

Резюме. Цель исследования – определение характеристик возбудимости афферентных волокон седалищного нерва, а также анализ особенностей ответов нейронов спинальных ганглиев, вызванных стимуляцией седалищного нерва, и зарегистрированных в проксимальных отделах дорсального корешка в условиях экспериментальной гипоандрогенемии через 4 месяца после начала моделирования. Анализировали порог, хронаксию, латентный период, амплитуду и длительность вызванных потенциалов, а также исследовали явление рефрактерности. Гипоандрогенемия снижает возбудимость нервных структур дорсального корешка, и увеличивает амплитуду вызванного ответа. Кроме того, несмотря на увеличение продолжительности латентного периода, наблюдалось выраженное повышение лабильности.

Ключевые слова: андроген, кастрация, дорсальный корешок, нерв, возбуждение.

BIOELECTRIC ACTIVITY OF DORSAL SPINAL CORD FIBERS IN EXPERIMENTAL HYPOANDROGENEMIA

Rodinsky O. G., Tkachenko S. S., Marazha I. O.

Abstract. Aim. The purpose of these studies was to determine the excitability characteristics of the afferent fibers of the gluteal nerve, as well as to analyze the peculiarities of the responses of spinal ganglion neurons in the SC caused by stimulation of the gluteal nerve and registered in the proximal sections of the DC under experimental hypoandrogenemia at the onset of 4 months.

Object and methods. The study was performed on 29 rats of 5-6-month-old Wistar males weighing 180-260 g, which were divided into experimental (n = 17) and control (n = 12) groups.

The experimental model was created by surgical castration of adult male white rats. Both groups of animals were kept under standard vivarium conditions ($t^{\circ} 22 \pm 2^{\circ} \text{C}$, light / dark cycle – 12/12 h) on a standard diet for 120 days, after which the animals were involved in an acute experiment. Removal of the evoked activity was performed from the proximal portion of the dorsal root L5 with stimulation of the ipsilateral sciatic nerve with pulses of 0.3 ms duration and force from 1 to 5 thresholds, which provided activation of both low- and high-threshold nerve fibers. Threshold, chronoxia, latency, amplitude, and duration of evoked potentials were analyzed, and the phenomenon of refractivity was investigated by pairwise stimuli at intervals of 2 to 20 ms.

Results. In animals of the control group, the mean threshold of the evoked response was $0.015 \pm 0.001 \text{ mA}$, whereas in animals with experimental hypoandrogenemia, it was increased to $0.041 \pm 0.003 \text{ mA}$, which was $281.63 \pm 7.32\%$ compared with the control group of animals ($p < 0.001$). Chronoxia in control rats was equal to $70.67 \pm 1.49 \mu\text{s}$, in animals with hypoandrogenemia decreased by $31.67 \pm 4.04\%$ ($p < 0.001$), which in absolute terms equaled $48.29 \pm 1.95 \mu\text{s}$. The latent response period in castrated animals increased by $102.7 \pm 4\%$ ($0.75 \pm 0.03 \text{ ms}$) relative to that of control animals ($0.37 \pm 0.09 \text{ ms}$, $p < 0.001$). The overall duration of the evoked response decreased and amounted to $84.53 \pm 2.98\%$ ($2.35 \pm 0.07 \text{ ms}$) relative to the control group index ($2.78 \pm 0.41 \text{ ms}$, $p < 0.01$). The amplitude of the integral action potential of dorsal root fibers increased significantly by $97.28 \pm 4.83\%$ ($2.90 \pm 0.14 \text{ mV}$) compared to the control ($1.47 \pm 0.18 \text{ mV}$, $p < 0.001$). Analysis of data obtained with the use of stimulation by paired pulses revealed almost complete restoration of the amplitude of the evoked response to the test stimulus in animals with orchietomy already at the interstimulus interval of 1 ms ($80.82 \pm 3.29\%$, $n = 14$) with high reliability ($p < 0.001$) and $99.04 \pm 2.85\%$ ($p < 0.001$) at the 2 ms interval, whereas in the animals of the control group the response to the test stimulus was first recorded at the 2 ms interval and its amplitude averaged only $17.95 \pm 4.02\%$ ($n = 11$) of the response amplitude of the conditioning stimulus. The full restoration of the amplitude of the second PD in the control group was at the interval of 10 ms ($100.09 \pm 1.84\%$).

