. Під час комп'ютерного прогнозування, котре виконували за допомогою онлайн-сервісу PASS, вдалось встановити, що синтезовані 6-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)піридин-3-аміни та 6-((5-(1*H*-тетразоло-1-іл)метил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)піридин-3-іл)-(алк,ар,гетер)ілметаниміни належать до малотоксичних сполук і проявляють широкий спектр біологічної дії, що, своєю чергою, відповідає науковим літературним даним.

Висновки. Результати роботи підтверджують структуру синтезованих сполук, що свідчить про можливість надалі застосовувати їх у біологічних дослідженнях.

Синтез и физико-химические свойства 6-(5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)пиридин-3-аминов и 6-((5-(1*H*-тетразоло-1-ил)метил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)пиридин-3-ил)-(алк,ар,гетер)илметаниминов

Ю. С. Гулина, А. Г. Каплаушенко

За последние десять лет количество публикаций, содержащих различные аспекты химии и использования триазолов и тетразолов, удвоилось и продолжает увеличиваться. Публикации показывают, что гетероциклы с ядрами 1,2,4-триазола и 1,2,3,4-тетразола достаточно хорошо зарекомендовали себя как биологически активные соединения с широким спектром действия. Этот факт свидетельствует об интересе к соединениям, которые содержат оба гетероцикла, как к потенциальным объектам современного фармацевтического рынка.

Цель работы – направленный синтез и установление физико-химических свойств 6-(5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)пиридин-3-аминов и 6-((5-(1*H*-тетразоло-1-ил)метил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)пиридин-3-ил)-(алк,ар,-гетер)илметаниминов.

Материалы и методы. Температуру плавления определили капиллярным способом на приборе ПТП (М). Элементный состав соединений установили на элементном анализаторе Elementar Vario EL cube (CHNS). ¹H ЯМР-спектры соединений записали с помощью спектрометра Varian Mercury VX-200. Хромато-масс-спектральные исследования провели на газожидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity HPLC с оборудованным масс-спектрометром Agilent 6120. Для получения 6-(5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)пиридин-3-аминов в качестве исходных веществ использовали 5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-тиолы. Синтез соединений проводили в среде пропилового спирта в присутствии 5-амино-2-хлорпиридина.

6-((5-(1*H*-тетразоло-1-ил)метил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)пиридин-3-ил)-(алк,ар,гетер)илметанимины получены взаимодействием 6-(5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)пиридин-3-аминов с соответствующими альдегидами (ацетальдегидом, м-анисовым альдегидом, 2-карбоксибензальдегидом, 3-фторбензальдегидом, 4-фторбензальдегидом, диэтиламинобензальдегидом, гидроксинафталином) в среде ацетатной кислоты.

Результаты. Во время синтетических исследований получено 11 новых соединений, которые не описаны ранее. В ходе компьютерного прогнозирования, которое выполняли с помощью онлайн-сервиса PASS, удалось установить, что синтезированные 6-(5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)пиридин-3-аміни та 6-((5-(1*H*-тетразоло-1-іл)метил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)піридин-3-іл)-(алк,ар,гетер)ілметаниміни относятся к малотоксичным соединениям и проявляют широкий спектр биологического действия, что, в свою очередь, соответствует научным литературным данным.

Выводы. Результаты работы подтверждают структуру синтезированных соединений, что свидетельствует о возможности в дальнейшем применять их в биологических исследованиях.

Ключевые слова:
1,2,4-триазол,
1*H*-тетразол,
синтез,
физико-химические
свойства.

**Запорожский
медицинский
журнал. – 2017. –
Т. 19, № 1(100). –
С. 100–104**

Introduction

Creating of new drugs is an important task of nowadays pharmacy and medicine. Foreign drugs are more expensive than domestic ones. That is why search of new domestic biologically active compounds is actual.

During the past decade the number of publications that contain different aspects of triazoles and tetrazoles have been doubled and continues to grow. Literature sources over the last few years [1–7] show that compounds containing 1,2,4-triazole and 1,2,3,4-tetrazole nucleus establish highly biological activity and broad spectrum of action. This fact indicates the interest for these compounds as potential objects of modern pharmaceutical market.

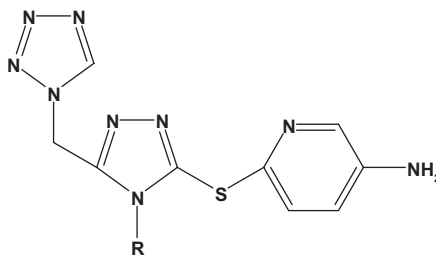
The purpose of the work

The synthesis of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines and 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimine and the determination of physical and chemical properties of synthesized compounds.

(alk,ar,heter)ylmethanimine and the determination of physical and chemical properties of synthesized compounds.

Materials and methods

Physical-chemical properties of the synthesized compounds have been investigated according to the methods described in the State Pharmacopeia of Ukraine [8,9]. The melting point has been determined by capillary method (2.2.14). The elemental composition of compounds has been set with the help of elemental analyzer Elementar Vario EL cube (CHNS) (standard – Sulfonamide). ¹H NMR spectra of obtained compounds has been set with the help of Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz), solvent – DMSO-d₆, internal standart – Tetramethylsilane (TMS). Chromatography-mass spectrometry studies have been conducted on gas-liquid chromatograph Agilent 1260 Infinity HPLC equipped with a mass spectrometer Agilent 6120 (in electrospray ionization (ESI)) [10,11].

Table 1. Physical-chemical properties of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines (3–4)

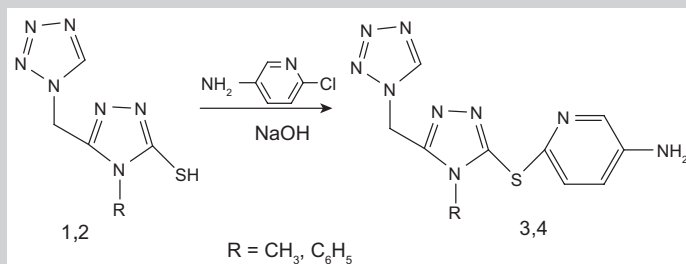
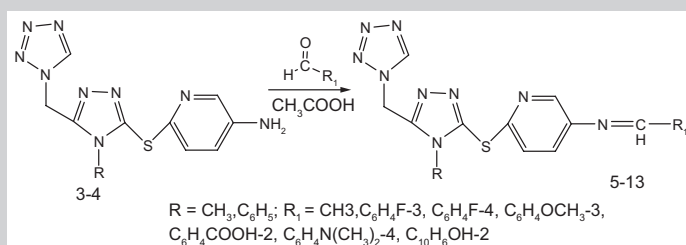
Compound	R	M_p , °C	Empirical formula	Yield, %
3	phenyl	>250	$C_{15}H_{13}N_9S$	72
4	methyl	>250	$C_{10}H_{11}N_9S$	95

Table 2. The results of elemental composition determination of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines (3, 4)

Compound	Found, %				Calculated, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3	51.29	3.75	35.85	9.11	51.27	3.73	35.88	9.12
4	41.54	3.82	43.60	11.04	41.51	3.83	43.57	11.08

Table 3. NMR spectra of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines (3, 4)

Compound	NMR (δ , ppm, TMS)
3	4.99 (2H, s, CH_2); 6.72 (2H, s, NH_2); 6.94–7.41 (3H, m, C_6H_5); 7.38–7.62 (4H, m, C_6H_4); 9.45 (1H, s, N_4CH)
4	3.43 (3H, s, CH_3); 4.89 (2H, s, CH_2); 6.72 (2H, s, NH_2); 7.05–7.51 (3H, m, C_6H_5); 9.45 (1H, s, N_4CH)

**Fig. 1.** Scheme of synthesis of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines.**Fig. 2.** Scheme of synthesis of 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk, ar, heter)ylmethanimines.

