

presence of MP and with primary MVP -on the availability of MD mitral valves. Also, children with MVP operate additional ways the cardiac conduction system, which are more common of children with primary MVP, which requires to the inclusion of such patients at risk group for the emergence of paroxysmal tachycardia.

Key words: mitral valve prolapse, cardiac arrhythmias, mitral regurgitation, myxomatous degeneration, children.

Відомості про автора:

Солдатова Оксана Володимирівна - к.мед.н., доцент кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Копилівська 1/7.

УДК 615.835:543.272.32:616-053.2-008.6:614.876

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2016

¹Є.І. Степанова, ²В. Я Березовський, ¹І.Є.Колпаков,
¹В.Г.Кондрашова, ¹В.Ю.Вдовенко, ¹О.М. Литвинець,
²Л.М. Лісуха, ¹В.М. Зигало

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРЕРИВЧАСТОЇ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПОКСИТЕРАПІЇ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ - МЕШКАНЦІВ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної
медицини НАМН України», м. Київ,

²Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ

Вступ. Представляється обґрунтованим використання комбінації термінових адаптаційних реакції з довгостроковою перебудовою енергозабезпечуючих систем організму, що формуються за допомогою переривчастої нормобаричної гіпоксії для корекції ендотеліальної дисфункції у дітей - мешканців радіоактивно забруднених територій.

Мета. Вивчити вплив переривчастої нормобаричної гіпоксії на патогенез ендотеліальної дисфункції у дітей - мешканців радіоактивно забруднених територій.

Матеріали та методи. До клінічних ознак ендотеліальної дисфункції віднесені порушення особистісно-емоційної сфери, симптоми астено-вегетативного та невротичного характеру, з боку серцево-судинної системи, системи дихання, абдомінальні та диспепсичні синдроми. У сироватці крові визначали біохімічні показники вмісту стабільних метаболітів NO, L-аргініну, перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантних ферментів; інструментальні показники ендотеліальної реакції судин на оклюзійну пробу. Переривчасту нормобаричну гіпоксію (ПНГ) проводили за допомогою індивідуального апарата гірського повітря типу «Борей» виробництва державного науково-дослідного медико-інженерного центру «НОРТ» НАН України (Київ).

Результати. Клінічне обстеження показало, що призначення 44 дітям з ендотеліальною дисфункцією, які мешкають на радіоактивно забруднених територій, додатково до базової терапії ПНГ, сприяло зниженню частоти скарг та інтенсивності клінічних проявів у наведених симптомокомплексах. Після застосуванні курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії у більшості обстежених дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій дослідження системи NO виявило

підвищення в сироватці крові вмісту L-аргініну при відсутності суттєвих змін вмісту стабільних метаболітів NO. Це можна пояснити редукцією основного (аеробного) шляху метаболізму L-аргініну за умов гіпоксії. Спостерігалися позитивні зміни ендотелійзалежної реакції судин на оклюзійну пробу, на що вказувало зменшення тривалості періоду відновлення термографічного показника кровообігу після неї. Відмічено зниження інтенсивності процесів ПОЛ - зниження вмісту в сироватці крові кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою.

Висновок. Переривчаста нормобарична гіпокситерапія є ефективним засобом, здатним позитивно впливати на стан системи оксиду азоту та ендотелійзалежних функцій організму дітей - мешканців радіоактивно забруднених територій.

Ключові слова: діти, радіоактивно забруднені території, ендотеліальна дисфункція, корекція, гіпокситерапія.