Conclusions. The influence of long-existing hypoandrogenemia has a different effect on the functioning of afferent leading pathways of the segmental somatic reflex arc, reducing the excitability of the nerve structures of the dorsal root, and increasing the amplitude of the evoked response. In addition, despite the increase in the duration of the latency period, afferent fibers under conditions of androgen deficiency showed a marked increase in lability.

Key words: androgen, castration, dorsal root, nerve, excitation.

Рецензент – проф. Міщенко І. В.
Стаття надійшла 04.03.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-2-156-158-162

УДК 615.017:616.079; 615.2/.3.001.37

Рустамова М. Ф.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ НА СОСТОЯНИЕ БЕРЕМЕННЫХ САМОК И РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА В ОНТОГЕНЕЗЕ

Азербайджанский Медицинский Университет (г. Баку, Азербайджан)

nauchnayastatya@yandex.ru

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Данная работа является фрагментом выполняемой диссертации на соискание ученой степени доктора философии по медицине «Сравнительное фармакологическое изучение действие нейролептиков на периоды беременности, пренатальное и раннее постнатальное развитие по-

томства» (экспериментальное и клиническое исследование).

Вступление. Проблема употребления лекарственных препаратов женщинами детородного возраста до настоящего времени остается малоизученной и актуальной. Актуальность же изучения безопасности применения психоактивных препаратов женщинами в период беременности определяется,

прежде всего, их широким применением в психиатрической, неврологической и общесоматической практике. Вместе с тем, назначение женщинам в периоды беременности и грудного вскармливания многих психотропных препаратов, таких как производных бензодиазепинов, барбитуровой кислоты, препаратов лития, производных ксантина сопряжено с их проникновением в организм ребенка и влиянием на процессы его антенатального и постнатального развития [1-6].

Цель исследования – изучение действия типичного антипсихотика, производного бутирофенона – галоперидола и атипичного антипсихотика производного дибензодиазепина – клозапина на состояние крыс матерей в периоды беременности и на процессы постнатального развития потомства крысят в онтогенезе.

Объект и методы исследования. Эксперименты проведены на 30 крысах-самках матерях и 30 потомств крысят, разделенных на 4 группы. Первая группа крысят – контрольная, рожденная от крыс матерей, получавших с 6-й по 20-й дни беременности внутривенно 0,2 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Вторая и третья группа крысят – опытная, рожденная от крыс матерей, получавших внутривенно с 6-й по 20-й дни беременности препарат галоперидол («Гедеон Рихтер», Венгрия), соответственно в дозах 0,5 и 3 мг/кг. Четвертая группа крысят – опытная, рожденная от крыс матерей, получавших перорально с 6-й по 20-й дни беременности препарат клозапин (Киевский витаминный завод, Украина) в дозе 10 мг/кг.

Содержание потомств крысят с крысами матерями и проведение на них исследований осуществлялось с соблюдением принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным [7] и методическим рекомендациям, представленных в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [8].

В экспериментах наблюдения за состоянием крыс-самок вели в течение беременности до момента родов. У животных отмечали общее состояние, регистрировали динамику прироста массы тела, продолжительность беременности, течение родов. Наблюдения за потомством проводили от момента рождения и до 2-месячного возраста.

Показатели физического развития крысят, такие как отлипание ушной раковины, обрастание шерстным покровом, прорезывание резцов, открытие глаз и формирования сенсорно-двигательных рефлексов – тест «отрицательный геотаксис», регистрировали визуально.