Results and Discussion

For the purpose of the work, namely to receive 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines (Compounds 3–4, Fig. 1) which are initial substances for the further research, the 5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-thioles (Compounds 1–2, Fig. 1) were used. The synthesis of compounds 3–4 was conducted in the propyl alcohol medium with 5-amino-2-chloropyridine. The compounds 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amine and 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amine were gotten with high yields of 95 % and 72 %.

Synthesized 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines (Compounds 3–4, Fig. 1) are yellow (3) and brown (4) amorphous substances, soluble in organic solvents and water. For the analysis compounds 3–4 were recrystallized from ethanol.

6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk, ar, heter)ylmethanimines (Compounds 5–13, Fig. 2) were gotten by the interaction of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines (Compounds 3–4) with the respective aldehydes (acetaldehyde, *m*-anisaldehyde, 2-hydroxybenzaldehyde, 3-fluorobenzaldehyde, 4-fluorobenzaldehyde, 4-diethylaminobenzaldehyde, hydroxynaphthalene) in the acetic acid medium (Fig. 2).

Synthesized 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk, ar, heter)ylmethanimines (Compounds 5–13, Fig. 2) are white (7, 9), yellow (6, 8, 11, 12, 13), orange (10) and brown (5) amorphous substances, soluble in water, soluble in organic solvents. For the analysis of purified compounds 5–13 were recrystallized from ethanol-water 2:1.

6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines. The mixture of 0.25 mol of 5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-thiole, 0.25 mol sodium hydroxide and 1.2 molar excess of 5-amino-2-chloropyridine, solvent – propanol, was boiled for 10 hours to neutral medium. The resulting substances are soluble in organic solvents and water. For the analysis compounds were recrystallized from ethanol.

6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk, ar, heter)ylmethanimines. The mixture of 0.01 mol of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amine and 0.01 mol of the respective aldehyde (acetaldehyde, *m*-anisaldehyde, 2-hydroxybenzaldehyde, 3-fluorobenzaldehyde, 4-fluorobenzaldehyde, 4-diethylaminobenzaldehyde, hydroxynaphthalene) in the acetic acid medium was left at room temperature for 6 hours, precipitates of compounds 5–13 were filtered, washed with ether and dried. The resulting substances are soluble in water and in organic solvents. For the analysis compounds were recrystallized from ethanol-water 2:1.

The structure of the synthesized 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines (Compounds 3–4) and 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk, ar, heter)ylmethanimines (Compounds 5–13) has been confirmed with the use of elemental analysis (Table 2, 5) and ¹H NMR spectroscopy (Table 3, 6). Identity of synthesized compounds has

been confirmed by chromatography-mass spectrometry on gas-liquid chromatograph Agilent 1260 Infinity HPLC equipped with a mass spectrometer Agilent 6120 (ionization in electrospray (ESI)).

Conclusions

1. The method of synthesis of 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amine and 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines (5–13) has been developed. It can be used for modeling chemical molecules of new biologically active compounds.

2. The structure of the synthesized compounds has been confirmed by comprehensive use of modern physical-chemical methods of analysis.

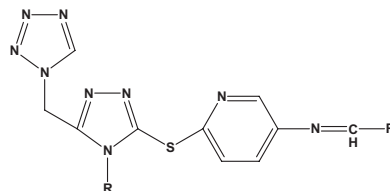
References

- [1] Shcherbak, M. O. (2015) *Doslidzhennia syntetychnykh, fizyko-khimichnykh i biolohichnykh vlastyvosei 4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrofenil)-1,2,4-triazol-3-tioniv ta yikh N- i S-zamishchenykh* (Dis...kand. farm. nauk). [Research synthetic, physical, chemical and biological properties of 4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones and their N- and S-substituted. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [2] Mohammad Asif. (2014) Biological Potentials of Substituted Tetrazole Compounds. *Pharmaceutical Methods*, 5(2), 39–46. doi: 10.5530/phm.2014.2.1.
- [3] Vojtekovich, S. V., Grigor'ev, Yu. V., Gaponik, P. N., & Ivashkevich, O. A. (2010). Sintez proizvodnykh tetrazol-1-iluksusnoj kisloty geterociklizatsiej α -aminokislot, trietilortoformata i azida natriya [Synthesis of tetrazole-1-yl acetic acid heterocyclization α -amino acid, triethyl orthoformate and sodium azide]. *Vestnik BGU*, 2, 11–14. [in Belarus].
- [4] Parchenko, V. V. (2012). Novi S-pokhidni 1,2,4-triazolu, yak potentsiini oryhnalni vitchyznani veterynarni likarski zasoby [New s-derivatives of 1,2,4-triazoles as potential original home of veterinary pharmaceuticals]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 42–48. [in Ukrainian].
- [5] Pruglo, Ye. S., Belay, I. M., Scherbina, R. O., Kaplaushenko, A. G., & Parchenko, V. V. (2011) Vyvchennia hipoholikemichnoi aktyvnosti pokhidnykh 1,2,4-triazolu pry eksperymentalni hiperlipidemii [Researching of hypoglycemic activity 1,2,4-triazol derivatives at experimental hyperlipidemia]. *J. Farmatsevtichnyi zhurnal*, 1, 74–78. [in Ukrainian].
- [6] Kaplaushenko, A. G. (2010) Vzaimozv'iazok mizh hostroiu toksychnosti i doslidzhenny vydamy farmakolohichnoi aktyvnosti 4-mono- i 4,5-dy-zamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tionu ta yikh S-pokhidnykh [Relationships between the acute toxicity and studied types of pharmacological activity parameters of the 4-mono- and 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thione and their thioderivatives were established]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 4, 80–82. [in Ukrainian].
- [7] Parchenko, V. V., Panasenko, A. I., & Knysh, E. G. (2007) Fizyko-khimichni vlastyvoosti ta hostra toksychnist' pokhidnykh 3-atsilalkilto-1,2,4-triazoliv [Physico-chemical properties and acute toxicity of 3-acylalkylthio-1,2,4-triazol derivatives]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 2(2), 41–43. [in Ukrainian].
- [8] Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». (2001) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkov: RIREG. [in Ukrainian].
- [9] Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». (2004) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 1 [The State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 1]*. Kharkov: RIREG. [in Ukrainian].
- [10] Sajdov, T. V., & Sverdlova, O. V. (1980) *Prakticheskoe rukovodstvo po molekulyarnoj spektroskopii [A Practical Guide to Molecular Spectroscopy]*. Saint Petersburg: Izd-vo SPU. [in Russian].
- [11] Kazicyna, L. A. (1979) *Primenenie UF-, IR-, YaMR- i MASS-spektroskopii v organicheskoy khimii [Application of UV, IR, NMR and mass spectroscopy in Organic Chemistry]*. Moscow: Izd-vo Mosk. un-ta. [in Russian].

