

Наукове періодичне видання

МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Науковий журнал

23 (23) 2021

Львів
2021

Наукове періодичне видання
Медичний форум

Науковий журнал

23 (23) 2021

Редактор, коректор – Римарчук Л.Г.
Верстка-дизайн – Канавка С.А.

Відповідальність за підбір, точність наведених на сторінках журналу фактів, цитат, статистичних даних, дат, прізвищ, географічних назв та інших відомостей, а також за розголошення даних, які не підлягають відкритій публікації, несуть автори опублікованих матеріалів. Редакція не завжди поділяє позицію авторів публікацій. Матеріали публікуються в авторській редакції. Передрукування матеріалів, опублікованих в журналі, дозволено тільки зі згоди автора та видавця. Будь-яке використання – з обов'язковим посиланням на журнал.

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 20513-10313Р від 20 грудня 2013 р.
Засновник журналу: «Львівська медична спільнота»

Видавець: «Львівська медична спільнота»
79000, м. Львів, а/с 6153
www.medicinelviv.org.ua
E-mail: journal@medicinelviv.org.ua
Телефон: +38 099 415 06 39

© «Львівська медична спільнота», 2021
© Автори наукових статей, 2021
© Оформлення Яковенко С.А., 2021

ЗМІСТ

Барілка В. А., Матлан В. Л., Примак С. В., Шалай О. О. РОЛЬ ЛІМФОЦИТІВ І СЕКРЕТОВАНИХ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН (TNF) ТА ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ БЕТА1 (TGF B1) У ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ ЛІМФОБЛАСТНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ.....	4
Демецька О. В., Діденко М. М., Бєлюга О. Г., Мовчан В. О. СКРИНІНГОВА ОЦІНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТІ ЗВАРЮВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ З ВИКОРИСТАННЯМ СПЕРМАТОЗОЇДІВ БИКА ЯК ТЕСТ-ОБ'ЄКТУ.....	9
Дзевульська І. В., Маліков О. В. РОЗВИТОК ОРГАНІВ ЛЮДИНИ В ЕВОЛЮЦІЙНОМУ ТА ПОРІВНЯЛЬНОАНАТОМІЧНОМУ АСПЕКТАХ.....	12
Кондратюк В. Є., Тарасюк А. П., Бичков О. А. ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ, ГЕМОДИНАМІКИ ТА ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	16
Масік Н. П., Нечипорук С. В., Коробко О. А., Подолян В. М. РОЛЬ ГІПОКСИТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ І ПРОФІЛАКТИЦІ ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ.....	23
Сухомлин А. А., Гордієнко Л. П., Сухомлин Т. А. ВІПЛИВ МЕЛАНІНУ НА ОРГАНИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ЗА НОРМАЛЬНИХ УМОВ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	30
Худзій С. С., Кокоруж М. В., Вороняк М. І., Новак В. Л. ПРОЯВИ ТОКСИЧНОСТІ ІНГІБІТОРІВ ТИРОЗИНКІНАЗИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ.....	34

Барілка В. А.

*науковий співробітник лабораторії імунології та генетики неоплазій крові
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»*

Матлан В. Л.

*кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії № 1
медичної діагностики та гематології та трансфузіології
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького*

Примак С. В.

*кандидат медичних наук,
старший науковий співробітник відділення гематології
з лабораторною групою
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»*

Шалай О. О.

*кандидат медичних наук,
завідувач лабораторії імунології та генетики неоплазій крові
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»*

РОЛЬ ЛІМФОЦИТІВ І СЕКРЕТОВАНИХ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН (TNF) ТА ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ БЕТА1 (TGF β 1) У ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ ЛІМФОБЛАСТНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ (ГЛЛ)

На різних етапах ГЛЛ кількість лімфоцитів у периферичній крові первинних пацієнтів і пацієнтів з рецидивом корелювала з концентрацією секретованих цитокінів, TNF, TGF β 1 і негативними прогностичними показниками хвороби, мієлосупресією та резистентністю до лікування, що дає підстави для визначення зазначених показників для оцінки перебігу ГЛЛ.

Ключові слова: ГЛЛ, лімфоцити, TNF, TGF β 1.

На разных этапах ОЛЛ количество лимфоцитов в периферической крови первичных пациентов и пациентов с рецидивом коррелировало с концентрацией секретируемых цитокинов, TNF, TGF 1 и отрицательными прогностическими показателями болезни, миелосупрессией и резистентностью к лечению, что дает основания для определения этих показателей для оценки течения ОЛЛ.

Ключевые слова: ОЛЛ, лимфоциты, TNF, TGF β 1.

At various stages, the number of lymphocytes in peripheral blood of primary patients and patients with relapsed ALL correlated with the concentration of secreted cytokines, TNF, TGF β 1 and negative disease prognosis, myelosuppression and resistance to treatment, which provides grounds for determining these indicators to assess the course.

Key words: GLL, lymphocytes, TNF, TGF β 1.

Без вчасної діагностики та лікування гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) у дорослих є 100% летальною неоплазією. Згідно цього актуальним питанням сьогодення є розробка нових маркерів діагностики і прогнозування перебігу ГЛЛ, які базуються на сучасних досягненнях гематологічної науки з максимальною адаптацією до вітчизняної ситуації у гематологічній службі [1]. Одним із таких підходів можуть бути дослідження, які засновані на аналізі взаємозв'язку секретованих цитокінів, TNF, TGF β 1, з клінічними гематологічними показниками пацієнтів. На гемограмі пацієнтів з ГЛЛ часто спостерігається «лейкемічне провалля», відсутність перехідних та зрілих форм еритроцитів, тромбоцитів, нейтрофілів, що засвічує порушення диференціації blastів [2; 3]. Однак, зрілі лімфоцити (ЛЦ), на відміну від інших популяцій

клітин крові, найбільш часто визначаються у периферичній крові (ПК) первинних пацієнтів з ГЛЛ. До теперішнього часу цей феномен не має остаточного пояснення. Існують повідомлення, що ЛЦ, так само як бласти, здатні секретувати цитокіни, TNF, TGF β 1, і впливати на перебіг ГЛЛ. Показано, що збільшення абсолютної кількості ЛЦ у ПК пацієнтів корелювало з відсутністю ремісії і коротким періодом виживання [4]. У дослідженнях на клітинних лініях та експериментальних тваринах показано, що ріст blastів ГЛЛ в умовах *in vitro* залежав від концентрації цитокінів, TNF, TGF β 1, у середовищі та активувався після додавання аутологічної сироватки ПК пацієнтів з високим вмістом blastів і лімфоцитів, що дало підстави для виконання даної роботи ГЛЛ [5; 7]. Метою роботи було дослідити роль ЛЦ і секретованих ци-

токінів, TNF та TGF β 1, у перебігу ГЛЛ. Для досягнення поставленої мети виконані наступні завдання: приготувані дослідні зразки плазми та живильних середовищ (ЖС) мононуклеарів периферичної крові (МНПК), суміш бластів і лімфоцитів [8]; культивовані і нарощені для експериментів клітини мишачих фібробластів лінії L929 та епітелію легенів норки лінії ССL64, чутливих до дії TNF, TGF β 1, відповідно; визначена концентрація цитокінів у дослідних взірцях; отримані результати проаналізовані у взаємозв'язку з клінічними гематологічними показниками пацієнтів.

Визначення концентрації цитокінів, TNF, TGF β 1, виконано біологічними методами у крові 19 пацієнтів з ГЛЛ [9, 10]. Контрольну групу склали 15 здорових осіб, донорів крові. Діагностику ГЛЛ проводили на основі результатів клінічного обстеження, цитологічного, цитохімічного дослідження периферичної крові та КМ, даних імунофенотипового дослідження субстратних клітин крові та КМ [11; 12]. Клінічні симптоми маніфестації ГЛЛ наведені у таблиці 1.