Результаты исследований подвергали статистической обработке с использованием программы Microsoft Excel. О достоверности судили по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Полученные результаты по

оценке эмбриотропного действия препаратов галоперидола и клозапина приведены в **таблицах 1 и 2.**

Во время и после введения испытуемых препаратов общее состояние самок оставалось без изменений; падежа опытных крыс не отмечали. За три дня до родов у самок опытной группы, как и в контроле, наступал период гнездования. Анализ течения беременности подопытных самок показал, что продолжительность беременности в опытной группе животных уменьшается относительно контрольной группы. Так, появление потомства в контрольной группе регистрировалось на 22-й день беременности. Введение галоперидола в дозе 0,5 мг/кг и 3 мг/кг способствовало уменьшению продолжительности срока беременности самок на 1,75 (p<0,05) и 3,45 дня (p<0,01), соответственно. Введение клозапина в дозе 10 мг/кг приводило к уменьшению продолжительности беременности на 1,25 дня (p<0,001) (**табл. 1**).

При этом отмечены тенденции снижения прироста массы тела у опытной группы крыс самок (**табл. 1**). Так, прирост массы тела на 20-й день беременности в контрольной группе составил 295,9±1,9 г, тогда как у самок в опытной группе (галоперидол 0,5 мг/кг) – 270,2±1,2 г. Прирост массы тела самок в опытной группе галоперидол 3 мг/кг на 12% (p<0,001) был меньше показателя в контрольной группе; в опытной группе клозапин 10 мг/кг – на 5,8% (p<0,001).

Таким образом, из результатов проведенных наблюдений можно предположить, что препараты галоперидол и клозапин, вводимые беременным крысам с 6-го дня беременности и до родов, оказывают существенное влияние на общее состояние беременных, способствуют тенденциям снижения у них продолжительности беременности, что выходило за пределы физиологической нормы. А это в свою очередь – один из основных факторов, вызывающих множество осложнений у потомства.

Результаты наблюдения за физическим развитием и формированием сенсорно-двигательных реакций потомств крысят с 4-го дня и до 2-месячного возраста представлены в **таблице 2.**

Анализ полученных данных показал значительное отставание этих показателей у потомства самок, получавших галоперидол и клозапин с 6-й по 20-й дни беременности, по сравнению с контрольной группой крысят, родившихся от интактных животных. Так, из представленных в таблице данных видно, что у опытных крысят имели место отставание сроков прорезывания резцов, открытие глаз, появление первичного волосяного покрова (0,9 дня), отлипание ушной раковины (0,2 дня, p<0,001), а в сенсорно-двигательных реакциях – отставание на 1,25 дня (p<0,001).

Таблица 1 – Показатели прироста абсолютной массы беременных крыс, получавших галоперидол и клозапин с 6-й по 20-й дни беременности (M±m)

Группы	Показатели	Срок беременности	Масса тела самок до родов	Масса тела самок после родов	Количество живых плодов	Масса тела плодов
Контроль		21,25±0,2	295,9±1,9	216,8±1,2	79,9±1,3	10,8±1,0
Опытная группа (галоперидол 0,5 мг/кг)		19,5±0,2** (-8,3%)	270,2±1,2*** (-8,7%)	210,2±1,3* (-3%)	60,0±1,2***	7,2±1,2*** (-33,3%)
Опытная группа (галоперидол 3 мг/кг)		17,8±0,1*** (-16,2%)	260,4±1,3*** (-12%)	205,6±1,4** (-12%)	54,8±1,3*	4,2±0,4** (-61,1%)
Опытная группа (клозапин 10 мг/кг)		20,0±0,1* (-5,9%)	278,6±1,2*** (-5,8%)	229,4±1,5*** (5,2%)	49,2±1,1*	9,4±0,4* (-13%)

Примечание. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – различия достоверны относительно контроля.