Information about authors:

Hulina Yu. S.,
Aspirant of the Department of Physical and Colloidal chemistry,
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Table 4. Physical-chemical properties of 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines (5–13)



Compound	R	R ₁	M _p , °C	Empirical formula	Yield, %
5	methyl	CH ₃	168–170	C ₁₂ H ₁₃ N ₉ S	98
6	methyl	C ₆ H ₄ F-3	>250	C ₁₇ H ₁₄ FN ₉ S	95
7	methyl	C ₆ H ₄ F-4	98–100	C ₁₇ H ₁₄ FN ₉ S	97
8	methyl	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	75–77	C ₁₈ H ₁₇ N ₉ OS	61
9	methyl	C ₆ H ₄ COOH-2	182–184	C ₁₈ H ₁₅ N ₉ O ₂ S	60
10	methyl	C ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂ -4	125–127	C ₁₉ H ₂₀ N ₁₀ S	98
11	methyl	C ₁₀ H ₆ OH-2	187–189	C ₂₁ H ₁₇ N ₉ OS	44
12	phenyl	C ₆ H ₄ F-3	95–97	C ₂₂ H ₁₆ FN ₉ S	96
13	phenyl	C ₆ H ₄ COOH-2	162–164	C ₂₃ H ₁₇ N ₉ O ₂ S	97

Table 5. The results of elemental composition determination of 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines (5–13)

Compound	Found, %				Calculated, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
5	45.72	4.13	39.99	10.16	45.70	4.16	39.97	10.17
6	51.66	3.58	31.90	8.07	51.64	3.57	31.88	8.11
7	51.66	3.55	31.87	8.13	51.64	3.57	31.88	8.11
8	53.08	4.19	30.96	7.88	53.06	4.21	30.94	7.87
9	51.28	3.57	29.93	7.60	51.30	3.59	29.91	7.61
10	54.25	4.77	33.27	7.71	54.27	4.79	33.31	7.62
11	56.88	3.84	28.45	7.25	56.87	3.86	28.43	7.23
12	57.78	3.55	27.57	–	57.76	3.53	27.56	–
13	57.14	3.55	26.09	6.60	57.13	3.54	26.07	6.63

Table 6. NMR spectra of 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines (5–13)

Compound	PMP (δ, m. ч., TMC)
5	0.87 (3H, m, CH ₃); 3.56 (3H, s, CH ₃); 4.99 (2H, s, CH ₂); 5.39 (1H, t, (CH) _{py}); 6.53 (1H, m, NCH); 8.70 (1H, d, (NCH) _{py}); 9.48 (1H, s, N ₄ CH)
6	2.44–2.69 (2H, m, (CH) ₂ py); 3.43 (3H, s, CH ₃); 5.20 (2H, s, CH ₂); 5.49 (1H, t, (CH) _{py}); 6.85 (1H, m, NCH); 7.55–7.90 (4H, m, C ₆ H ₄); 8.90 (1H, d, (NCH) _{py}); 9.45 (1H, s, N ₄ CH)
7	2.80–3.20 (2H, m, (CH) ₂ py); 3.64 (3H, s, CH ₃); 4.88 (2H, s, CH ₂); 5.84 (1H, t, (CH) _{py}); 7.32–7.91 (4H, m, C ₆ H ₄); 8.11 (1H, m, NCH); 8.80 (1H, d, (NCH) _{py}); 9.86 (1H, s, N ₄ CH)
8	2.40–2.80 (2H, m, (CH) ₂ py); 3.50 (3H, s, CH ₃); 3.77 (3H, s, CH ₃); 5.30 (2H, s, CH ₂); 5.49 (1H, t, (CH) _{py}); 7.07–7.44 (4H, m, C ₆ H ₄); 8.22 (1H, m, NCH); 8.70 (1H, d, (NCH) _{py}); 9.95 (1H, s, N ₄ CH)
9	2.34–2.70 (2H, m, (CH) ₂ py); 3.53 (3H, s, CH ₃); 4.80 (2H, s, CH ₂); 5.49 (1H, t, (CH) _{py}); 7.71–8.32 (4H, m, C ₆ H ₄); 8.30 (1H, m, NCH); 8.90 (1H, d, (NCH) _{py}); 10.05 (1H, s, N ₄ CH); 13.45 (1H, s, COOH)
10	2.56–2.90 (2H, m, (CH) ₂ py); 3.02 (6H, s, (CH ₃) ₂); 3.80 (3H, s, CH ₃); 5.26 (2H, s, CH ₂); 5.80 (1H, t, (CH) _{py}); 6.82–7.52 (4H, m, C ₆ H ₄); 8.30 (1H, m, NCH); 8.96 (1H, d, (NCH) _{py}); 10.20 (1H, s, N ₄ CH)
11	2.44–2.80 (2H, m, (CH) ₂ py); 3.60 (3H, s, CH ₃); 4.50 (2H, s, CH ₂); 5.66 (1H, t, (CH) _{py}); 7.21–8.05 (6H, m, C ₁₀ H ₆); 8.25 (1H, m, NCH); 9.10 (1H, d, (NCH) _{py}); 9.80 (1H, s, N ₄ CH); 12.74 (1H, s, OH)
12	2.50–2.70 (2H, m, (CH) ₂ py); 5.26 (2H, s, CH ₂); 6.02 (1H, t, (CH) _{py}); 7.50–7.85 (5H, m, C ₆ H ₅); 8.10–8.80 (4H, m, C ₆ H ₄); 8.30 (1H, m, NCH); 9.10 (1H, d, (NCH) _{py}); 9.60 (1H, s, N ₄ CH)
13	2.50–2.75 (2H, m, (CH) ₂ py); 4.99 (2H, s, CH ₂); 5.49 (1H, t, (CH) _{py}); 7.38–7.62 (5H, m, C ₆ H ₅); 7.81–8.35 (4H, m, C ₆ H ₄); 8.40 (1H, m, NCH); 8.90 (1H, d, (NCH) _{py}); 9.50 (1H, s, N ₄ CH); 13.10 (1H, s, COOH)

Kaplaushenko A. G., Dr.hab., Head of the Department of Physical and Colloidal chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Гуліна Ю. С., здобувач каф. фізколоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. фізколоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Гулина Ю. С., соискатель каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 26.10.2016

Після доопрацювання / Revised: 02.11.2016

Прийнято до друку / Accepted: 15.12.2016

Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

D. M. Danilchenko, V. V. Parchenko

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The aim of this research was to investigate the antimicrobial activity of some new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol substituents and in some cases to trace the relationship between activity of compounds and their structure.

Materials and methods. Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives was studied by the method of serial dilutions. The primary antimicrobial activity screening tests of some 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives have been conducted on standard test cultures of both gram-positive and gram-negative bacteria that belong to clinically significant group of infectious agents with different morphological properties. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 were taken as the set of standard test strains.