Медіана віку пацієнтів становила 48 років (межі від 16 років до 74 років). Пацієнтів віком до 60 років було 11 осіб, старших 60 років – 8 осіб. Серед пацієнтів було 5 жінок та 14 чоловіків. У 11 осіб хвороба діагностована вперше, у 8 – був рецидив хвороби. У всіх пацієнтів на момент обстеження були наявні бласти у ПК, рівень яких становив $51,93 \pm 8,22$ %. З моменту діагностування хвороби і до початку лікування померла 1 пацієнтка від гострої пневмонії, 1 – від нейрорлейкемії, 2 – від геморагічного синдрому. Ремісія терміном 4 роки досягнута в 1 пацієнта, вік якого становив 16 років. Короткотривала ремісія, від кількох тижнів до 1 року, досягнута у 3 осіб. Не досягнута ремісія у 12 осіб, які померли під час лікування, на етапі індукції ремісії. Ці дані вказали на швидкоплинність та високу агресивність перебігу ГЛЛ у дорослих, згідно чого існує необхідність покращення діагностики, нагального застосування сучасних хімотерапевтичних схем лікування та трансфузійної терапії [1, 2, 11, 12]. Показники гемограми та концентрація цитокінів TNF, TGF β 1 у периферичній крові загальної групи пацієнтів з ГЛЛ та здорових осіб наведені у таблиці 2.

Як видно з табл. 2, гемограма пацієнтів з ГЛЛ характеризувалася анемією, тромбоцитопенією, лейкоцитозом, наявністю бластів, високою ШОЕ. Концентрація TNF у плазмі ПК загальної групи пацієнтів з ГЛЛ достовірно перевищувала показники у здорових осіб; ($p < 0,001$). Рівень TNF перебував у корелятивній залежності з ЛЦ ($r = 0,44$), моноцитами ($r = 0,60$). Низька пряма кореляція виявлена з тромбоцитами ($r = 0,22$). Низька взаємообернена кореляція – з рівнем бластів у ПК пацієнтів ($r = -0,29$). Тобто TNF у ПК пацієнтів може виявляти цитотоксичний ефект по відношенню до бластів [5, 6, 14, 15]. Рівень TNF у ЖС МНПК також був достовірно вищий, ніж у здорових осіб ($p < 0,001$). Так як популяція МНПК обстежених пацієнтів представлена сумішшю бластів і лімфоцитів, то є підстави вважати їх активними виробниками TNF у ПК. Це також підтверджено прямою корелятивною залежністю між рівнем TNF у плазмі та рівнем цитокіну у ЖС МНПК ($r = 0,32$). У загальній групі пацієнтів ЛЦ були наявні у ПК кожного обстеженого пацієнта з ГЛЛ. У пацієнтів, які досягали ремісії, показники ЛЦ у ПК становили $18,80 \pm 3,09$ %. Кількість бластів – $35,0 \pm 10,4$ %. У плазмі ПК цих хворих концентрація TNF визначалася в межах $0,756 \pm 0,24$ нг/мл; TGF β 1 – $5,18 \pm 0,82$ нг/мл, достовірно перевищуючи показники у здорових осіб ($p < 0,001$ та $p < 0,05$, відповідно). У ЖС МНПК концентрація TNF становила $0,233 \pm 0,077$ нг/мл і була статистично значущою, ніж у контролі ($p < 0,001$, в той час як рівень у ЖС МНПК TGF β 1 становив $6,58 \pm 0,73$ нг/мл, і не відрізнявся від даних у здорових осіб. Результати досліджень вказують на втрату чутливості бластів до рістінгібіторної дії TGF β 1, а також на його можливу роль у виникненні анемії та тромбоцитопенії у пацієнтів з ГЛЛ. Тобто дію TGF β 1 у пацієнтів з ГЛЛ можна розцінювати як таку, що сприяла прогресуванню хвороби [13; 16].

У пацієнтів, які мали субтотальну інфільтрацію КМ бластами і в короткий час померли без досягнення ремісії, рівень ЛЦ становив $53,2 \pm 7,17$ % і статистично перевищував дані у попередній групі ($p < 0,05$). При цьому рівень TNF у плазмі ПК пацієнтів без ремісії був достовірно вищим ($1,68 \pm 0,42$ нг/мл), ніж у групі з досягнутою ремісією ($p < 0,05$). Концентрація

Таблиця 1

Клінічні симптоми маніфестації ГЛЛ у загальній групі пацієнтів з ГЛЛ

Симптоми	Кількість пацієнтів із симптомами	Частота симптомів у %
Анемія	12	63,15
Геморагічний синдром	2	10,52
Лихоманка	10	52,63
Біль у горлі, епігастрії, лівому підребер'ї	2	10,52
Збільшена селезінка, печінка	2	10,52
Збільшені групи лімфатичних вузлів	2	10,52
Лейкеміди	1	5,26
Гінгівіт, стоматит, ангіна	2	10,52
Ураження яєчок	1	5,26
Пневмонія	2	10,52

Показники гемограми периферичної крові та концентрації цитокінів TNF, TGFβ1 у загальній групі пацієнтів з ГЛЛ і здорових осіб (M ± m)*

№ з/п	Показники	Пацієнти з ГЛЛ	Здорові особи	
			Чоловіки (межі)	Жінки (межі)
1	Еритроцити ($\times 10^{12}/л$)	2,92 ± 0,20	4,0 – 5,0	3,7 – 4,7
2	Гемоглобін (г/л)	90,58 ± 5,50	130 – 160	120 – 140
3	ШОЕ (мм/год)	37,18 ± 4,13	1 – 10	2 – 15
4	Лейкоцити ($\times 10^9/л$)	37,86 ± 16,81	4,0 – 9,0	
5	Сегментоядерні нейтрофіли (%)	17,50 ± 3,97	42,0 – 72,0 %	
6	Паличкоядерні нейтрофіли (%)	3,71 ± 0,84	1,0 – 6,0 %	
7	Лімфоцити (%)	26,80 ± 3,79	19,0 – 37,0%	
8	Моноцити (%)	5,28 ± 1,11	3,0 – 11,0 %	
10	Абсолютна кількість бластів (%)	51,93 ± 8,22 %	Не виявляються	
11	Тромбоцити ($\times 10^9/л$)	143,80 ± 22,62	180,00 – 320,00	
12	Концентрація TNF у плазмі крові (нг/мл)	0,99 ± 0,21** (p < 0,001)	0,086 ± 0,017 нг/мл	
13	Концентрація TNF у ЖС МНПК (нг/мл)	0,38 ± 0,12** (p < 0,001)	0,07 ± 0,001	
14	Концентрація TGFβ1 у плазмі крові (нг/мл)	5,30 ± 0,80** (p < 0,05)	2,11 ± 0,38	
15	Концентрація TGFβ1 у ЖС МНПК (нг/мл)	6,36 ± 0,63	7,36 ± 2,60	

Примітка 1. *У таблицю не внесено показників клітин-попередниць мієлоїдного ряду, базофілів, еозинофілів, ретикулоцитів, так як вони визначалися у поодиноких випадках.

Примітка 2. **Достовірна статистична різниця з показниками у здорових осіб (p < 0,001); (p < 0,001) та (p < 0,05), відповідно.

TNF перебувала у тісному корелятивному зв'язку з показниками ЛЦ ($r=0,8$). У ЖС МНПК пацієнтів без ремісії рівень TNF втричі був вищий, ніж у порівнюваній групі (p < 0,05). Рівень TGFβ1 у ЖС МНПК у порівнюваних групах пацієнтів статистично не відрізнявся, однак був нижчим, ніж у здорових осіб. Отже, збільшення кількості ЛЦ та нагромадження TNF та TGFβ1 у плазмі ПК пацієнтів з ГЛЛ можуть вказувати на гірший перебіг хвороби, особливо у період досягнення ремісії, що вказало на прогностичну цінність досліджуваних показників [4, с. 5-7, 17, 18]. З іншого боку, наявність ЛЦ у ПК обстежених пацієнтів може дещо заперечити відсутність диференціації попередників лімфопоезу, або свідчити про вихід зрілих ЛЦ з резерву лімфоїдної тканини, селезінки, лімфатичних вузлів, для здійснення протипухлинних реакцій [3]. Однак у літературі існують повідомлення про імунну толерантність по відношенню до неопластичного клону. Вчені відносять цитотоксичні ЛЦ, моноцити, макрофаги до статусу «пухлиноасоційованих лімфоцитів та макрофагів». Вони вважаються паракринним джерелом цитокінів, посередників росту неопластичного клону, інгібіторів протипухлинної відповіді організму. Автори наголошують на негативній прогностичній ролі ЛЦ у ПК пацієнтів з ГЛЛ у перебігу хвороби [4, с. 17].