Вступ. Тривалий вплив факторів радіаційної та нерадіаційної природи зумовив стійкі негативні зміни стану здоров'я у дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях. Підвищуються показники захворюваності майже за всіма основними класами хвороб. Проте механізми, що лежать в основі несприятливих медико-біологічних наслідків, остаточно не з'ясовані. Однією з причин цих порушень можуть бути зміни функціонального стану ендотелію та метаболізму оксиду азоту (NO) [1,2]. Нині визначена важлива роль ендотеліальної дисфункції в ініціюванні та прогресуванні клінічних проявів різноманітної соматичної патології. Механізми участі ендотелію у виникненні та розвитку різних патологічних станів багатогранні. Вони пов'язані з провідною роллю ендотелію та біологічно активних речовинами, які він продукує у комплексній регуляції функціональної активності та структурних змін судинної стінки, процесів тромбоутворення, атерогенезу, захисту цілісності судин тощо [3,4]. Нашими попередніми дослідженнями доведено, що у віддалений період Чорнобильської катастрофи у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій визначається низка ознак ендотеліальної дисфункції, що сприяє розвитку функціональних розладів з боку багатьох органів і систем з подальшою трансформацією у патологічні процеси, які потребують своєчасної корекції [5,6]. Важливим підходом до вирішення цієї проблеми є розробка методів профілактики та лікування, спрямованих на усунення парадоксальної вазоконстрикції та створення захисного середовища щодо факторів ризику багатьох патологічних процесів, модулятором яких є ендотелій. Серед немедикаментозних засобів корекції та лікування ендотеліальної дисфункції в деяких повідомленнях відмічається ефективність переривчастої нормобаричної гіпокситерапії (ПНГ). Її особливістю є спроможність до вироблення комбінації термінових адаптаційних реакцій з довгостроковою перебудовою енергозабезпечуючих систем організму. В умовах обмеження доставки кисню кожна клітина організму за допомогою індукованого гіпоксією фактора розгальмовує частини геному, що не функціонували раніше, адаптується до зниження парціального тиску кисню, економізацією його витрат кисню і часткового повернення до анаеробного метаболізму. Пригнічення мітохондріального біогенезу має важливе значення в умовах гіпоксії – за рахунок цього не накопичуються шкідливі радикали. Зниження парціального тиску кисню у вдихуваному повітрі зменшує навантаження на системи антиоксидантного захисту, прискорює темпи проліферації клітин (в тому числі ендотелію) [7-9].

Мета. Вивчити вплив ПНГ на патогенез ендотеліальної дисфункції у дітей - мешканців радіоактивно забруднених територій.

Матеріали та методи. В умовах клініки ДУ «Національного наукового центру радіаційної медицини НАМН України» із застосуванням комплексного клініко-лабораторного та інструментального дослідження обстежено 44 дитини шкільного віку (від 10 до 17 років), які мешкали на радіоактивно забруднених територіях з ендотеліальною дисфункцією. Вибір пацієнтів проведено за допомогою розробленої нами методики [10]. Території проживання дітей належать до 2-ї зони (зона обов'язкового відселення – територія з щільністю забруднення ^{137}Cs понад 555 $\text{кБк}/\text{м}^2$ або ^{90}Sr понад 111 $\text{кБк}/\text{м}^2$) та 3-ї зони (зона гарантованого добровільного відселення – територія з щільністю забруднення ізотопами ^{137}Cs від 185 $\text{кБк}/\text{м}^2$ до 555 $\text{кБк}/\text{м}^2$ або ^{90}Sr від 5,55 $\text{кБк}/\text{м}^2$ до 111 $\text{кБк}/\text{м}^2$). Також обстежено 49 практично здорових дітей (контрольна група), які проживали в «чистих» щодо радіоактивного забруднення регіонах (результати 2011-2014 рр.). На підставі біохімічного обстеження цієї групи практично здорових дітей, визначено межі фізіологічних коливань вмісту нітрит і нітрат-аніонів, сумарного показника стабільних метаболітів NO у сироватці крові.