Results and discussion. The most sensitive strain was a strain of *S. aureus* ATCC 25923. Extension of alkyl substituents by the Sulfur atom does not lead to gradual changes in activity but the introduction of pentyl radical increases the activity of a molecule in two times. The transition from the S-alkyl derivatives of 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol to 2-((5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)acetic acid esters doesn't lead to radical changes of antimicrobial activity and is not drawn. But the introduction of isopropyl and isobutyl radicals in the ester structure of these molecules leads to a sharp increase in activity towards *S. aureus* ATCC 25923.

Conclusions. We have explored antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl derivatives and 2-((5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)acetic acid esters. It was found that all ten compounds exhibit moderate activity. Some influence of studied substituents on the antimicrobial activity results was also found.

Key words:

1,2,4-triazole substituted, antimicrobial activity, "structure-action" correlation.

Zaporizhzhie medical journal
2017; 19 (1),
105-107

DOI:
10.14739/2310-1210.
2017.1.91735

E-mail:
danilchenko-dmitriy@
mail.ru

Протимікробна активність нових похідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Д. М. Данільченко, В. В. Парченко

Мета роботи – дослідити протимікробну активність ряду нових похідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів, у деяких випадках простежити взаємозв'язок між активністю сполук та їхньою будовою.

Матеріали та методи. Протимікробну активність нових похідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів вивчали за методом серійних розведень. З вихідної концентрації нових синтезованих сполук 1 мг/мл готували ряд двократних серійних розведень у бульйоні Мюллер-Хінтона в об'ємі 1 мл. Первинні скринінгові випробування протимікробної активності ряду похідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів проводили на еталонних тест-культурах як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. Як набір стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Результати. Здійснюючи порівняльний аналіз результатів наявності протимікробної дії нових алкілпохідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів і деяких естерів 2-((5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти, слід акцентувати увагу на тому, що яскравий прояв протимікробної активності у представлених десятих сполук щодо препарату порівняння не виявили. Найчутливішим виявився штам *S. aureus* ATCC 25923. Подовження алкільного замісника по атому Сульфору не призводить до зміни активності, однак уведення пентильного радикала підвищує активність молекули вдвічі. Перехід від S-алкілпохідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів до естерів 2-((5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти радикальних змін протимікробної активності за собою не тягне. Але введення до структури молекул відзначених естерів ізопропільного та ізобутильного радикалів призводить до різкого підвищення активності щодо *S. aureus* ATCC 25923.

Висновки. Уперше для нових алкілпохідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу та естерів 2-((5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти досліджено протимікробну активність. Встановили, що всі десять сполук проявляють помірну активність. Найбільш чутливим виявився штам *S. aureus* ATCC 25923 щодо 3-пентилтіо-5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазолу, ізопропіл 2-((5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату та ізобутил 2-((5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату. Також встановлені деякі закономірності впливу замісників на показники протимікробної активності.

Ключові слова:

заміщені
1,2,4-тріазолу,
антимікробна
активність,
взаємозв'язок
«будова-дія».

Запорізький
медичний
журнал. – 2017. –
Т. 19, № 1(100). –
С. 105-107

Противомикробная активность новых производных 5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов

Д. М. Данильченко, В. В. Парченко

Цель работы – исследовать противомикробную активность ряда новых производных 5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов, в некоторых случаях проследить взаимосвязь между активностью соединений и их строением.

Материалы и методы. Противомикробную активность новых производных 5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов изучали методом серийных разведений. Из исходной концентрации новых синтезированных соединений 1 мг/мл готовили ряд двукратных серийных разведений в бульоне Мюллер-Хинтона в объеме 1 мл. Первичные скрининговые тесты противомикробной активности ряда производных 5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов мы проводили на эталонных тест-культурах как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, принадлежащих к различным по морфологическим свойствам

Ключевые слова:

замещённые
1,2,4-триазола,
противомикробная
активность,
взаимосвязь
«строение-
действие».

клинически значимым группам возбудителей инфекционных заболеваний. В качестве набора стандартных тест-штаммов были взяты *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Результаты. Проводя сравнительный анализ результатов наличия противомикробного действия новых алкилпроизводных 5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов и некоторых эфиров 2-((5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты, следует акцентировать внимание на том, что ярких проявлений противомикробной активности среди представленных десяти соединений по отношению к препарату сравнения не выявлено. Наиболее чувствительным оказался штамм *S. aureus* ATCC 25923. Продление алкильного заместителя по атому серы не влечёт изменения активности, однако введение пентильного радикала повышает активность молекулы в два раза. Переход от S-алкилпроизводных 5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов к эфирам 2-((5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты радикальных изменений противомикробной активности за собой не влечёт. Но введение в структуру молекул указанных эфиров изопропильного и изобутильного радикалов приводит к резкому повышению активности по отношению к *S. aureus* ATCC 25923.

Выводы. Впервые для новых алкилпроизводных 5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиола и эфиров 2-((5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты исследована противомикробная активность. Установлено, что все десять соединений проявляют умеренную активность. Наиболее чувствительным штамм *S. aureus* ATCC 25923 оказался по отношению к 3-пентилтио-5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазолу, изопропил 2-((5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетату и изобутил 2-((5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетату. Также установлены некоторые закономерности влияния заместителей на показатели противомикробной активности.

Introduction

Successes of global synthetic organic chemistry which cover study areas of heterocyclic systems properties is the most clearly represented in the modern scientific community. Combining different “heterocycles-pharmacophores” together is the actual trend among scientists today. This combining in its turn can lead to a number of compounds with unique properties.

Also 1,2,4-triazole system deserves special attention, because in combination with various five-membered, six-membered heterocycles, aromatic, aliphatic substituents it forms series of various prospect compounds [1]. There is a whole “galaxy” of drugs the active ingredients of which are 1,2,4-triazole derivatives [2]. These drugs are used in the practice of domestic veterinary and medicine. In 2014 a new original drug “Tryfuzol” came to the veterinary market in Ukraine which in two years has become very popular among practicing veterinary specialists and took his place among modern immunomodulators for different groups of unproductive and productive animals [3]. Veterinary drug “Avesstym” also deserves attention. It is recommended by manufacturer “Brovafarma” to use for broiler chickens in the oral dosage forms.

Besides that, we have analyzed the literature and the large amount of information dedicated to the research of antimicrobial and antifungal activity of 1,2,4-triazole derivatives on different strains of bacteria and fungi should be noted [4]. Thus, the search for new promising molecules among

1,2,4-triazole substitutes which can be used as object to create potential antimicrobial or antifungal agents remains relevant, has theoretical and practical importance [5].

Based on the all above, the aim of our study was to investigate the antimicrobial activity of some new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol substituents and in some cases to trace the relationship between activity of compounds and their structure.

Research materials and methods

Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives was studied by the method of serial dilutions in accordance with appropriate guidelines [6]. From the initial concentration 1 mg/ml of newly synthesized compounds were prepared a series of double serial dilutions in Müller-Hinton broth in the volume of 1 ml. Then 0,1 ml of microbial suspension (10^6 m.k./ml) was added to each tube. The minimal inhibitory concentration (MIC) was determined in the absence of visible growth in vitro with minimal drug concentration, minimal bactericidal concentration (MBcC) – in the absence of growth on agar after sowing from transparent tubes. In our studies dimethyl sulfoxide was used as the compounds solvent.