Як зазначалося вище, серед обстежених пацієнтів були особи, у яких хвороба діагностована вперше, а також пацієнти, які поступили на лікування у період рецидиву. Згідно цього загальна група пацієнтів була розділена за клінічними показниками хвороби на дві окремі групи. Гематологічні показники та концентрація цитокінів TNF, TGFβ1 у дослідних взірцях первинних пацієнтів та пацієнтів з рецидивом наведені у таблиці 3.

Відповідно до табл. 3, концентрація цитокінів, TNF, TGFβ1, у плазмі ПК в обох порівнюваних групах пацієнтів була достовірно вищою, ніж у здорових осіб (p < 0,001 та p < 0,05, відповідно). Згадана властивість зумовлена генетичними перебудовами у поліморфних генах цитокінів, які здатні конститутивно експресуватися у бластах [5, 6, 15]. Також нагромадження цитокінів у плазмі ПК могла виникати внаслідок реактивної відповіді організму на патологічний процес. Активними продуцентами цитокінів у ПК могли бути різні популяції лейкоцитів, ЛЦ та бласти [6, 13]. Однак, нами виявлений достовірно нижчий рівень TGFβ1 та TNF у ЖС МНПК пацієнтів з рецидивом, ніж у первинних пацієнтів (p < 0,05), в обох випадках. Це явище пов'язують із виснаженням паростків нормальних гемопоетичних клітин, здатних виробляти

Таблиця 3

Клінічні гематологічні показники та концентрація цитокінів TNF, TGFβ1 у дослідних взірцях первинних пацієнтів та пацієнтів з рецидивом ГЛЛ

Показники	Пацієнти з рецидивом ГЛЛ	Первинні пацієнти з ГЛЛ	Контрольні значення	
			чоловіки	жінки
Еритроцити ($\times 10^{12}/л$)	$3,21 \pm 0,44$	$2,51 \pm 0,50$	4,00 – 5,00	3,70 – 4,70
Гемоглобін (г/л)	$103,75 \pm 11,62$	$80,00 \pm 12,14$	130 – 160	120 – 140
ШОЕ (мм/год)	$28,00 \pm 4,47^*$ $p < 0,05$	$40,00 \pm 6,97$	1 – 10 мм/год	2 – 15 мм/год
Кольоровий показник	$0,97 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,03$	0,85 – 1,15	
Лейкоцити ($\times 10^9/л$)	$26,78 \pm 9,46$	$13,20 \pm 4,47$	4,0 – 9,0	
Сегментоядерні нейтрофіли (%)	$25,50 \pm 7,94$	$11,18 \pm 8,50$	42,0 – 72,0	
Лімфоцити (%)**	$18,50 \pm 5,20$	$29,82 \pm 3,07$	19,0 – 37,0	
Моноцити (%)	$7,00 \pm 1,38$	$2,33 \pm 0,42$	3,0 – 11,0	
Бласти (%)	$53,20 \pm 10,62$	$46,72 \pm 8,13$	Не виявляються	
TNF у плазмі	$1,01 \pm 0,09$	$1,10 \pm 0,10$	$0,086 \pm 0,017$	
TNF у ЖС МНПК	$0,20 \pm 0,04$ $p < 0,05^*$; $p < 0,001^{**}$	$0,50 \pm 0,09$	$0,07 \pm 0,001$	
TGFβ1 у плазмі	$5,80 \pm 1,21$ $p < 0,05^{**}$	$4,80 \pm 1,17$	$2,11 \pm 0,38$	
TGFβ1 у ЖС МНПК	$3,60 \pm 0,24$ $p < 0,05^*$; $p < 0,05^{**}$;	$7,36 \pm 1,54$	$7,36 \pm 2,60$	

Примітка 1. *Достовірна різниця між показниками у порівнюваних групах;

Примітка 2. ** Достовірна різниця між показниками у пацієнтів і в контрольній групі

цитокіни для протипухлинного захисту, внаслідок витіснення лейкомічним клоном. Підтвердження цьому був достовірно нижчий рівень ЛЦ у пацієнтів з рецидивом, ніж у первинних пацієнтів ($p < 0,05$). Отже, отримані нами результати не заперечують участі клітинної ланки імунітету у перебігу ГЛЛ, зокрема у створенні прозапального типу імунних реакцій на початкових етапах хвороби. Одним з головних медіаторів запалення, апоптозу та геморагічного некрозу пухлин вважається TNF [6, с. 14–15].

Неопластичні клітини здатні автокринно виробляти TGFβ1. В нормі цей фактор – потужний ростовий інгібітор гемопоетичних клітин на всіх етапах дозрівання, та контролює кількість клітин-попередниць у КМ. TGFβ1 на початкових етапах хвороби може гальмувати ріст бластів, за умови експозиції на клітинах-мішенях специфічних рецепторів. Однак із прогресуванням хвороби втрачається ристінгібіторна дія цитокіну. Показано, що TGFβ1 у КМ пригнічував нормальний гемопоєз, індукував фіброз тканини у КМ, а також діяв ендокринно, через плазму ПК, на інші типи клітин, зокрема інгібував протипухлинну активність природних кілерів (NK), створював умови імунної толерантності, підвищував ангиогенез, інвазію та поширення ГЛЛ

[5, 10, 16, 18]. З іншого боку, TNF, навпаки, може бути важливим потенційним агентом для цитостатичної та відновної трансфузійної терапії за умови застосування фактора у більш високих концентраціях, ніж визначені у плазмі крові пацієнтів з ГЛЛ [3, 14, 15]. Однак ці припущення потребують додаткових клінічних та біологічних досліджень. Отже, МНПК пацієнтів з ГЛЛ виробляли TNF та TGFβ1 у ЖС, в яких вони інкубувалися впродовж доби. Концентрація TNF та TGFβ1 у плазмі ПК пацієнтів з ГЛЛ достовірно вища за показники контрольної групи. Встановлено характер і ступінь кореляції рівня цих цитокінів з показниками ПК, кількістю ЛЦ та бластів. Кількість ЛЦ та концентрація TNF та TGFβ1 у ЖС МНПК первинних хворих на ГЛЛ достовірно вища, ніж під час рецидиву. Отримані результати можуть вказувати на патогенетичну роль ЛЦ та секретованих цитокінів, TNF, TGFβ1, у перебігу ГЛЛ [4, 15 – 17]. З іншого боку, ці дані не заперечують існування функціональної активності ЛЦ щодо збереження гомеостазу організму навіть у період розгорнутої клінічної картини ГЛЛ, та вказують на необхідність подальшого дослідження TNF та TGFβ1 у взаємозв'язку з клінічними гематологічними показниками пацієнтів для прогнозування перебігу ГЛЛ.