Наявність ендотеліальної дисфункції визначалася за клінічними та параклінічними проявами. При клінічному обстеженні дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях, особливу увагу приділяли комплексу ознак, що свідчать про вегетативну та психоемоційну нестабільність, яка проявляється у симптомах, котрі стосуються особистісно-емоційної сфери (пригнічений настрій, підвищена тривожність, дратівливість; емоційна лабільність; зниження у концентрації уваги, адаптації до нових умов); у симптомах астено-вегетативного та невротичного характеру (слабкість, швидка втомлюваність; запаморочення, головний біль напруження або мігренозного характеру; потемніння в очах, захитування у транспорті, відчуття отерпlosti або поколювання в пальцях верхніх і нижніх кінцівок, метеозалежність, шум у вухах, порушення сну тощо); у симптомах з боку серцево-судинної системи (біль у ділянці серця, серцебиття та перебої, задишка під час фізичного навантаження; лабільність артеріального тиску; гіпертензія). З боку системи дихання можуть бути такі симптоми: кашель на різні запахи, пил, дим, вдихання холодного повітря тривалістю довше 2-х тижнів тричі і більше на рік, хронічне запалення носоглотки. З боку органів травлення характерними є едомінальний синдром (біль у епі-та мезагастральних ділянках натще після та вживанні їжі у підребер'ях); диспепсичний синдром (поганий апетит, відрижка повітрям, їжею, нудота, печія, відчуття важкості або переповнення шлунку, шлунку, неприємний присмак (гіркота) у роті, запах з ротової порожнини, схильність до проносів та закрепів, метеоризм). Наявність ендотеліальної дисфункції можна припустити, якщо відмічається не менш ніж 50% ознак у кожному з наведених клінічних симптомомплексів [10]. Параклінічними проявами ендотеліальної дисфункції можна вважати відхилення від норми стабільних метаболітів NO (нітрит і нітрат-аніону) та їх суми. Біохімічними критеріями (ендотеліальної дисфункції) ми вважали зміни вмісту в сироватці крові стабільних метаболітів оксиду азоту (підвищення або зниження) за межі діапазону фізіологічних коливань ($M \pm 1\sigma$) щодо значень групи практично здорових дітей (норма) :

- а) вміст нітрит-аніону в сироватці крові на 40,1% і більше;
- б) вміст нітрат-аніону в сироватці крові на 49,8% і більше;
- в) суми показника вмісту стабільних метаболітів NO на 41,5% і більше [10].

Вивчення пулу азотистих сполук (NO_2 та NO_3) проводили за стандартною методикою з використанням реактиву Грісса [11,12]. Вміст аргініну в сироватці крові визначали за методом Веремєнко [13]. Досліджували показники перекисного окиснення ліпідів (вміст продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуратом кислотою) та антиоксидантного захисту (церулоплазмін, каталаза) [14,15]. Для реєстрації ендотеліязалежної реакції судинного русла на зміни умов кровопостачання використовували термографічний спосіб. Для цього застосовували Індикатор ендотеліальної реактивності ІЕР-3 вітчизняного виробництва (державного науково-дослідного медико-інженерного центру «НОРТ» НАН України, Київ) [16]. Вміст ^{137}Cs в організмі дітей визначали за допомогою лічильника випромінювання людини Скриннер-3М. Рівень інкорпорованого цезію коливався від 269 до 6253 Бк. Обстежені діти з ендотеліальною дисфункцією не мали клінічно вираженої патології органів дихання та патології серцево-судинної системи органічного характеру. У них були зареєстровані хронічні патологічні процеси у стані компенсації. Патологія була представлена захворюваннями органів травлення (функціональні розлади шлунку, гастрити, гастродуоденіти) та жовчовивідних шляхів (дискінезія, холецистити, холангіти), вогнищами хронічної інфекції (захворюваннями зубів та ЛОР-органів). Діти отримували комбіноване лікування: базисну терапію згідно з затвердженими протоколами МОЗ України при захворюваннях шлунково-кишкового тракту та сеанси ПНГ. Була проведена санация вогнищ хронічної інфекції. Сеанси ПНГ проводили один раз на добу і підбирали індивідуально для кожної дитини. Нами застосовано нормобаричну гіпоксичну газову суміш, що складалася із 12% кисню і 88% азоту. Використовували базовий курс: кожен сеанс складався із трьох циклів дихання (гіпоксично газовою сумішшю) у проміжках між якими пацієнт дихав атмосферним повітрям. Курс лікування в середньому був 10 сеансів. У кожному сеансі ПНГ період деоксигенації тривав 15 – 20 хв, а період реоксигенації 7 – 10 хв. Загальна тривалість деоксигенації одного сеансу становила 45 – 60 хв. ПНГ проводили за допомогою індивідуального апарата гірського повітря типу «Борей» (виробництва ДП «НОРТ» НАН України, Київ). Принцип дії апарата полягає в сепарації складових атмосферного повітря за допомогою молекулярних сит. Газову суміш подавали під прозорий шолом (блістер), який опускали на голову пацієнта до контакту з плечовим поясом [8]. Для статистичної обробки отриманих результатів використовували програмне забезпечення Microsoft® Excel 2002, StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10 www.statsoft.com та SAS® 9.3 Foundation for Microsoft® Windows® (2013).