The primary antimicrobial activity screening tests of some 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives we have conducted on standard test cultures of both gram-positive and gram-negative bacteria that belong to clinically significant group of infectious agents with different morphological properties. As a set of standard test strains were taken *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Parallel screening tests for these compounds we have held on the control of media cultures and solvent using the conventional methodic [6]. Chlorhexidine-Zdorov'ya® (Ukraine) was used as the comparison drug.

Results and discussion

Analyzing the results of antimicrobial activity study of some 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl-substituents (1-6, Table 1) and certain esters of 2-((5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate acid (7-10, Table 1) it should be noted that the compounds show moderate antimicrobial activity.

Table 1. 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

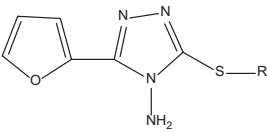
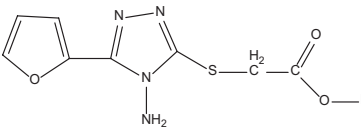
			
Compound number	R ₁	Compound number	R ₂
1	C ₃ H ₇	7	CH ₃
2	C ₄ H ₉	8	C ₂ H ₅
3	C ₅ H ₁₁	9	C ₃ H ₇ -i
4	C ₆ H ₁₃	10	C ₄ H ₉ -i
5	C ₇ H ₁₅		
6	C ₁₀ H ₂₁		

Table 2. Results of antimicrobial activity studying of 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol esters and 2-((5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)acetic acid alkyl derivatives

Compound	Results of studying					
	Antimicrobial activity					
	<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	
	MIC, mcg/ml	MBcC, mcg/ml	MIC, mcg/ml	MBcC, mcg/ml	MIC, mcg/ml	MBcC, mcg/ml
Chlorhexidine	–	25,0	–	18,8	–	200
1	125	250	125	250	125	250
2	125	250	125	250	125	250
3	125	250	62,5	250	125	250
4	125	250	125	250	125	250
5	125	250	125	250	125	250
6	125	250	125	250	125	250
7	125	250	125	250	125	250
8	125	250	125	250	125	250
9	125	250	62,5	125	125	250
10	125	250	62,5	125	125	250

Through a comparative analysis of the availability of the new antimicrobial 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl derivatives and some esters of 2-((5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)acetic acid it should be mentioned that striking manifestations of antimicrobial activity of ten represented compounds were not found in reference to comparison drug. However, although in general moderate antimicrobial action was found. Some patterns to the influence of substituents on functional activity indicators could be traced (Table 2). The most sensitive strain was a strain of *S. aureus* ATCC 25923. Extension of alkyl substituents by the Sulfur atom does not lead to gradual changes in activity but the introduction of pentyl radical increases the activity of a molecule in two times (3, Table 2). The transition from the S-alkyl derivatives 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol to 2-((5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)acetic acid esters doesn't lead to radical changes of antimicrobial activity and is not drawn. But the introduction of isopropyl (9, Table 2) and isobutyl (10, Table 2) radicals in the ester structure of these molecules leads to a sharp increase in activity towards *S. aureus* ATCC 25923.

Conclusions

1. Antimicrobial activity for new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl derivatives and 2-((5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)acetic acid esters have been explored for the first time. It was found that all ten compounds exhibit moderate activity.

2. The most sensitive strain was *S. aureus* ATCC 25923 towards the pentylthio-3-5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole, isopropyl-2-((5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)acetate and isobutyl-2-((5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)acetate. We have found some influence patterns of substituents on the antimicrobial activity results.

References

- [1] Safonov, A. A., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. G. (2015) Doslidzhennia analgetychnoi aktivnosti 4-((R-iden)amino)-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4H-1,2,4-triazol-3-tioliv [Research of analgesic activity 4-((R-iden) amino)-5-(thiophen-2-ilmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 4, 23–25. [in Ukrainian].
- [2] Safonov, A. A., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. G., & Samura, T. O. (2015) Syntez i fizykokhimichni vlastyosti 2-(4-(R-amino)-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4N-1,2,4-triazol-3-il)tioatsetatnykh kyslot [Synthesis and

- physico-chemical properties 2-(4-(R-amino)-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, 4, 13–16. [in Ukrainian].
- [3] Safonov, A. A., Panasenko, T. V., Knysh, E. G., & Polishchuk, N. M. (2015) Protymikroba ta protyhyrkova diia 4-((R-iden)amino)-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4N-1,2,4-triazol-3-tioliv [Antimicrobial and antifungal properties of 4-((R-iden)amino)-5-(thiophen-2-ilmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 96–100. [in Ukrainian].
- [4] Haihua, X., Pingliang, Li, Dongai, G., Jinhui, Hu, Yuchao, C., & Wei, He. (2014) Synthesis and antibacterial activity evaluation of 2,6-bis(6-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-3-yl)pyridine derivatives. *Medical Chemistry Research*, 23(4), 1941–1949. doi: 10.1007/s00044-013-0790-2.
- [5] Sokmen, B. B., Gumrukcuoglu, N., Ugras, S., Sahin, H., Sagkal, Y., & Ugras, H. I. (2015) Synthesis, antibacterial, antiurease, and antioxidant activities of some new 1,2,4-triazole Schiff base and amine derivatives. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 175(2), 705–714. doi: 10.1007/s12010-014-1307-2.
- [6] Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P. et al. (2004) Vyvchennia spetsyfychnoi aktivnosti protymikrobykh likarskykh zasobiv [Specific activity studying of antimicrobial drugs]. Kyiv. [in Ukrainian].

Information about the authors:

Danilchenko D. M., Aspirant, The Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Parchenko V. V., Dr.hab., Associate Professor of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Данільченко Д. М., очний аспірант каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Данильченко Д. М., очный аспирант каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Парченко В. В., д-р фарм. наук, профессор каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 06.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 15.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 29.12.2016

Theoretical study about L-arginine complexes formation with thiotriazolin

L. I. Kucherenko^{1,2}, O. V. Hromyleva¹, I. A. Mazur^{1,2}, S. V. Shishkina²

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, ²SPA «Farmatron», Zaporizhzhia, Ukraine

Key words:

L-arginine, thiotriazolin, quantum-chemical calculations, molecular complexes.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (1), 108–112

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.1.91736

E-mail: hromyleva.olga@gmail.com

Brain vascular diseases are one of the leading causes of morbidity, mortality and disability of population in the industrialized countries of the world. An important element of this problem's solution is the creation of new highly effective and safe drugs, which would lead to mortality reduction, to increase in life expectancy and quality of life. Therefore it is interesting to create a new combined drug based on L-arginine and thiotriazolin.

The aim of the study: to consider the possible structure and energy characteristics of complexes formed by L-arginine, 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate (MTTA) and morpholine.