Література:

1. Новак В. Л., Масляк З. В., Матлан В. Л. Онкогематологія в Україні: проблеми діагностики та лікування // Онкологія. 2006. Т. 8, № 2. С. 163 – 170.
2. Terwilliger T., Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update // Blood Cancer Journal. 2017. Vol 7, No 6: e577. Doi:10.1038/bcj.2017.53. URL: <https://www.nature.com/articles/bcj201753>
3. Bone marrow cells in acute lymphoblastic leukemia create a proinflammatory microenvironment influencing normal hematopoietic differentiation fates / Vilchis-Ordonez A., et al // Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. 2015. Vol. 2015. Article ID 386165. 14 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/386165>.
4. Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in ALL and AML. Implications for risk stratification and future studies / De Angulo G., et. all // Cancer. 2008. Vol. 112. P.407–415.
5. Angiogenesis factor pattern differs in acute lymphoblastic leukemia and chronic lymphocytic leukemia / Aref S., et all // Hematology. 2007. Vol. 12, No 4. P. 319 – 324.
6. Cytokine production in whole blood cell cultures of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia. The influence of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor / Kaminska T., et all // Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 2001. Vol. 49. P. 71–77.
7. Ravandi F. Role of cytokines in the treatment of acute leukemias: a review // Leukemia. 2006. Vol. 20. P. 563–571.
8. Рівень фактора некрозу пухлин і природна цитотоксичність перитонеальних макрофагів у хворих на рак яєчника / Володько Н.А. та ін. // Онкологія. 2001. Т. 3, № 1. С. 32–36.
9. Sheegen K. C. F., Ruddle N. H., Schreiber R. D. Generation and characterization of hamster monoclonal antibodies that neutralize murine tumor necrosis factor // J Immunol. 1989. Vol. 142, No 11. P. 3884–3893.
10. Heterogenous response of B lymphocytes to transforming growth factor-beta in B-cell chronic lymphocytic leukaemia: correlation with the expression of TGF-beta receptors / Lagneaux L., et all // Br. J. Haematol. 1997. Vol. 97, No 3. P. 612–620.
11. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2016 / Hoelzer D., et all // Ann. Oncol. Vol. 27, No 5. P. 69–82.
12. Rowe J. M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia // British Journal of Haematology. 2010. Vol. 150. P. 389–405.
13. Monastero R. N., Pentyala S. Cytokines as biomarkers and their respective clinical cutoff levels // International Journal of Inflammation. 2017. Vol. 2017. Article ID 4309485. 11 p. URL: <https://doi.org/10.1155/2017/4309485>
14. Morceau F., Dicato M., Diederich M. Pro-inflammatory cytokine-mediated anemia: regarding molecular mechanisms of erythropoiesis // Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation. 2009. Vol. 2009. Article ID 405016. 11 p. Doi:10.1155/2009/405016.
15. Overexpression of pro-inflammatory cytokines in myelodysplastic syndrome (MDS-RA) / Venkateswaran N., et all // J. Hematol Thrombo Dis. 2016. Vol. 4, Is. 1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6708708/>.
16. The evaluation of the TGF 1 and T RII gene expression in patients with acute lymphoblastic leukemia / Aghaeenezhad H., et all // J Clin. Res. and Methods. 2018. Vol. 16, Is. 2. P. 198–206.
17. Stefaniuk P., Szymczyk A., Podhorecka M. The neutrophil to lymphocyte and lymphocyte to monocyte ratios as new prognostic factors in hematological malignancies – a narrative review // Dovepress. 2020. Vol. 2020, No 12. P. 2961–2977. URL: Doi: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S245928>
18. Investigating the correlation between TGF gene expression and disease-related prognostic factors in bone marrow aspiration of adults with acute lymphoblastic leukemia / Mirzaeian A., et all // Acta Medica Iranica. 2018. Vol. 56, No. 10. P. 640–644.

Демецька О. В.
кандидат біологічних наук,
доцент кафедри медицини праці, психофізіології
та медичної екології
Національного університету охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика

Діденко М. М.
кандидат біологічних наук,
старший науковий співробітник
ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва»

Белюга О. Г.
кандидат хімічних наук, провідний інженер
ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва»

Мовчан В. О.
науковий співробітник
ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва»

СКРИНІНГОВА ОЦІНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТІ ЗВАРЮВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ З ВИКОРИСТАННЯМ СПЕРМАТОЗОЇДІВ БИКА ЯК ТЕСТ-ОБ'ЄКТУ

Статтю присвячено проблемі медико-біологічних досліджень зварювальних аерозолів. Скринінгова оцінка нових матеріалів у методах *in vitro* дозволяє отримати попередню інформацію щодо потенційної небезпеки, а також є доцільною з позицій біоетики. Запропоновано спосіб стабілізації нанорозмірних фракцій твердої складової зварювальних аерозолів, а також оцінено їх цитотоксичність в експрес-методі *in vitro* з використанням сперматозоїдів бика.

Ключові слова: зварювальні матеріали, цитотоксичність, наночастинки.

Статья посвящена проблеме медико-биологических исследований сварочных аэрозолей. Скрининговая оценка новых материалов в методах *in vitro* позволяет получить предварительную информацию о потенциальной опасности, а также является целесообразной с позиций биоэтики. Предложено способ стабилизации наноразмерных фракций твердой составляющей сварочных аэрозолей, а также оценена их цитотоксичность в экспресс-методе *in vitro* с использованием сперматозоидов быка.

Ключевые слова: сварочные материалы, цитотоксичность, наночастицы.

The article is devoted to the problem of medical and biological research of welding aerosols. Screening evaluation of new materials *in vitro* allows to obtain preliminary information on the potential hazard, and is also appropriate from the standpoint of bioethics. A method for stabilizing nanosized fractions of the solid component of welding aerosols is proposed, and their cytotoxicity is evaluated in the express method *in vitro* using bull sperm.

Key words: welding materials, cytotoxicity, nanoparticles.

Вступ. Створення нових марок зварювальних матеріалів з поліпшеними гігієнічними характеристиками повинно супроводжуватись як гігієнічними, так і токсикологічними дослідженнями. Для оцінювання токсичної дії малорозчинних промислових аерозолів, у тому числі, зварювальних, найбільше значення має така їхня ключова властивість, як цитотоксичність, що визначає небезпеку виникнення професійно обумовленої патології органів дихання [1]. Цитотоксичність як властивість частинок пилу (аерозолі) є визначальним фактором для оцінки ступеня його дії на організм людини та математичного прогнозування порівняльної небезпеки розвитку пневмоконіозів. Вона визначає кінетику накопичення й затримки пилу в легенях і лімфовузлах людини, а також інтенсивність шкідливої дії на тканину цих органів. Цю характеристику оцінюють у різних короткочасних тестах, що пов'язано з пануючими уявленнями про ключову роль пошкодження пиловими частинками макрофагів у патогенезі силікозу та інших видів пневмоконіозу. Використовуються

також тести, засновані на реєстрації феноменів активації макрофагів, або на тому чи іншому поєднанні цих явищ. Необхідність постійного вдосконалення альтернативних методів тестування токсичності зварювальних аерозолів (ЗА) *in vitro* визначається також тим фактом, що емісією наночастинок в повітря робочої зони можуть супроводжуватись як виробничі процеси, кінцевим продуктом яких є власне наноматеріали (електронно-променевиї синтез у вакуумі, механосинтез, хімічний синтез тощо), так і процеси, що не пов'язані з нанотехнологіями, зокрема, електрозварювання [2]. Своєю чергою, протягом останніх років накопичено достатньо експериментальних даних, які свідчать про те, що речовинам у нанодіапазоні притаманна більша біологічна активність та пошкоджуюча дія [3]. Отже, існує необхідність вдосконалення альтернативних методів тестування потенційної небезпеки нових зварювальних матеріалів, зокрема, з використанням підходів, що застосовуються при скринінговій оцінці наноматеріалів.

Сучасні альтернативні методи тестування речовин хімічного та біологічного походження, у тому числі, й наноматеріалів, у багатьох випадках мають стати заміною загальноприйнятим токсикологічним дослідом на лабораторних тваринах. Токсичність наночастинок зумовлена, насамперед, розвитком оксидативного стресу, перекисним окисненням мембран із подальшим збільшенням їх проникності, порушенням функцій та руйнуванням [4]. Скринінгова оцінка нових матеріалів у методах *in vitro* дозволяє отримати попередню інформацію щодо потенційної небезпеки, а також є доцільною з позицій біоетики. Тому розробка наукових підходів до експрес-оцінки небезпечності нанорозмірних об'єктів різної хімічної природи та складу є одним з пріоритетних завдань сучасної експериментальної медицини, що сприятиме уточненню механізмів пошкоджуючої дії на організм нанорозмірних об'єктів, удосконаленню оцінки їх небезпечного впливу.