Таблица 2 – Физическое развитие и сенсорно-двигательные рефлекс (дни) потомства крыс самок, получавших галоперидол и клозапин с 6-й по 20-й дни беременности (M±m)

Исследуемые параметры	Потомство от самок контрольной группы (интактные)	Потомство от самок опытной группы (галоперидол 0,5 мг/кг)	Потомство от самок опытной группы (галоперидол 3 мг/кг)	Потомство от самок опытной группы (клозапин 10 мг/кг)
Общее количество крысят	88	68	51	71
Количество живых крысят	88	60***	41	69
Количество мертвых крысят	–	8 (11,7%)	10 (19,6%)	2 (2,8%)
Количество крысят мужского пола	44	33 (55,0%)	20 (48,7%)	37 (53,6%)
Количество крысят женского пола	44	27 (45,0)	21 (51,3%)	32 (46,4%)
Отлипание ушной раковины	1,8±0,2	2,2±0,2*** (22,2%)	2,8±0,2*** (55,6%)	1,9±0,24** (5,6%)
Появление первичного волосяного покрова	5,4±0,24	6,2 ±0,24	6,6 ±0,24*	5,9±0,24*
Отрицательный геотаксис	6,8±0,37	7,0 ±0,32	6,8 ±0,2	6,8±0,37
Количество крысят с аномалиями	---	---	---	---

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – различия достоверны относительно контроля.

гательных рефлексах – удлинение сроков формирования безусловных рефлексов в тестах «отрицательный геотаксис» (0,5 дня, $p < 0,05$) (табл. 2). В половом развитии у самок в опытной группе наблюдалась тенденция задержки сроков опущения яичек в мышонку, а у самок – открытия вагины ($p > 0,05$). Указанные эффекты, вероятно, могут быть обусловлены как проникновением препарата, возможно, в организм крысят, а также и механизмом его нейронального воздействия на развитие крысят в онтогенезе.

Наряду с этим гибель плодов на разных стадиях эмбриогенеза является одним из наиболее информативных и важных показателей при оценке влияния препаратов на антенатальное развитие. Следует отметить, что поскольку испытываемые препараты вводили с 6 по 20-е сутки беременности, т. е. в период

после имплантации и во время органогенеза, то постимплантационная гибель имеет самое непосредственное отношение к предмету исследования (табл. 2).

Визуальное наблюдение потомства самок во всех опытных группах, проведенное в течение 24-48 часов, выявило наличие аномалий. Так, у потомства лицевой скелет и череп были несимметричны, в развитии глазниц, носовой и ротовой расщелин, верхних и нижних конечностей, хвоста наблюдались незначительные различные аномалии. Это дает основание сделать вывод о том, что хроническое введение исследуемых препаратов оказывает тератогенное действие на потомство. Однако, показано, что у потомства крыс самок, получавших галоперидол, случаи наблюдения аномалий было выше по сравнению с показателями в опытной группе крысят от самок, получавших клозапин.

Таким образом, из проведенных исследований можно сделать заключение, что препарат галоперидол в дозах 0,5 мг/кг и 3 мг/кг при внутрибрюшинном введении, и препарат клозапин в дозе 10 мг/кг при интрагастральном введении оказывают повреждающее действие на общее состояние самок и отрицательно влияют на постнатальное развитие их потомства. У постнатальных крысят, матерям которых в период органогенеза вводили галоперидол и клозапин замедлялись процессы формирования резцов, открытия глаз, сенсорно-двигательные рефлексы, запаздывали сроки полового созревания.

Вывод. При сравнении с клозапином, галоперидол оказывает более выраженное повреждающее действие на общее состояние самок и физическое развитие их потомства.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется дальнейшее изучение действия антипсихотиков на беременных и кормящих матерей.

Литература

1. Direktiva 2010/63/ EU evropskoga parlamenta i sojeta Evropskoga sojuzja po ohrane zivotnyh, ispol'zuemyh v nauchnyh celjah. SPb.: 2012. 48 s. [in Russian].
2. Prusakov VF, Morozova EA, Marulina VI, Utkuzova MA, Belousova MV, Zajkova FM. Perinatal'naja patologija mozga i ejo posledstvija. Prakticheskaja medicina. 2010;2(41):46-50. [in Russian].
3. Markova IV, Afanas'ev VV, Cybul'kin JeK. Klinicheskaja toksikologija detej i podrostkov. Tom 2. SPb.: Intermedika; 1999. 400 s. [in Russian].
4. Mironov AN, redaktor. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Ch. 1. M.: 2012. s. 80-92. [in Russian].
5. Bajbarina EN, Degtjarev DN. Perinatal'naja medicina: ot teorii k praktike. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2013;5:4-7. [in Russian].
6. Arnon J. The use of psychiatric drugs in pregnancy and lactation. J. Psychiatry Relat Sci. 2000;37(3):205-22.
7. Birnbaum CS, Stowe ZN. Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants: a case series. Pediatrics. 1999;104(11):11.
8. Burt VK, Suri R, Altshuler L, Stowe Z, Hendrick VC, Muntean E. The use psychotropic medications during breast-feeding. Am J. Psychiatry. 2001;158(7):1001-9.