Calculation method. The initial approximation to the complex geometry was obtained using molecular docking with the help of AutoDock Vina program. The obtained ternary complexes were pre-optimized by semi-empirical PM7 method with modeling the impact of the environment by COSMO method. The calculations were carried out using MOPAC2012 program. Then they were optimized by B97-D3/SVP + COSMO (Water) dispersion-corrected DFT-D with geometrical spreading correction on insufficiency of gCP basis set. A more accurate calculation of the solvation energy was conducted by SMD. The calculations by density functional method were carried out using the ORCA 3.0.3 software. Energy complex formation in solution was calculated as the difference of the Gibbs free energy of the solvated complex and its individual components.

Results. Quantum chemical calculations show, that thiotriazolin and L-arginine are able to form ternary complexes, where molecules are linked by multiple hydrogen bonds. The calculation data suggest, that studied complexes are thermodynamically unstable in solution. The energies of them are positive, but rather low despite charge gain of a number of intermolecular hydrogen bonds.

Finding. Based on the results of the conducted quantum-chemical study of a three components system (MTTA, morpholine, and L-arginine) it is possible to show the possibility to form ternary complexes with low stability in infinite dilute solutions. It should be noted that two negative charges are always localized in formed complexes on the deprotonated carboxyl groups. The positive charges are located either on the guanidine moiety and the α -amino group of L-arginine, or on the guanidine moiety of L-arginine and protonated molecule of morpholine. It can be expected that the strengthening of intermolecular interactions in the real solutions may result in increased stability of the complexes.

Ключові слова:

L-аргінін, тіотриазолін, квантово-хімічні розрахунки, молекулярні комплекси.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 108–112

Теоретичне дослідження можливості утворення комплексів L-аргініну з тіотриазоліном

Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, І. А. Мазур, С. В. Шишкіна

Судинні захворювання головного мозку – одна з головних причин захворюваності, смертності та інвалідизації населення промислово розвинених країн світу. Важливий елемент вирішення цієї комплексної проблеми – створення нових високо-ефективних і безпечних лікарських препаратів, застосування яких призводить б до зниження смертності, поліпшення якості та тривалості життя. Тому викликає інтерес створення нового комбінованого препарату на основі L-аргініну з тіотриазоліном.

Мета роботи – розглянути можливу структуру та енергетичні характеристики комплексів, що утворені L-аргініном, 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетатом (MTTA) та морфоліном.

Методика розрахунків. Початкове наближення до геометрії комплексів отримано, використовуючи процедуру молекулярного докінгу за допомогою програми AutoDock Vina. Отримані трикомпонентні комплекси були попередньо оптимізовані напівемпіричним методом PM7 із моделюванням впливу середовища методом COSMO. Розрахунки здійснили за допомогою програми MOPAC2012. Потім комплекси були оптимізовані методом функціонала щільності з емпіричною дисперсійною поправкою B97-D3/SVP + COSMO (Water) із застосуванням геометричної поправки на неповноту базисного набору gCP. Більш точний розрахунок енергії сольватації виконаний методом SMD. Розрахунки методом функціонала щільності проведені за допомогою програми ORCA 3.0.3. Енергія утворення комплексів у розчині розраховувалася як різниця вільних енергій Гіббса сольватованого комплексу та сольватованих окремих його компонент.

Результати. Квантово-хімічні розрахунки показують, що тіотриазолін і L-аргінін здатні утворювати трикомпонентні комплекси, молекули в яких пов'язані шляхом множинних водневих зв'язків. Результати розрахунків дають змогу припустити, що вивчені комплекси термодинамічно нестабільні в розчині. Енергії утворення комплексів позитивні, але доволі низькі, незважаючи на зарядове посилення ряду водневих зв'язків.

Висновки. Квантово-хімічні дослідження системи, що складається з трьох компонент (MTTA, морфоліну і L-аргініну), показали можливість утворення трикомпонентних комплексів із невисокою стабільністю в нескінченно розведених розчинах. Варто відзначити, що в утворених комплексах два негативних заряди завжди локалізовані на депротонованих карбоксильних групах. Позитивні заряди локалізовані або на гуанідиновому фрагменті та α -аміногрупі L-аргініну, або на гуанідиновому фрагменті L-аргініну та протонованій молекулі морфоліну. Можна очікувати, що в реальних розчинах посилення міжмолекулярних взаємодій може призвести до збільшення стабільності комплексів.

Теоретическое исследование возможности образования комплексов L-аргинина с тиотриазолином

Л. И. Кучеренко, О. В. Хромылёва, И. А. Мазур, С. В. Шишкина

Сосудистые заболевания головного мозга – одна из основных причин заболеваемости, смертности и инвалидизации населения промышленно развитых стран мира. Важным элементом решения данной комплексной проблемы, является создание новых высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов, применение которых приводило бы к снижению смертности, улучшению качества и продолжительности жизни. Поэтому вызывает интерес создание нового комбинированного препарата на основе L-аргинина с тиотриазолином.

Цель работы – рассмотреть возможную структуру и энергетические характеристики комплексов, образованных L-аргинином, 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетатом (МТТА) и морфолином.

Методика расчётов. Исходное приближение к геометрии комплексов получили, используя процедуру молекулярного докинга с помощью программы AutoDock Vina. Полученные трёхкомпонентные комплексы были предварительно оптимизированы полумпирическим методом PM7 с моделированием влияния среды методом COSMO. Расчёты проводились с помощью программы MOPAC2012. Затем комплексы были оптимизированы методом функционала плотности с эмпирической дисперсионной поправкой B97-D3/SVP + COSMO (Water) с применением геометрической поправки на неполноту базисного набора gCP. Более точный расчёт энергии сольватации был проведён методом SMD. Расчёты методом функционала плотности проведены с помощью программы ORCA 3.0.3. Энергия образования комплексов в растворе рассчитывалась как разница свободных энергий Гиббса сольватированного комплекса и сольватированных отдельных его компонент.

Результаты. Квантово-химические расчёты показывают, что тиотриазолин и L-аргинин способны образовывать трёхкомпонентные комплексы, молекулы в которых связаны за счёт множественных водородных связей. Результаты расчётов позволяют предположить, что изученные комплексы термодинамически нестабильны в растворе. Энергии образования комплексов положительные, но достаточно низкие, несмотря на зарядовое усиление ряда межмолекулярных водородных связей.

Выводы. Проведённое квантово-химическое исследование системы, состоящей из трёх компонент (МТТА, морфолин и L-аргинин) показало возможность образования трёхкомпонентных комплексов с невысокой стабильностью в бесконечно разбавленных растворах. Стоит отметить, что в образованных комплексах два отрицательных заряда всегда локализованы на депротонированных карбоксильных группах. Положительные заряды локализованы либо на гуанидиновом фрагменте и α-аминогруппе L-аргинина, либо на гуанидиновом фрагменте L-аргинина и протонированной молекуле морфолина. Можно ожидать, что в реальных растворах усиление межмолекулярных взаимодействий может привести к увеличению стабильности комплексов.