Вибір як тест-об'єкту статевих клітин (сперматозоїдів) обумовлений тим, що незважаючи на порівняно короткий період життя, їх біологічні особливості (плазматична мембрана і акросома, що представляють собою ліпопротеїдні та глікопротеїдні утворення, щільність упаковки білків і нуклеїнових кислот в ядрі, малий вміст води, низький рівень метаболізму в нерухомому стані) зумовлюють велику стійкість до зовнішніх впливів. У той же час, сперматозоїди більш чутливі до оксидативного стресу, ніж інші клітини, через велику кількість поліненасичених жирних кислот, які легко піддаються перекисному окисненню, незначну кількість цитоплазми, що містить низьку концентрацію ДНК-відновлювальних систем та антиоксидантних ферментів, які виявляються нездатними захистити клітинну мембрану на рівні хвоста і акросоми. Накопичення перекисів ліпідів у тканинах супроводжується руйнуванням молекулярної структури клітинних мембран, найважливішими компонентами яких є фосфоліпіди. Інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів залежить від ступеня пошкодження мембран сперматозоїдів.

Отже, **мета роботи** полягала у визначенні можливостей застосування методики експрес-оцінки біологічної дії нанорозмірних фракцій твердої складової ЗА (ТСЗА) для отримання інформації щодо цитотоксичності зварювальних матеріалів.

Матеріали та методи досліджень

Було оцінено пошкоджуючу дію нанорозмірних фракцій ТСЗА, що утворилися під час зварювання високолегованим дослідним електродом з рутиловим видом покриття («14-32») зі зниженим вмістом хрому (VI) (під час гігієнічної оцінки хрому (VI) не виявлено), середній аеродинамічний діаметр частинок ТСЗА – 101,72 нм; а також серійним електродом «Cristal» з рутиловим видом покриття із масовою часткою вмісту хрому (VI) 0,9%, середній аеродинамічний діаметр частинок ТСЗА – 148,5 нм. Іншими основними компонентами досліджуваних електродів «14-32» та «Cristal» є хром (III) (3,91% та 0,71% відповідно), нікель (масова частка 1,39% та 0,74% відповідно) та марганець (масова частка 5,2% та 10,33% відповідно) [1].

Нанорозмірні фракції ТСЗА відбиралися відповідно до способу визначення наночастинок в повітрі робочої зони [5].

Розмір частинок визначали методом динамічного розсіювання світла за допомогою приладу Analysette 12 DynaSizer («Fritsch», Німеччина).

Для проведення морфологічних досліджень сперматозоїдів після експозиції (1 година, $t=37^{\circ}\text{C}$) нанорозмірними фракціями ТСЗА, що утворилися після зварювання досліджуваними електродами, разом із контрольним біоматеріалом, готували мазки замороженого еякуляту шляхом рівномірного розподілу краплі біорідини на предметному склі. Частину препаратів висушували на повітрі, а іншу фіксували етанолом. Фарбування мазків проводили за методикою Лефлера (метиленовим синім), за Майн-Грюнвальдом (фіксація) із забарвленням за Романовським розведеною (1/3) та нерозведеною фарбою [6]. Пофарбовані препарати аналізували з імєрсією під об'єктивом $\times 1000$ з використанням мікроскопу «Carl Zeiss» (Німеччина).

Результати та їх обговорення

Для дослідження цитотоксичної дії нанорозмірних фракцій ТСЗА необхідно було розробити спосіб стабілізації нанопорошків металів у водних розчинах для наступного використання у біомедичних дослідженнях *in vivo* та *in vitro*. Як відомо, для стабілізації наноматеріалів у розчинах використовують органічні та неорганічні сполуки, що забезпечують отримання колоїдних розчинів різного ступеню стійкості. Токсичність композиції визначається не тільки токсичністю діючої речовини (наприклад, наночастинок металу), а також стабілізуючих або інших допоміжних компонентів, що можуть вплинути на біологічну активність отриманого розчину. Принциповим аспектом був пошук стабілізатора, який не тільки не буде підвищувати показники токсичності вихідного матеріалу, а й забезпечить «комфортне» середовище для деяких тест-об'єктів, зокрема, сперматозоїдів великої рогатої худоби, які використовують у скринінгових дослідженнях цитотоксичності наноматеріалів. В якості стабілізатора запропоновано глюкозоцитратний буфер (глюкоза (4 г), натрію цитрат (1 г) у 100 мл дистильованої води), що зазвичай застосовують в експрес-методі визначення токсичності наноматеріалів у розчинах з використанням сперматозоїдів великої рогатої худоби як тест-об'єкту для розморожування сперми, а також в якості контрольного розчину. Встановлено, що середній аеродинамічний діаметр частинок відібраних нанорозмірних фракцій ТСЗА електроду «14-32» у деіонізованій воді становив 333,07 нм, тоді як при використанні глюкозо-цитратного буферу зі співвідношенням глюкози та натрію цитрату 4 : 1 – 101,72 нм. Своєю чергою, розмір частинок ТСЗА електроду «Cristal» у деіонізованій воді становив 249,2 нм, тоді як при використанні глюкозо-цитратного буферу – 148,5 нм.

Таким чином, запропонований стабілізатор дозволяє отримувати відносно стабільні гідрозолі нанорозмірних фракцій ТСЗА, уникаючи при цьому небезпечного впливу на токсичність вихідного матеріалу. Це своєю чергою, це надало можливість оцінити цитотоксичність відібраних проб ТСЗА у

морфологічних дослідженнях сперматозоїдів великої рогатої худоби (бика).

При підрахунку кількості нормальних сперматозоїдів брали до уваги характерні параметри: відсутність дефектів головки та наявність у ній акросоми, а також наявність дефектів середньої частини та хвоста, що відповідає критеріям норми [7]. Аномальні сперматозоїди підраховували з урахуванням розподілення дефектів у різних відділах структури. Кожний з них був віднесений до однієї з груп: аномалії головки, відсутність акросоми в ній, або зменшення її області, дефекти середньої частини та хвоста. У кожній із зазначених груп розраховували частку нормальних та аномальних сперматозоїдів як відсоток на 100 порохваних клітин (відсоткове співвідношення) (табл.1). Це дозволило визначити зростання відсотка аномальних клітин та зниження частки морфологічно нормальних клітин у порівнянні з контролем, що характеризує наявність тератоспермії. Ступінь вираженості її залежить від впливу нанорозмірних фракцій ЗА і проявлялася як при дії ТСЗА електроду «Cristal», так і та дослідного електроду «14-32». У той же час, при дії нанорозмірних фракцій ТСЗА, що утворилися під час зварювання електродом «14-32», частка нормальних сперматозоїдів була вдвічі меншою порівняно зі сперматозоїдами, які були інкубовані з нанорозмірними фракціями ТСЗА, що утворилися внаслідок зварювання серійним електродом «Cristal» (14% та 28% відповідно) (табл.1). Останнє може бути наслідком несприятливого впливу нікелю та хрому (III) у складі ЗА електроду «14-32», масова частка яких є більшою порівняно з відповідними складовими ЗА електроду «Cristal», попри відсутність Cr (VI) та меншу кількість марганцю.

Виявлені дефекти статевих клітин при дії досліджуваних нанорозмірних фракцій ТСЗА розвивалися у різних відділах. Зокрема, серед дефектів сперматозоїдів найбільш часто виявлялися аномалії головки та хвоста. Так, у головці вони характеризувалися зміною її форми (грушовидна та трикутна), нахиленням, частою відсутністю акросомальної області або зменшенням її розміру, а також набряковими процесами. Дефекти хвоста характеризувалися його вкороченням, закрученням у петлю різних розмірів та у спіраль на всіх його ділянках. Характерною особливістю хвоста сперматозоїда є рухливість, де кінцевий відділ апарату

руху представляє найважливішу його частину. Порушення у ньому гальмує рухливість або призводить до повної її відсутності (астенозооспермія). Зокрема, в експерименті аномалії закручення кінцевого відділу у петлю спостерігалися при дії обох досліджуваних зразків.