Результати та їх обговорення. Слід відмітити, що призначення дітям основної групи, додатково до базової терапії курсу сеансів ПНГ, сприяло зникненню скаг та інтенсивності проявів у наведених симптомокомплексах. Встановлено суттєве зменшення кількості симптомів астено-вегетативно та невротичного характеру (з 63,6% до 15,9%, $p < 0,05$), порушень особистісно-емоційної сфери (з 70,4% до 36,4%, $p < 0,05$), симптомів з боку серцево-судинної системи (з 65,9% до 27,3%, $p < 0,05$), з боку системи дихання (з 47,7% до 22,7%, $p < 0,05$), абдомінального (з 63,6% до 13,6%, $p < 0,05$) і диспепсичного (з 50,0% до 20,5%, $p < 0,05$) синдромів. Після застосування курсу сеансів ПНГ у більшості (65,9%) обстежених дітей-мешканців радіоактивно забруднених

ПЕДІАТРІЯ

територій дослідження системи NO виявило підвищення в сироватці крові вмісту L-аргініну (в середньому на 9,1%, $p < 0,05$), при відсутності суттєвих змін вмісту стабільних метаболітів NO (табл. 1)

Таблиця 1

Динаміка вмісту L- аргініну та стабільних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові дітей- мешканців радіоактивно забруднених територій при застосуванні курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії ($X \pm m$)

Показник	До застосування	Після застосування	p
L - аргінін, мкмоль/л	89,45 ± 2,62	97,56 ± 3,01	<0,05
Нітрит-аніон, мкмоль/л	6,93 ± 0,53	6,41 ± 0,58	>0,05
Нітрат-аніон, мкмоль/л	31,50 ± 2,67	33,27 ± 2,81	>0,05
Сума метаболітів NO мкмоль/л	38,43 ± 2,95	39,68 ± 3,04	>0,05

Пояснення до результатів наших досліджень можна знайти шляхом залученням даних літератури про метаболізм L-аргініну. Останній є субстратом для утворення NO, що синтезується ендотеліальними клітинами судин, макрофагами, нейтрофілами тощо. Метаболізм L- аргініну здійснюється двома альтернативними шляхами: 1) окисним - з утворенням NO та L- цитруліну (цей шлях є основним); 2) неокисним (аргіназним) з утворенням L- орнітину та сечовини [17, 18]. Можна припустити, що в умовах гіпоксичного впливу на організм окисний шлях до певної міри редукується. Тобто інтенсивність використання окисного шляху метаболізму L- аргініну зменшується. При цьому він менш інтенсивно розщеплюється з утворенням NO, а накопичується в ендотеліальних клітинах судин, нейтрофілах, біосередовищах організму тощо. Про це можуть свідчити отримані нами результати про підвищення вмісту L- аргініну в сироватці крові і одночасну відсутність змін пулів стабільних метаболітів оксиду азоту. Після припинення сеансів гіпоксичного впливу накопичений L- аргінін може бути використаний для більш інтенсивного утворення NO. Тобто ПНГ можна розглядати як своєрідний біофізичний засіб – донатор NO. Механізм дії якого полягає в тимчасовому обмеженні витрат L-аргініну як субстрату для утворення NO і його накопиченні для можливо більш інтенсивного використання надалі. Відмічено (табл. 2) зниження інтенсивності процесів ПОЛ - зменшення вмісту в сироватці крові кінцевих продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (на 29,6%, $p < 0,05$), при відсутності вірогідних змін вмісту в сироватці крові ферментів антиоксидантного захисту (церулоплазміну, каталази). Отримані нами результати свідчать про зниження вмісту в сироватці дітей кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, відсутність достовірних змін факторів антиоксидантного захисту після курсу сеансів ПНГ збігаються з літературними джерелами. Так, за даними автора [19] індукований гіпоксією фактор активує синтез ферментів гліколізу. Пригнічення мітохондріального аеробного біогенезу має важливе значення в умовах гіпоксії – за рахунок цього клітина уникає накопичення шкідливих радикалів, продуктів ПОЛ, вміст яких знижується і в біосередовищах організму.