ОЦІНКА ВПЛИВУ ДЕЯКИХ НЕЙРОЛЕПТИКІВ НА СТАН ВАГІТНИХ САМОК І РОЗВИТОК ПОТОМСТВА В ОНТОГЕНЕЗІ

Рустамова М. Ф.

Резюме. Експерименти проведені на 30 щурах-самках матерях і 30 потомства щурят, які розділені на 4 групи. Перша група щурят – контрольна, народжена від щурів матерів, які отримували з 6-го по 20-й дні вагітності внутрішньо-шлунково 0,2 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Друга і третя група щурят – дослідна, народжена від щурів матерів, які отримували внутрішньочеревно з 6-го по 20-й дні вагітності препарат галоперидол («Гедеон Ріхтер», Угорщина), відповідно в дозах 0,5 і 3 мг/кг. Четверта група щурят – дослідна, народжена від щурів матерів, які отримували перорально з 6-го по 20-й дні вагітності препарат клозапін (Київський вітамінний завод, Україна) в дозі 10 мг/кг.

В експериментах спостереження за станом щурів-самок вели протягом вагітності до моменту пологів. Встановлено, препарат галоперидол в дозах 0,5 мг/кг і 3 мг/кг при внутрішньочеревному введенні, і препарат клозапін в дозі 10 мг/кг при інтрагастральному введенні чинять шкідливу дію на загальний стан самок і негативно впливають на постнатальний розвиток їх потомства. У спостереженнях за потомством у щурят, що розвиваються, щурам матерям яких в період вагітності вводили галоперидол і клозапін, сповільнювалися процеси формування різців, відкриття очей, сенсорно-рухові рефлексії, запізнювалися терміни статевого дозрівання.

Ключові слова: антипсихотики, вагітні щури, потомство.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ НА СОСТОЯНИЕ БЕРЕМЕННЫХ САМОК И РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА В ОНТОГЕНЕЗЕ

Рустамова М. Ф.

Резюме. Эксперименты проведены на 30 крысах-самках матерях и 30 потомств крысят, разделенных на 4 группы. Первая группа крысят – контрольная, рожденная от крыс матерей, получавших с 6-й по 20-й дни беременности внутривентрикулярно 0,2 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Вторая и третья группа крысят – опытная, рожденная от крыс матерей, получавших внутривентрикулярно с 6-й по 20-й дни беременности препарат галоперидол («Гедеон Рихтер», Венгрия), соответственно в дозах 0,5 и 3 мг/кг. Четвертая группа крысят – опытная, рожденная от крыс матерей, получавших перорально с 6-й по 20-й дни беременности препарат клозапин (Киевский витаминный завод, Украина) в дозе 10 мг/кг.

В экспериментах наблюдения за состоянием крыс-самок вели в течение беременности до момента родов. Установлено, препарат галоперидол в дозах 0,5 мг/кг и 3 мг/кг при внутривентрикулярном введении, и препарат клозапин в дозе 10 мг/кг при интрагастральном введении оказывают повреждающее действие на общее состояние самок и отрицательно влияют на постнатальное развитие их потомства. В наблюдениях за потомствами у развивающихся крысят, крысам матерям которых в период беременности вводили галоперидол и клозапин замедлялись процессы формирования резцов, открытия глаз, сенсорно-двигательные рефлексии, запаздывали сроки полового созревания.

Ключевые слова: антипсихотики, беременные крысы, потомство.

ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF CERTAIN NEUROLEPTICS ON THE STATE OF PREGNANT FEMALES AND OFFSPRING DEVELOPMENT IN ONTOGENESIS

Rustamova M. F.

Abstract. Goal. Study of the effect of a typical antipsychotic, a derivative of butyrophenone-haloperidol and an atypical antipsychotic derivative of dibenzodiazepine-clozapine on the state of maternal rats during pregnancy and on the processes of postnatal development of rat offspring in ontogenesis.

Methods. Experiments were carried out on 30 female rats and 30 offspring of baby rats, divided into 4 groups. The first group of rats is a control group born from rats of mothers who received 0.2 ml of 0.9% sodium chloride solution intragastrically from the 6th to the 20th days of pregnancy. The second and third groups of rats were experimental, born from rats of mothers who received intraperitoneal haloperidol (Gideon Richter, Hungary) from the 6th to the 20th days of pregnancy, respectively at doses of 0.5 and 3 mg/kg. The fourth group of baby rats-experienced, born from rats of mothers who received orally from the 6th to the 20th days of pregnancy the drug clozapine (Kiev vitamin plant, Ukraine) at a dose of 10 mg/kg. In experiments, the condition of female rats was monitored during pregnancy until delivery. In animals, the General condition was noted, the dynamics of body weight gain, the duration of pregnancy, and the course of childbirth were recorded. Observations of the offspring were carried out from the moment of birth to 2 months of age. Indicators of physical development of rat pups, such as peeling of the ear, hair growth, incisor eruption, eye opening and formation of sensory-motor reflexes – the «negative geotaxis» test, were registered visually.

Results. Analysis of the pregnancy course of experimental females showed that the duration of pregnancy in the experimental group of animals decreases relative to the control group. Thus, the appearance of offspring in the control group was registered on the 22nd day of pregnancy. Administration of haloperidol at a dose of 0.5 mg/kg and 3 mg/kg contributed to a reduction in the duration of pregnancy of females by 1.75 and 3.45 days, respectively. Administration of clozapine at a dose of 10 mg/kg led to a reduction in the duration of pregnancy by 1.25 days.

At the same time, the trends of decreasing body weight gain in the experimental group of female rats were noted. Thus, the weight gain on the 20th day of pregnancy in the control group was 295.9±1.9 g, while in the experimental group of females (haloperidol 0.5 mg/kg) – 270.2±1.2 g. The weight Gain of females in the experimental group haloperidol 3 mg/kg was 12% less than in the control group; in the experimental group clozapine 10 mg/kg – by 5.8%.

Thus, from the results of observations, it can be assumed that the drugs haloperidol and clozapine, administered to pregnant rats from the 6th day of pregnancy to delivery, has a significant effect on the General condition of preg-

nant women, contributes to the trends of reducing their pregnancy duration, which went beyond the limits of the physiological norm. And this, in turn, is one of the main factors that cause many complications in offspring.

Haloperidol in doses of 0.5 mg/kg and 3 mg/kg for intraperitoneal administration, and clozapine in a dose of 10 mg/kg for intragastric administration have a damaging effect on the General condition of females and negatively affect the postnatal development of their offspring. Postnatal rat babies whose mothers were given haloperidol and clozapine during organogenesis had slower incisor formation, eye opening, sensory-motor reflexes, and delayed puberty.

Conclusion. When compared with clozapine, haloperidol has a more pronounced damaging effect on the General condition of females and the physical development of their offspring.

Key words: antipsychotics, pregnant rats, offspring.

Рецензент – проф. Скрипніков А. М.

Стаття надійшла 14.04.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-2-156-162-166

УДК 615.322:616.1-092:[616.3-02:615.276-06:616.12-005.4]

Скрипник І. М., Пархоменко В. В., Гопко О. Ф., Акімов О. Є., Якимішина Л. І.

ВПЛИВ ЕУПАТИЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА НПЗЗ-ГАСТРОПАТІЇ З СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

inskrypnyk@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Публікація є фрагментом планової науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини №1 «Удосконалення діагностичних підходів та оптимізація лікування захворювань органів травлення у поєднанні з іншими хворобами систем організму (№ державної реєстрації 0117 У 000300).