Слід звернути особливу увагу на одночасне виявлення в різних відділах одного сперматозоїда подвійних та потрійних аномалій. Так, при дії «Cristal» відзначалися дефекти головки (набряк, трикутна форма, відсутність акросоми, нахил), середньої частини (набряк) та хвоста (вкорочення, його відсутність, закручення у петлю кінцевого відділу); при дії «14-32» – дефекти головки (набряк, нахил, відсутність акросоми), середньої частини (потовщення) та хвоста (вкорочення, петля на різних його ділянках, набряк). Цей комплекс морфологічних аномалій сперматозоїдів відображає зниження рухливої активності та функціональної повноцінності.

Крім визначених аномалій сперматозоїдів спостерігалася їх агрегація (скупчення), що свідчить про їх патологічний стан. Також звертала на себе увагу наявність залишкових тілець як при дії ТСЗА електроду «14-32», так і при дії ТСЗА електроду «Cristal», що, ймовірно, є результатом загибелі сперматозоїдів унаслідок перекисного пошкодження мембран та наявності у них морфологічних аномалій.

Висновки

Встановлено, що експозиція сперматозоїдів бика нанофракціями ТСЗА, що утворилися внаслідок зварювання серійним зварювальним електродом «Cristal» та дослідним електродом з поліпшеними санітарно-гігієнічними характеристиками «14-32», спричиняла морфологічні аномалії статевих клітин. При цьому частка нормальних сперматозоїдів була удвічі меншою при дії нанорозмірних фракцій ТСЗА електроду «14-32» порівняно зі сперматозоїдами, що були експоновані нанорозмірними фракціями ТСЗА серійного електроду «Cristal» (14% та 28% відповідно).

Запропонований експрес-спосіб може бути використаний в якості скринінгового при дослідженнях зварювальних матеріалів, при цьому доцільним є проведення подальших досліджень щодо валідності отриманих даних та наступного впровадження у практичну діяльність.

Література:

1. Левченко О.Г. Цитотоксичність зварювальних аерозолів, що утворюються під час зварювання покритими електродами / О.Г. Левченко, О.В. Демецька, А.О. Лук'яненко // Український журнал з проблем медицини праці. – 2016. – № 3(48). – С. 30–36.
2. Demetska O. V. On the problem of exposure control of nanomaterials at workplace / O.V. Demetska, T.Yu. Tkachenko // Український журнал з проблем медицини праці. – 2015. – № 4(45). – С. 10–13.
3. Buchmen J. Understanding nanoparticle toxicity mechanisms to inform redesign strategies to reduce environmental impact. Acc. Chem. Res. – 2019. – № 6 (52). – 1632–1642.
4. Horie M. Role of oxidative stress in nanoparticles toxicity / M.Horie, Y.Tabei // Free Radic Res. 2020. – Dec 18. – P.1–12.
5. Патент України № 101308 на корисну модель. Експрес-методи визначення токсичності наноматеріалів у розчинах in vitro з використанням сперматозоїдів великої рогатої худоби як тест-об'єкта // Демецька О.В., Леоненко Н.С., Я.Д. Заявник і власник Державна Установа «Інститут медицини праці Національної Академії Медичних Наук України». – Заявка № u201412531; заявл. 19.12.2014; опубл. 10.09.2015, Бюл. № 17.
6. Багрій М.М. Методики морфологічних досліджень / М.М. Багрій, В.А. Діброва та ін. // Вінниця : Нова книга, 2016. 328 с.
7. Гончаров Н.П. Атлас морфологических форм сперматозоидов / Н.П. Гончаров, А.Д. Добрачева, М.В. Корякин // Медицинское информационное агентство, 2018. 104 с.

Дзевульська І. В.
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри описової та клінічної анатомії
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Маліков О. В.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри описової та клінічної анатомії
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

РОЗВИТОК ОРГАНІВ ЛЮДИНИ В ЕВОЛЮЦІЙНОМУ ТА ПОРІВНЯЛЬНОАНАТОМІЧНОМУ АСПЕКТАХ

У статті розглянуто, як в процесі еволюції виникли і трансформувалися основні органи і фізіологічні системи організму людини. З позиції порівняльної анатомії також показано схожість ембріонів людини і тварин, що є переконливим доказом на користь спорідненості людини з іншими формами життя. Будучи результатом еволюційного процесу, тіло людини успадкувало ряд систем від інших організмів. Порівняння з різними сучасними і викопними хребетними дозволяє виявити основні зміни, які призвели до формування специфічних особливостей будови органів людини.

Ключові слова: еволюція, походження, філогенез, ембріон.

В статье рассмотрено, как в процессе эволюции возникли и трансформировались основные органы и физиологические системы организма человека. С позиции сравнительной анатомии также показано сходство эмбрионов человека и животных, что является убедительным доводом в пользу родства человека с другими формами жизни. Являясь результатом эволюционного процесса, тело человека унаследовало ряд систем от других организмов. Сравнение с различными современными и вымершими позвоночными позволяет выявить основные изменения, которые привели к формированию специфических особенностей в строении органов человека.

Ключевые слова: эволюция, происхождение, филогенез, эмбрион.

The article examines how the main organs and physiological systems of the human body emerged and transformed in the process of evolution. From the standpoint of comparative anatomy, the similarity of human and animal embryos is also shown, which is a convincing argument in favor of the relationship between humans and other forms of life. As a result of the evolutionary process, the human body has inherited a number of systems from other organisms. Comparison with various modern and extinct vertebrates reveals the main changes that led to the formation of specific features in the structure of human organs.

Key words: evolution, origin, phylogeny, embryo.

Подібність ембріона людини до ембріонів тварин є переконливим доказом на користь нашої спорідненості з іншими формами життя. У кожній тварини, від черв'яка до людини, ріст тіла бере початок лише з двох шарів клітин – зовнішнього (ектодерма) і внутрішнього (ентодерма), що відповідають двом шарам клітин, якими представлено тіло таких примітивних безхребетних, як медуза. З ектодерми розвиваються шкіра та нервова тканина; з ентодерми – внутрішнє покриття травного тракту і пов'язані з ним органи, такі як підшлункова залоза і печінка, а також зяброві або легеневі тканини та деякі інші органи. У всіх хребетних з середнього шару – мезодерми – розвивається більшість частин тіла, зокрема кістки, м'язи, артерії та вени, органи статевої та сечової систем та хорда, що є попередником хребта [6].

На ранній стадії життя ембріона клітини мезодерми по обох боках хорди утворюють сегменти (соміти), що є двосторонніми зачатками сегментованого тіла хребетних. На цій стадії зародок людини нагадує зародок риби: має подібний риб'ячому мозок, «зяброві мішки» на шиї, зачатки кінцівок, схожі на плавники; розділені на сегменти м'язи вздовж тулуба; хвіст; серце та нирки, подібні

рибам, і кілька великих парних кровоносних судин, подібних до тих, які у риб з'єднують серце і зябра.

Незабаром первинні органи, які роблять зародок людини схожий на риб'ячий, зазнають змін, що наближають їх до ссавців. Зяброві перегородки не перетворюються на зябра, а утворюють обличчя, щелепи, гортань, язик, вуха та ендокринні органи, розташовані в ділянці шиї. З потенційного риб'ячого плавального міхура розвиваються легені. Більшість парних кровоносних судин, що з'єднують серце та зябра, зменшуються в розмірах і зникають. Артерії кінцівок починають функціонувати. У серці утворюються перегородки; нирки набувають форми, характерної для ссавців. Тулуб втрачає частину м'язів – з'являється талія. Через деякий час про хвіст зародка нагадують лише зрощені кістки в нижній частині хребтового стовпа [5, с. 7].

На період між четвертим та шостим тижнями розвитку ембріон людини перетворюється з рибоподібного організму на організм, який не відрізняється від зародка мавпи. У двомісячному віці зародок вже є крихітною людиною.