Динаміка вмісту кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів і антиоксидантів в сироватці у дітей- мешканців радіоактивно забруднених територій в процесі застосування курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії ($\bar{X} \pm m$)

Показник	До застосування	Після застосування	p
Кінцеві продукти ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, нмоль/мл	3,98 ± 0,42	2,80 ± 0,37	< 0,05
Каталаза, мкат/л	22,70 ± 0,85	23,64 ± 0,77	> 0,05
Церулоплазмін, мг/л	151,62 ± 7,52	163,02 ± 8,94	> 0,05

Останнім часом стало відомо, що антиоксиданти блокують синтез індукованого гіпоксією фактора та інших факторів транскрипції. Тому при гіпоксії підвищуються витрати антиоксидантів на таке блокування. Індукція факторів транскрипції, в свою чергу, призводить до синтезу протекторних білків, серед яких найбільш важливими є репаративні, які сприяють відновленню структури і функції ферментів антиоксидантного захисту. Водночас з підвищенням у результаті цих процесів вмісту антиоксидантів пригнічуються фактори транскрипції і, отже, синтез захисних білків припиняється [20, 21]. Тобто відбувається зворотний зв'язок між цими процесами і вони носять фазовий характер. При цьому підвищення вмісту антиоксидантів знижується. Виявлено позитивні зміни ендотеліязалежної реакції судин на оклюзійну пробу, на що вказувало зменшення тривалості періоду відновлення термографічного показника кровообігу після неї (на 23,8%. $p < 0,05$). Отримані нами результати термографічного дослідження ендотеліязалежної реакції судин на оклюзійну пробу після застосування курсу сеансів ПНГ знаходять певне підтвердження у повідомленнях деяких дослідників. Так, за думкою автора [22] реакції серцево-судинної системи у відповідь на ПНГ значною мірою зумовлені зміною регуляторних впливів на ендотелій судинної стінки. За даним інших авторів [23, 24] індукований гіпоксією фактор активує експресію багатьох ангіогенних факторів і насамперед основного регулятора ангіогенезу – фактора росту ендотелію судин (VEGF). Після курсу сеансів ПНГ в плазмі крові пацієнтів спостерігали його підвищення, що автори вважають наслідком минаючого пошкодження/активації ендотеліоцитів. Також встановлено, що при впливі переривчастої нормобаричної гіпоксії окрім VEGF змінюється продукція одних ендотеліальних факторів – оксиду азоту, аденозину, ендотеліну, тромбоксану тощо, які беруть участь в регуляції пристосування серцево-судинної системи до гіпоксії. Внаслідок цього змінюються частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, показники ендотеліязалежної реакції судин на оклюзію тощо [9, 23, 24]. Таким чином, клінічне обстеження показало, що призначення дітям, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях, додатково до базової терапії курсу сеансів ПНГ, сприяло зниженню частоти

скарг та інтенсивності клінічних проявів ендотеліальної дисфункції. Після застосування гіпоксичного тренування дослідження системи NO виявило у них підвищення в сироватці крові вмісту L-аргініну. Спостерігалися позитивні зміни ендотелійзалежної реакції судин на оклюзійну пробу, на що вказувало зменшення тривалості періоду відновлення термографічного показника кровообігу після неї. Знижувалась інтенсивність процесів ПОЛ: зменшувався вміст в сироватці крові продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою.

Висновок. Переривчаста нормобарична гіпокситерапія є ефективним засобом, здатним позитивно впливати на стан системи оксиду азоту та ендотелійзалежних функцій організму у дітей - мешканців радіоактивно забруднених територій.

Література

1. Степанова, Е. И. Чернобыльская катастрофа и здоровье детей / Е. И. Степанова, В. Ю. Вдовенко, В. Г. Кондрашова, И. Е. Колпаков // Новая Медицина Тысячелетия. – 2010. – № 4. – С. 18-22.

2. Оксид азоту і перекисне окислення ліпідів у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій / Є.І Степанова., І.Є Колпаков., В.Г Кондрашова., О.МЛитвинец // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології.:Зб. наук праць. – К., 2013. – Вип. 18. –С. 261–269

3. Лисенко Г. І. Ендотеліальна дисфункція та способи її корекції в практиці лікаря загальної практики - сімейної медицини /Г. І. Лисенко, О. Б. Ященко // Мистецтво лікування. – 2011. – № 8. – С. 15–20.