Ключевые слова:

L-аргинин, тиотриазолин, квантово-химические расчёты, молекулярные комплексы.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 108–112

Brain vascular diseases are one of the leading causes of morbidity, mortality and disability of population in the industrialized countries of the world. Every year, about 6 million people suffer from stroke, 4.7 million of them die. Despite constant efforts to optimize the treatment of diseases of central nervous and cardiovascular systems, the problem remains unresolved. An important element of this problem's solution is the creation of new highly effective and safe drugs, which would lead to mortality reduction, to increase in life expectancy and quality of life [1]. Therefore, the development of neurometabolite tropic cerebroprotectors is an actual problem of nowadays pharmacy and medicine. In current times, the neurotransmitter amino acids are used increasingly for the correction and regulation of neurological conditions in stroke patients. Neurotransmitter amino acids manage the major body functions, including movement, emotional response, and physical ability to experience pleasure and pain. The most known neurotransmitter amino acids affecting mood regulation are arginine, glycine, taurine, tryptophan, lysine, glutamic acid, etc.

The creation of product based on fixed combination of active ingredient with anti-oxidants is one of the most promising approaches in the development of new drugs. Thiotriazolin is one of the well-known antioxidants. Thiotriazolin has such wide range of pharmacological effects as antioxidant, membrane stabilizing, anti-ischemic, anti-arrhythmic, immunomodulatory, anti-inflammatory, hepatoprotective, cardioprotective. Therefore it is interesting to create a new combined preparation based on L-arginine (1) and thiotriazolin (2).

The combined use of L-arginine with Thiotriazolin creates the question of the possibility of forming sufficiently stable intermolecular complexes.

Purpose of the study

To consider the possible structure and energy characteristics of complexes formed by L-arginine, 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate (MTTA) and morpholine.

Calculation method

The similar technique, which has been used previously in studies of thiotriazolin-isoniazid complexes, was also used to simulate the structure and stability of L-arginine+Thiotriazolin complexes [2].

The initial approximation to the complex geometry was obtained using molecular docking with the help

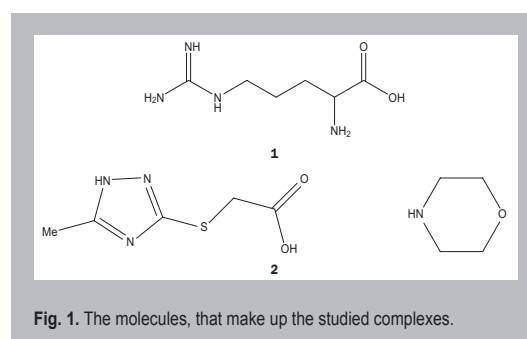
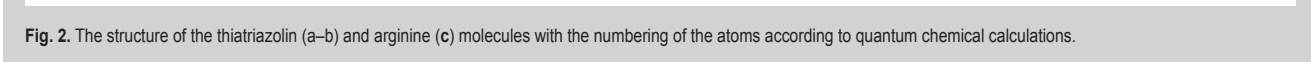
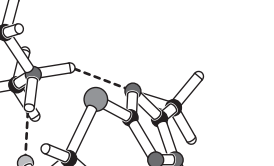


Fig. 1. The molecules, that make up the studied complexes.



Complex 1	Complex 2
-----------	-----------

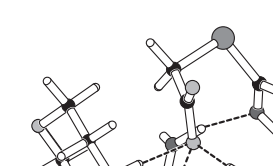
Complex 3



$\Delta G_{\text{form}}^{298} = 4.5 \text{ kcal/mol}$

N2-H...O5	1.56	177
N4-H...O2	1.67	167
N4-H...N3	1.87	149
N7-H...O1	1.81	170
N5-H...O2	1.79	177
N8-H...N1	2.26	169
N2-H...O5	1.56	177

Complex 4



$\Delta G_{\text{form}}^{298} = 6.6 \text{ kcal/mol}$

N2-H...O5	1.84	152
N4-H...O1	2.22	167
N7-H...N1	1.89	169
N5-H...O1	1.76	165
N8-H...O1	1.64	172
N8-H...O5	1.99	119
N2-H...O5	1.84	152

With a high degree of certainty, the selected method, which is based on a study of the full conformational space of complexes by molecular docking methods and by series of successive quantum chemical calculations with the use of increasingly methods, guarantees the most stable ternary complexes.

Earlier studies of thiotriazolin [10] showed that the MTTA is easily deprotonated into organic anion, and morpholine, respectively, becoming a cation, attaching a hydrogen atom. Thus, the compound of morpholine and MTTA is an organic salt. On the other hand, L-arginine, as the amino acid, has to exist in the form of zwitter-ion. However, unlike many other amino acids, L-arginine molecule contains three hydrogen atoms, which may be protonated (*Fig. 1*). Therewith, the L-arginine zwitterionic form acts as both donor and acceptor in the formation of intermolecular hydrogen bonds reinforced

with morpholine cation and MTTA anion. This suggests the possibility of both two-component complexes with L-arginine and Thiotriazolin and one of the components and the ternary complexes, involving all three molecules. The multiplicity of donor and acceptor sites in all three studied molecules (Fig. 2) creates the possibility of the formation of sufficiently large number of possible complexes.

Quantum chemical calculations show that thiotriazolin and L-arginine are able to form ternary complexes, where molecules are linked by multiple hydrogen bonds. From 5 to 7 intermolecular hydrogen bonds are formed in the most stable complexes (Table 1). In this case, each of the molecules forms hydrogen bonds with the other two in complexes.

The analysis of 10 most stable complexes showed that they can be divided into two groups. In one group (complexes 1, 2, 4, 7, 9, 10) morpholine molecule is neutral, and L-arginine molecule contains two protonated nitrogen atoms, whereby its charge is +2. In second group (complexes 3, 5, 6, 8) morpholine molecule is protonated at the nitrogen atom and is a cation, as well as L-arginine molecule with one protonated nitrogen atom. Negative charges in all calculated complexes were localized at the carboxyl groups of L-arginine and MTTA. It should be also noted that imino group of guanidine moiety is protonated in the L-arginine molecule in all cases, whereas the α -aminogroup may be either protonated or neutral.

The comparison of intermolecular hydrogen bonds in two most stable complexes showed that nitrogen atom of neutral morpholine molecules may act as acceptor (complex 1) and donor (complex 2) of proton. At the same time, as the proton donor, neutral morpholine molecule forms hydrogen bonds, and their characteristics are very close to the hydrogen bonds formed by protonated morpholine. As the proton acceptor, morpholin forms weaker intermolecular hydrogen bonds.

The calculation data suggest that studied complexes are thermodynamically unstable in solution. The energies of them are positive, but rather low (Table 1) despite charge gain of a number of intermolecular hydrogen bonds. Apparently, this is due to the high conformational flexibility of the molecules, in which the involved hydrogen bonding groups are separated by a bridge containing several methylene groups, and quite easy transfer of protons involved in hydrogen bonding. It is also possible to affirm the existence of some of the most profitable mode binding in complexes.