В схожості будови тіла людини і деяких сучасних та викопних тварин лежить ключ до

вирішення питання щодо їх спільних предків: чим більше подібних ознак, тим ближче спорідненість. Проте слід провести ретельну відмінність між гомологічними органами тіла, подібність яких викликана спільним походженням (наприклад, верхня кінцівка людини і крило птаха), та аналогічними органами, які, хоча і здаються схожими, однак не мають єдності походження (наприклад, крила мух і птахів). Сучасні примітивні морські організми, схожі на тих, які жили 700 мільйонів років тому, свідчать про значну давнину основних характерних рис нашого тіла: його внутрішньої будови і зовнішнього вигляду, передньої та задньої сторін, правого та лівого боків. Морська актинія має лише два шари клітин: один – зовнішній – служить захистом і передає інформацію про зовнішній світ, інший – вистилає її внутрішню порожнину та забезпечує харчування і розмноження. Через єдиний отвір надходить їжа, яку перетравлюють клітини, що вистилають внутрішній мішечок, і через той же отвір виділяються відходи життєдіяльності тіла та відкладаються яйця. У хробаків цей мішечок перетворюється на трубку, що має рот з одного кінця і задній прохід з іншого, що в основному відповідає будові системи травлення людини [7].

Таке розташування органів автоматично призводило до того, що у тіла можна було розрізнити передню і задню частини. Спеціальні клітини, згруповані у вигляді м'язів, допомагали організмам рухатися вперед у пошуках їжі. Навколо рота з'явилися пучки щупалець або зуби для захоплення їжі. Клітини, які спеціалізувалися в пошуках їжі по запаху або зовнішньому вигляду, також зосереджувалися в передній частині тіла, де формувалася голова з мозком, що координував сигнали нервової системи, яка постійно спеціалізувалася.

Тим часом тіло ранніх червоподібних предків людини набуло двосторонньої симетрії: одна сторона віддзеркалювала другу. Це полегшувало просування вперед, поворот у сторони та збереження правильного курсу руху. Парність у людини кінцівок, очей, вух і ніздрів є наслідком такої будови тіла.

Тіло людини складається в основному з кісток та м'язів, які розвинулися з середнього шару клітин, що вперше утворився між двома іншими шарами в деяких ранніх безхребетних. У багатьох з них з'явилася зовнішня раковина або скелет для захисту і опори, а у хребетних розвився внутрішній кістковий скелет. Скупчення кальцію і фосфору забезпечувало захист життєво важливих органів і слугувало місцем прикріплення м'язів, що створювало точку опори для кінцівок або плавників.

Основною частиною скелета всіх пізніх хребетних є спинний хребет (хребтовий стовп), що складається із сполучених між собою хребців. Вони вкривають легко уразливий спинний мозок. Ребра, розташовані через певні проміжки по обидва боки спинного хребта, захищають м'язи внутрішні органи і служать місцем прикріплення розташованих між ними м'язових волокон. За допомогою м'язів риба повертає своє тіло, відштовхується хвостом від води і просувається вперед.

У риб майже прямий хребет і порівняно слабкі хребці. Ранні земноводні, такі як *Ichtyostega*, мали

міцний, вигнутий у вигляді плавної дуги хребет, до якого знизу було фіксовано тіло; велика грудна клітка підтримувала тіло, коли воно лежало на землі. Крім того, ребра розсувалися і зсувалися, допомагаючи роботі легень.

У деяких наземних хребетних спинний хребет зазнав складних змін. По мірі того як кінцівки перетворювалися на органи пересування, хвіст зменшувався і перетворювався на балансір. У людиноподібних мавп і людини хвіст зник зовсім, ребра в області шиї та попереку теж поступово зникли. У плазунів, колишніх предків ссавців, зменшився розмір шийних ребер, що дозволило їм більш вільно рухати головою, а шийні хребці випросталися і підняли голову вгору. У деяких ссавців в результаті подальшої зміни двох перших шийних хребців голова стала ще більш рухомою. В людини позначився другий вигин хребта в нижній частині спини, який підняв груди і подав її трохи назад. Груді й голова виявилися вищими за ребра, що забезпечило тілу гарний баланс при стоянні на двох ногах.

Щодо черепа й зубів, то вони також мають різне і складне походження. У ранніх хребетних, які подекуди нагадували міног, по суті, не було ні черепа, ні щелеп. Шкірний покрив складала хрящові або кісткові пластинки, які прикривали голову та шию, захищали мозок, очі і внутрішнє вухо та надавали міцності зябровим щілинам, що розташовувалися по боках голови [3].

У деяких риб частина зябрових пластинок зникла, одна пара збільшилася і утворила рухливі щелепи, з горбків яких згодом розвинулися зуби – гострі покриті емаллю відростки, укріплені шкірою. Згодом деякі захисні пластинки, що знаходилися в шкірі, злилися воедино з черепною коробкою, прикривши більшу частину голови, і, з'єднавшись з щелепами, перетворилися на міцний кістковий череп. При цьому в нижній щелепі утворилися додаткові кістки.

Кістки, що раніше знаходилися у шкірному покриві, сформували верхню і передню частини черепа, а також в основному його бічні стінки та піднебіння. Тільки задня частина та основа мозку людини все ще захищені кістками древньої черепної коробки.

Можна простежити походження майже всіх кісток черепа людини від черепа кистеперих риб, що жили триста п'ятдесят мільйонів років тому. Проте, пристосовуючись до життя на суші, ці риби втратили кістки, що захищали зябра й глотку. У земноводних, як і у ссавців, з'явилися різні види зубів, а також чимало утворів черепа. Поряд з цим зникли деякі кістки черепа, дрібні кістки колишнього щелепного зчленування перемістилися і стали слуховими кісточками середнього вуха. Одночасно черепні коробки ранніх ссавців збільшилися разом зі збільшенням об'єму мозку. Подальші зміни будови черепа відповідали розвитку мозку ранніх приматів [2].

Кінцівки являють собою відростки тіла, історію яких можна простежити по викопним решткам, починаючи з масивних плавників рипідистій (*Rhipidistia*) – кистеперих риб, які, можливо, є предками усіх наземних хребетних. Ці плавники слугували головним чином в якості балансірів, але були

досить сильними, що дозволяло їх власникам, які дихали повітрям, перепозвати на коротку відстань по суші. Передні плавники (попередники верхніх кінцівок) були приєднані до плечового поясу, прикріплених в свою чергу до черепа. Задні плавники (попередники нижніх кінцівок) мали прикріплення до кісток тазу всередині тіла.

У ранніх земноводних з плавників розвинулися членисті кінцівки. Коліна та лікті видавалися убік по сторонам тіла. Задні кінцівки були прикріплені до тазового поясу, посиленого зв'язкою зі спинним хребтом, що полегшувало просування вперед. Одночасно з цим плечовий пояс від'єднався від черепа, таким чином голова і передні кінцівки отримали можливість рухатися незалежно один від одного. Майже кожна з кісток кінцівок цих давніх доісторичних тварин має свій аналог зі скелетом людини. Зміни пов'язані в основному не з кількістю кісток, а із співвідношенням їх розмірів.

У високорозвинених плазунів, схожих на ссавців, які є далекими нащадками земноводних, розвинулися кінцівки з ліктями і колінами, що знаходяться з нижнього боку тіла, що дозволило виконувати більш широкі кроки і швидше пересуватися по суші. Кожна з кінцівок закінчувалася п'ятьма витягнутими вперед кігтистими пальцями; колишній масивний плечовий пояс став легше, що збільшило рухливість передніх кінцівок. Така ж будова тіла збереглася і у ранніх ссавців.

Нервова система людини походить від невпорядкованої нервової сітки (філогенетично – сітчаста стадія) нижчих істот, подібних медузам. У риб з'явилася внутрішньо взаємопов'язана нервова структура, спинний мозок якої керує рефлекторними діями, пересилає до головного мозку сигнали від нервових закінчень, що спеціалізуються на смакових, нюхових і зорових відчуттях. Нервова система також підтримує рівновагу і передає нервові імпульси від головного мозку окремим групам м'язів [1].