4. Поляков В. В. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой/ В. В. Поляков, А. С. Сенаторова // Міжнародний медичний журнал. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 32–36.

5. Едотелійзалежна реакція судин та вегетативній гомеостаз у дітей, які проживають на радіоактивно забруднених територіях. / Степанова Є. І., Березовский В.Я., Колпаков [та ін.] // Лікарська справа (Врачебное дело). – 2013. – № 2. – С. 32–38.

6. Поліморфізм генів NO-синтази, як фактор ризику в розвитку ендотеліальної дисфункції, функціональних розладів системи дихання та вегетативної нервової системи у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій / Є. І. Степанова, І. Є. Колпаков, В. Г. Кондрашова [та ін.] // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика. - К., 2015. – Вип. 24 (3). – С. 354-263.

7. Макаренко В.В. Роль эндотелия в механизмах ответа на прерывистую нормобарическую гипоксию : автореф. дис. ... канд. мед. наук: [спец.] 03.00.04 «Биохимия» / Макаренко Владислав Вячеславович; ГОУ ВПО "Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава". – Новосибирск, 2009. – 20 с.

8. Березовский В.А. Цветок Гильгамеша. Природная и инструментальная оротерапия (очерки о горах и их влиянии на организм человека) / В.А. Березовский. – Донецк : Издатель Заславский А.Ю., 2012. – 304 с.

9. Серебровская Т.В. Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболеваний сердечно–сосудистой системы. Обзор / Т.В. Серебровская, В.Б. Шатило // Кровообіг та гомеостаз. – 2014. – № 1–2. – С. 16–32.

10. Пат. № 93262 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01) Спосіб формування груп ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції серед дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях / Степанова Є.І., Колпаков І.Є, Василенко В.В., Вдовенко В.Ю., Литвінець О.М., Кондрашова В.Г., Леонович О.С.; заявник Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України. № u 2014 03793; заявл. 11.04.2014; опубл. 25.09.2014, Бюл. №18, 2014.

11. Green L. C. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner, J. A. Glogowski // *Analytical Biochemistry*. – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 131–138.

12. Пат. 53153 UA, МПК AG1B 5/00 (2003.01) C 07B 31/00 (2003.01) Спосіб визначення вмісту оксиду азоту в тканині та біологічних рідинах / Орлова О.А., Комаревцева І.О., Комаревцев В.М. ; заявник Луганський держаний медичний університет МОЗ України – № 2002032337; заявл. 25.03.2002; опубл. 15.02.2003, Бюл. №1, 2003.

13. Веременко К.Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике / К.Н. Веременко. – К.: Здоров'я, 1971. – 216 с

14. Методи оцінки вільнорадикального окислення та стану антиоксидантної системи організму у клінічній практиці: методичні рекомендації / Науковий центр радіаційної медицини АМН України. – К., 2007. – 23 с.

15. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // *Лабораторное дело* – 1988. – № 1. – С. 16–19.

16. Березовський В. Я. Реактивна гіперемія, як показник якості функціонування ендотелію / В. Я. Березовський, О. Д. Динник, І. Г. Літовка // *Медична гідрологія та реабілітація*. – 2006. – Т.6, № 1. – С. 4–11.

17. Аргинин в медицинской практике / Ю.М. Степанов, И.Н.Кононов, А.И.Журбина, А.Ю. Филипова // *Журн. АМН Украины*.- 2004.- Т. 10, № 2.- С.339-351.

18. Болотна Л.А. Метаболізм L-аргініну та оксид азоту у хворих на atopічний дерматит / Л.А. Болотна, Ю.В.Кучук. – 2006. – Т. 34, №4. – С.10-16.

19. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии, их взаимодействие и роль в системной регуляции / Л. Д. Лукьянова, Ю.И. Кирова, Г.В. Сукоян, Э.Л. Германова // *Фізіологічний журнал*. – 2011. – Т. 57, № 5. – С. 44–47.

20. Самойлов М.О. Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического preconditionирования / М.О. Самойлов, Е.А. Рыбникова, А.В. Чурилова // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2012. – № 3.-С. 3–10 .