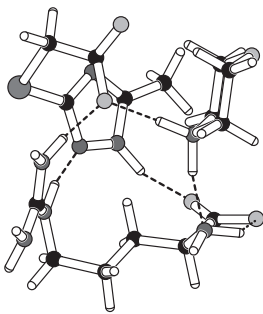
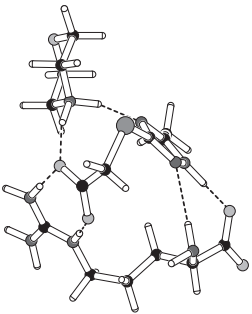
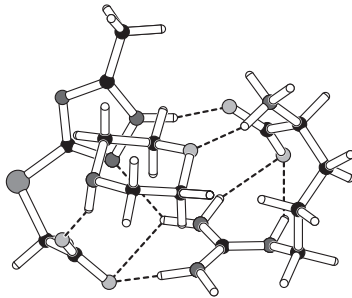
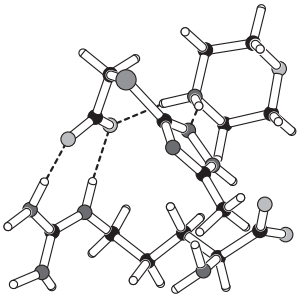
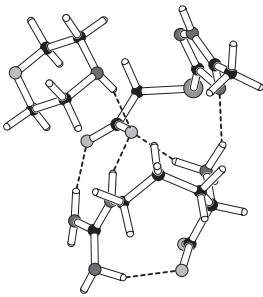
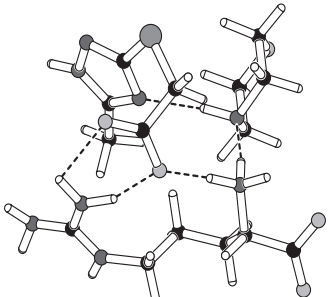
It should be noted that the solvation energies were calculated in the approximation of infinite dilution. Molecular complexes are expected to be more stable in the final concentration of solution due to strengthening of intermolecular interactions.

Findings

1. Based on the results of the conducted quantum-chemical study of a three components system (MTTA, morpholine, and L-arginine) it is possible to show the possibility to form ternary complexes with low stability in infinite dilute solutions.

2. It should be noted that two negative charges are always localized in formed complexes on the deprotonated carboxyl groups. The positive charges are located either on the guanidine moiety and the α -amino group of L-arginine, or on the guanidine moiety of L-arginine and protonated molecule of morpholine.

Table 1. The structure of the most stable thiotriazolin+arginine complexes, their energy of formation ($\Delta G_{\text{form}}^{298}$ kcal/mol) and the characteristics of hydrogen bonds (H...A, A and DH...A, deg.) According to B97-D3/TZVP + SMD (Water) method

Complex 5			Complex 6		
					
$\Delta G_{\text{form}}^{298} = 6.8$ kcal/mol			$\Delta G_{\text{form}}^{298} = 6.9$ kcal/mol		
N2-H...O5	1.73	160	N2-H...O5	1.52	180
N4-H...O2	1.70	177	N4-H...O2	1.73	159
N4-H...N5	1.75	167	N4-H...N3	1.74	162
N7-H...O2	1.73	167	N5-H...N1	2.35	177
N6-H...N3	2.13	162	N8-H...O2	1.79	174
			N6-H...O1	1.76	179
Complex 7			Complex 8		
					
$\Delta G_{\text{form}}^{298} = 8.3$ kcal/mol			$\Delta G_{\text{form}}^{298} = 9.2$ kcal/mol		
N2-H...O5	1.77	160	N2-H...O5	1.55	176
N4-H...O2	2.11	153	N4-H...O1	1.82	154
N5-H...O4	1.90	146	N4-H...N1	1.79	164
N6-H...O1	1.67	164	N8-H...O2	1.69	177
N7-H...O4	2.24	137	N6-H...O1	1.93	177
N7-H...N1	2.26	138			
N8-H...O3	1.80	161			
Complex 9			Complex 10		
					
$\Delta G_{\text{form}}^{298} = 9.7$ kcal/mol			$\Delta G_{\text{form}}^{298} = 10.3$ kcal/mol		
N4-H...O2	2.14	165	N4-H...N1	2.02	175
N6-H...O1	1.90	170	N5-H...O4	2.01	116
N7-H...O4	1.99	150	N5-H...N4	1.75	169
N5-H...O2	1.73	163	N5-H...O1	1.69	173
N8-H...O2	1.81	165	N7-H...O1	1.81	160
N8-H...N3	1.92	147			

3. It can be expected that the strengthening of inter-molecular interactions in the real solutions may result in increased stability of the complexes.

References

- [1] Belenichev, I. F., Chornyi, V. I., Nahornaia, E. A., Pavlov, S. V., Chornyi, T. V., Bukhtiyarova, N. V., et al. (2015) *Nejroprotekcija i nejroplastychnost* [Neuroprotection and neuroplasticity]. Kyiv: Lohos. [in Ukrainian].
- [2] Zubatyuk, R. I., Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., Khromyleva, O. V., & Shyshkin, O. V. (2014). Teoreticheskoe issledovanie stroeniya kompleksov izoniazida s tiotriazolinom [Theoretical study of the structure of complexes with isoniazid Thiotriazoline]. *Himiya geterociklicheskih soedinenij*, 3, 476–482. [in Latvian].
- [3] Trott, O., & Olson, A. J. (2010) Software news and update AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. Comput. Chem.*, 31, 455–461. doi: 10.1002/jcc.21334.
- [4] Stewart, J. J. P. MOPAC2012, (2012) Colorado Springs, CO: Stewart Computational Chemistry, USA.
- [5] Grimme, S., Antony, J., Ehrlich, S., & Krieg, H. (2010) A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *J. Chem. Phys.*, 132, 154104. doi: 10.1063/1.3382344.
- [6] Grimme, S., Ehrlich, S., & Goerigk, L. (2011) Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *J. Comput. Chem.*, 32, 1456–1465. doi: 10.1002/jcc.21759.
- [7] Kruse, H., & Grimme, S. (2012) A geometrical correction for the inter- and intra-molecular basis set superposition error in Hartree-Fock and density functional theory calculations for large systems. *J. Chem. Phys.*, 136, 154101. doi: 10.1063/1.3700154.
- [8] Marenich, A. V., Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (2009) Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *J. Phys. Chem.*, 113, 6378–6396. doi: 10.1021/jp810292n.
- [9] Neese, F. (2012) The ORCA program system. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, 2, 73–78. doi: 10.1002/wcms.81.
- [10] Shishkina, S. V., Zubatyuk, R. I., Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., & Shishkin O. V. (2009) Two polymorphs of morpholin-4-ium 2-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)acetate *Acta Crystallographica Section, C65*, o24-o26.

Information about authors:

Kucherenko L. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Vice-President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Khromyleva O. V., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Mazur I. A., Dr.hab., Zaporizhzhia State Medical University, Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Shishkina S. V., Ph.D., analyst at SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, віце-президент НВО «Фарматрон», Запоріжжя, Україна.

Хромилєва О. В., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Мазур І. А., д-р фарм. наук, професор каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, президент НВО «Фарматрон», Запоріжжя, Україна.

Шишкіна С. В., канд. хім. наук, аналітик НВО «Фарматрон», Запоріжжя, Україна.

Сведения об авторах:

Кучеренко Л. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, вице-президент НПО «Фарматрон», Запорожье, Украина.

Хромилєва О. В., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Мазур И. А., д-р фарм. наук, профессор каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, президент НПО «Фарматрон», Запорожье, Украина. Шишкіна С. В., канд. хім. наук, аналітик НПО «Фарматрон», Запорожье, Украина.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 20.10.2016

Після доопрацювання / Revised: 06.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 30.12.2016