Вступ. До найбільш розповсюдженої групи препаратів, які використовуються в лікарській практиці, відносяться нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), що зумовлено збільшенням кількості хворих з коморбідними станами і захворюваннями, серед яких вагоме місце займають серцево-судинні захворювання, патологія опорно-рухового апарату. Ця патологія вимагає призначення НПЗЗ, які поєднують в собі протизапальні, анальгетичні та антиагрегантні властивості. Наслідком такого широкого, інколи безконтрольного прийому НПЗЗ, є висока частота НПЗЗ-гастропатій [1,2].

Механізмами пошкодження слизової оболонки шлунка (СОШ) внаслідок прийому НПЗЗ є інгібування ферменту циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) і гастропротективних простагландинів, підвищення проникності мембран, активація продукції прозапальних медіаторів [3]. Згідно з положеннями консенсусу Маастрихт V (2016), застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і НПЗЗ підвищує ризик розвитку виразкової хвороби у осіб, інфікованих *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Відповідно пацієнтам з виразковою хворобою в анамнезі, які приймають АСК і НПЗЗ, мають проводитися попередньо тестування на *H. pylori* до їх призначення [4]. На сьогоднішній день вважається, що інфекція (*H. pylori*) і НПЗЗ є незалежними, але значно потенціюючими один одного факторами ризику ульцерогенезу [5].

Важливою складовою ендогенної системи захисту СОШ є оксид азоту (NO), який активує слизоутворення, що забезпечує відновлення СОШ при дії ушкоджуючих чинників, покращує стан мікроциркуляторного русла, знижує продукцію прозапальних цитокінів. Репаративні процеси в СОШ забезпечуються активністю ендотеліальної NO-синтази (eNOS), активація якої прискорює ангиогенез і загоєння еро-

зивно-виразкових ушкоджень СОШ [6,7]. Синтез NO в малих, «фізіологічних» концентраціях продукується за допомогою eNOS, однак надлишковий синтез NO, що утворюється внаслідок активації індукційної NO-синтази (iNOS) макрофагами, сприяє накопиченню вільних радикалів – супероксиду і пероксинітриту, які сприяють порушенню ендотеліальної залежної вазодилатації та розвитку недостатньої перфузії органів, виявляють безпосередньо ушкоджуючу дію на клітини та їх органели, активуючи запальний процес [8].

Вищезазначене визначає багатогранність патогенетичних механізмів ерозивно-виразкових ушкоджень у хворих на НПЗЗ-гастропатію у поєднанні з ІХС, що зумовлює розробку комплексної терапії, яка сприятиме активації захисних факторів СО гастродуоденальної зони (ГДЗ).

Мета дослідження – вивчити вплив еупатиліну на показники ендотеліальної дисфункції у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС.

Об'єкт і методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходилось 125 хворих, які перебували на лікуванні в гастроентерологічному відділенні КП «Полтавський обласний клінічний госпіталь для ветеранів війни». Критерії включення у дослідження: наявність стабільної ІХС I-II функціонального класу, діагноз якої встановлювався згідно з клінічним протоколом [9], діагностована НПЗЗ-гастропатія у відповідності до критеріїв діагнозу [10], тривалий прийом АСК 75-100 мг на добу та/або інших НПЗЗ (диклофенак натрію, мелоксикам, німесулід) у середньотерапевтичних дозах.

За наявністю інфікування *H. pylori* пацієнти розподілені на дві групи: I (n=82) – НПЗЗ-гастропатія неасоційована з *H. pylori*, II (n=43) – асоційована з *H. pylori*. В залежності від призначених лікувальних комплексів хворі були розподілені наступним чином: I-A (n=44) – приймали інгібітори протонної помпи (ІПП) у стандартних дозах (базисна терапія) та II-A група (n=23) – отримувала антигелікобактерну терапію (АГБТ), яка проводилась згідно з рекомендаціями Маастрихт-V: інгібітори протонної помпи (ІПП) у стандартних дозах; амоксицилін 1,0 г та метронідазол 0,5