21. HIF-3 α mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise / Т. Drevytska, В. Gavenauskas, S. Drozdovska [et al.] // *Pathophysiology*. – 2012. – Vol. 19, N 3. – С. 205–214.

22. Березовський В.Я. Природна та інструментальна оротерапія і реабілітація пацієнтів з легеневиими захворюваннями / В.Я. Березовський, М.І. Левашов // *Український пульмонологічний журнал*. – 2005. – № 3. – С. 15–17.

23. Prabhakar N.R. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2 / N.R. Prabhakar, G.L. Semenza // *Physiol. Rev*. – 2012. – Vol. 92, N 3. – P. 967–1003.

24. Prabhakar N.R. Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics / N. R. Prabhakar // J. Physiol. – 2013. – Vol. 591 (Pt. 9). – P. 2245–2257.

*Е.И. Степанова, В. А Березовский, И.Е.Колпаков,
В.Г.Кондрашова, В.Ю.Вдовенко, О.М. Литвинец,
Л.М. Лисуха. В.М. Зыгало*

Оценка эффективности применения прерывистой нормобарической гипокситерапии для коррекции эндотелиальной дисфункции у детей - жителей радиоактивно загрязненных территорий

Государственное учреждение «Национальный научный центр радиационной медицины АМН Украины», г. Киев,

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, г. Киев

Введение. Представляется обоснованным использование комбинации срочных адаптационных реакции с долгосрочной перестройкой энергообеспечивающих систем организма формируются с помощью прерывистой нормобарической гипоксии для коррекции эндотелиальной дисфункции у детей, проживающих на радиоактивно загрязненных территориях.

Цель. Изучить влияние прерывистой нормобарической гипоксии на патогенез эндотелиальной дисфункции у детей – жителей радиоактивно загрязненных территорий.

Материалы и методы. К клиническим признакам эндотелиальной дисфункции отнесены нарушения личностно-эмоциональной сферы, симптомы астено-вегетативного и невротического характера, симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, абдоминальные и диспепсические синдромы. Определялись биохимические показатели содержания стабильных метаболитов NO, L-аргинина, перекисного окисления липидов, антиоксидантных ферментов в сыворотке крови; инструментальные показатели эндотелийзависимых реакции сосудов на окклюзионную пробу. Прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ) проводили с помощью индивидуального аппарата горного воздуха типа «Борей» производства государственного научно-исследовательского медико-инженерного центра «НОРТ» НАН Украины (Киев).

Результаты. Клиническое обследование показало, что назначение 44 детям с эндотелиальной дисфункцией, проживающих на радиоактивно загрязненных территориях, дополнительно к базисной терапии прерывистой нормобарической гипокситерапии, способствовало снижению частоты жалоб и интенсивности клинических проявлений в приведенных симптомокомплексах. После применения курса прерывистой нормобарической гипокситерапии у большинства обследованных детей-жителей радиоактивно загрязненных территорий исследования системы NO выявило повышение в сыворотке крови L-аргинина, при отсутствии существенных изменений содержания стабильных метаболитов NO. Это можно объяснить редукцией основного (азобной) пути метаболизма L-аргинина в условиях гипоксии. Определены положительные изменения эндотелийзависимой реакции сосудов на окклюзионную пробу, на что указывало уменьшение продолжительности периода восстановления термографического показателя кровообращения после окклюзионной пробы. Отмечено снижение интенсивности процессов перекисного окисления липидов - снижение содержания в сыворотке крови конечных продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой.

Вывод. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия является эффективным средством, способным положительно влиять на состояние систем оксида азота

и эндотелийзависимых функций организма у детей - жителей радиоактивно загрязненных территорий.

Ключевые слова: дети, радиоактивно загрязненные территории, эндотелиальная дисфункция, коррекция, гипокситерапия.

*YE.I. Stepanova, B.I Berezovsky, I.Ye.Kolpakov, V.H.Kondrashova,
V.Yu.Vdovenko, O.M. Lytvynets, L.M. Lisuha. V.M. Zyhala,
O.S. Leonovich, T.V. Gritsenko, T.V. Alekseychuk, T.V. Shepelyuk,
L.P. Mishchenko*

Assess the effectiveness of intermittent normobaric hypoxithery for correction of endothelial dysfunction in children - residents of contaminated areas

**State Institution "National Research Center for Radiation Medicine,
Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine",**

**State Institution "O.O. Bogomolets Institute of Physiology,
Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine, Kyiv**

Introduction. It seems reasonable to use a combination of urgent adaptation responses with long-term restructuring energy-supplying systems, which are formed by means of standard intermittent hypoxia, the pressure for correction of endothelial dysfunction in children - residents of contaminated areas.

Methods and results. Disorders of personal and emotional sphere, symptoms of asthenovegetative and neurotic character, symptoms of the cardiovascular and respiratory systems, abdominal and dyspeptic syndromes are classified as clinical signs of endothelial dysfunction. There were determined the biochemical parameters of NO stable metabolites, L-arginine, lipid peroxidation, antioxidant enzymes in the blood serum; indices of cellular and humoral immunity; instrumental indices of endothelium-dependent reaction of the vessels to occlusion test, ventilating ability of the lungs, the bioelectric activity of myocardium. Intermittent normobaric hypoxithery was performed using an individual device of mountain air "Borey", producer State Research Center of Medical Engineering "NORT", Natl. Acad. Sci. of Ukraine (Kyiv).

Results. Additional administration of intermittent normobaric hypoxithery to the basic treatment in 44 children with endothelial dysfunction who live at radiation contaminated territories contributed to the reduction of the frequency of complaints and intensity of clinical manifestations in mentioned symptom complexes that was demonstrated by clinical examination. The examination of NO system revealed an increase in blood serum L-arginine in the absence of significant changes in the content of NO stable metabolites after using the course of intermittent normobaric hypoxithery in most examined children residents of radiation contaminated areas. This can be explained by the reduction of the basic (aerobic) pathway of L-arginine metabolism under hypoxia conditions. The positive changes in endothelium dependent reaction of vessels to occlusion test demonstrated by the reduction of the recovery period for thermographic circulation index after occlusive test were detected. The decrease in intensity of lipid peroxidation processes - a reduction of lipide peroxidation end products in blood serum that react to thiobarbituric acid was noted. Bronchospasm elimination was revealed by the examination of ventilation capacity of the lungs in the most part of children. There was a tendency to reduce the severity of the cardiovascular disadaptation syndrome and improve the adaptive responses at the level of both the central regulatory links and the peripheral receptors. The significant increase in aerobic capacity of the organism was noted by Robinson index. There were tendencies to reduce the imbalance of different chains controlling the heart rhythm.

ПЕДІАТРІЯ

The immunomodulatory effect was detected: an increase in the functional activity of neutrophils, normalization of humoral immunity indices (an increase in concentration of serum IgG and a decrease in IgM concentration; decrease in concentrations of fine and coarse circulating immune complexes).

Conclusion. Intermittent normobaric hypoxotherapy is an effective tool that can positively affect the nitric oxide system and endothelium dependent functions of organs and systems in children residents of radiation contaminated areas.

Key words: children, radioactively contaminated territories, endothelial dysfunction, correction oxygenation.

Відомості про авторів:

Степанова Євгенія Іванівна - д-р мед. наук, професор, зав. відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології ІКР ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ, тел.: (044) 451-27-69.

Березовський Вадим Якимович - д-р мед. наук, професор, зав. відділом клінічної патофізіології «Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України», м. Київ, тел.: (044) 451-27-69.

Колпаков Ігор Євгенович - д-р мед. наук, провідний науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології ІКР ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії наук України», м. Київ, тел.: (044) 451-82-30.

Кондрашова Валентина Григорівна - к. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології ІКР ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії наук України», м. Київ, тел.: (044) 451-82-30.

Вдовенко Віталій Юрійович - к. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології ІКР ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії наук України», м. Київ, тел.: (044) 451-82-30.

Литвинець Оксана Михайлівна - науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології ІКР ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії наук України», м. Київ, тел.: (044) 451-82-59.

Лісуха Любов Михайлівна - молодший науковий співробітник відділу клінічної патофізіології «Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України», м. Київ, тел.: (044) 451-27-69.

Зигало Віктор Миколайович - клінічний ординатор відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології ІКР ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії наук України», м. Київ, тел.: (044) 406-64-46.