У людини, як і у ранніх хребетних, основні органи чуття зосереджені в голові – колишньому передньому кінці тіла. У людини, як і у риб, більшість цих органів отримують відчуття від речовин, розчинених у воді, або від вібрацій, що проходять по рідині. Так, смакові сосочки язика людини розрізняють речовини, що розчинені у воді. Носові мембрани повинні бути вологими, щоб відчувати запахи. Оскільки носові мембрани пов'язані і з ротом, запахи є поєднанням смакових і нюхових відчуттів. Як і у риб, рідина міститься у внутрішньому вусі людини, забезпечуючи відчуття рівноваги. Але внаслідок змін у ході еволюції – спочатку у земноводних, потім у плазунів і нарешті у ссавців – зазнали змін деякі частини колишніх риб'ячих зябер, забезпечивши вуха зовнішніми отворами і перетворивши їх на ефективні органи слуху, які сприймають звукові коливання, що передаються повітрям.

Очі виникли раніше за вуха, що утворилися з чуливих до світла плям, які мали примітивні безхребетні. Вже у перших риб були парні очі, подібно очам людини. Але слезові залози з'явилися тільки у земноводних, а повіки утворилися ще пізніше – у плазунів. Гострий біокулярний колірний зір, який притаманний людині, виник у предків людиноподібних мавп, що вели денний спосіб життя.

Головний мозок як координуючий центр нервової системи з'явився вже у таких примітивних тварин, які дожили до теперішнього часу (наприклад, плоскі черви). Проте вони, як і більшість безхребетних, керувалися здебільшого інстинктом; розумна поведінка стала можливою тільки з появою більш великого й складного мозку. Вже у ранніх риб мозок складався з трьох основних частин: задньої, середньої та передньої. Однак функції мозку риб вкрай обмежені. Його задня частина забезпечує рівновагу, середня відповідає за зір, а передня відповідає за нюх. У плазунів порівняно сильніше розвинені задня і середня частини мозку, що сприяє поліпшенню слуху, зору та у координації діяльності органів чуття; всі ці еволюційні зміни допомагають пристосуватися до наземного способу життя. У ранніх ссавців мозок стає значно більшим, ніж у плазунів. У задній частині мозку з'являється великий мозочок, який здійснює координацію складних рухів. Функція координації діяльності органів чуття передавалася в передню частину, з якої розвинувся великий, що має численні звивини, відділ головного мозку, який керує процесами запам'ятовування. Навіть у ссавців з маленьким мозком передня частина мозку переважає над середньою. У більш високорозвинених ссавців, наприклад у мавп, передні частки мозку стають ще більшими. Відповідно, головний мозок людини перетворив своїми великими розмірами сам череп [4].

Легені за своїм походженням, ймовірно, походять з вологих мішечків у глотці кистеперих риб, в яких вони накопичували атмосферне повітря, необхідне для життя в болотах з низьким вмістом кисню. Легеневі мішки земноводних і навіть плазунів ще й зараз мають ділянки, пристосовані для поглинання кисню. Легені ссавців більші за розмірами і складніші за будовою. У земноводних повітря накачується м'язами глотки, а у ссавців свого роду вакуумний насос приводиться в дію м'язами ребер та діафрагмою.

У риб ніс, що виконував спочатку лише функції нюху, перетворився в орган, який дозволяє всмоктувати повітря в легені та запобігає потраплянню до них води. У плазунів з'явилось кісткове піднебіння, що частково відділяє їжу від вдихуваного повітря. У ссавців до кісткового піднебіння додався м'яке піднебіння, що дозволяє не переривати дихання під час їжі, що життєво необхідно для теплокровних тварин.

Система кровообігу людини успадкувала архаїчні риси: солоний смак крові свідчить про те, що нашими предками є прості одноклітинні організми, пристосовані до життя в морському середовищі. Однак система зазнавала корінного перетворення. Стара система «серце-зябра», що була у предків сучасних риб, перетворилася на систему, що складається із серця та кровоносних судин, якими венозна кров подається в легені, а свіжа, збагачена киснем кров надходить з легень до клітин по всьому тілу. У предків людини, холонокровних земноводних й плазунів, легені розвивалися швидше, ніж система кровообігу. Тільки у птахів і ссавців є чотирикамерне серце, в якому артеріальна кров повністю відокремлена від венозної. Така ефективна система кровообігу робить людину теплокровною

і дозволяє підтримувати рівний темп життєдіяльності – незалежно від часу доби та температури навколишнього середовища.

Нирки, вочевидь, походять від наявних на той час у безхребетних ізольованих трубок, по яких відходи життєдіяльності організму відкачувалися з порожнин між органами. У риб ці насоси згрупувалися у вигляді двох довгих смужок, розташованих всередині тіла; до них додалися очищуючі кров нирки, і відходи організму почали виходити через спеціальний вивідний отвір – клоаку. У плазунів нирки утворили два щільних скупчення, зосереджених в задній частині тіла. У людини та інших ссавців у ниркових каналцях з'явилися протоки, які відводять частину води назад у тіло, що перешкоджає його висиханню [5].

Література:

1. Дзевульська І. В., Маликов А. В. Некоторые аспекты развития нервной системы. *Медичний форум* 21. 2020. С. 15–18.
2. Дзевульська І. В., Маликов А. В. Развитие черепа: некоторые литературные данные. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 20. 2018. С. 43–46.
3. Ковальчук А. В., Маликов О. В., Дзевульська І. В. Историчні аспекти вивчення деяких викопних черепів. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 3. 2014. С. 12–15.
4. Маликов А. В., Ковальчук А. И., Бондарец Д. В., Дзевульська І. В. Исторические и морфофункциональные аспекты изучения эпифиза. *Молодий вчений*. 1 (03). 2014. С. 223–225.
5. Gribbin I. *The Monkey Puzzle*. Bodley Head. 1982. P. 43–50.
6. Romer A. S. *Man and the Vertebrates* (2 vols). 1954. P. 112–114.
7. Wood P., Vaczek L., Hamblin D., Leonard I. *Life Before Man*. Time inc. 1972. P. 46–51.

Кондратюк В. Є.

*доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця*

Тарасюк А. П.

*старший лаборант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця*

Бичков О. А.

*кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця*

ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ, ГЕМОДИНАМІКИ ТА ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

У статті проведено аналіз сучасної вітчизняної та іноземної літератури щодо структурно-функціональних змін серця, гемодинаміки, особливостей лікування у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Встановлено, що ступінь вираженості системного запалення у поєднанні із змінами структурно-функціонального стану серця та гемодинаміки є вкрай важливими прогностичними факторами при оцінці стану хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Дані фактори мають суттєвий вплив як на перебіг основного захворювання, так і на якість життя пацієнтів.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, системне запалення, артеріальний тиск.

Статья посвящена анализу современной отечественной и иностранной литературы касательно структурно-функциональных изменений сердца, гемодинамики, особенностей лечения у больных с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией. Установлено, что степень выраженности системного воспаления в сочетании с изменениями структурно-функционального состояния сердца и гемодинамики крайне важны при прогнозировании и оценке состояния больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с артериальной гипертензией. Данные факторы оказывают существенное влияние как на течение основного заболевания, так и на качество жизни пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, системное воспаление, артериальное давление.

The article analyzes the modern domestic and foreign literature on structural and functional changes of the heart, hemodynamics, features of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension. It is established that the severity of systemic inflammation in combination with changes in the structural and functional state of the heart and hemodynamics are extremely important prognostic factors in assessing the condition of patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension. These factors have a significant impact on both the underlying disease and the quality of life of patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, systemic inflammation, blood pressure.

Постановка проблеми. Впродовж останніх десятиліть внаслідок погіршення екологічної ситуації, широкого розповсюдження тютюнопаління серед населення України хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) набуло загрозливого розповсюдження та посіло одне з провідних місць в структурі смертності [1].

ХОЗЛ – це глобальна медична, соціальна та економічна проблема, яка ускладнюється несечасним виявленням хвороби та недостатньою ефективністю лікування [2, 3]. На сьогодні у світі близько 328 млн. осіб страждають на ХОЗЛ, кількість яких, як очікується, зросте протягом наступних декількох десятиліть в результаті збільшення поширеності куріння в країнах, що розвиваються, та помітного старіння населення в країнах з високим рівнем доходу. Поширеність ХОЗЛ серед осіб

після 40 років сягає 10 % і при цьому воно являє собою четверту причину смертності по всьому світу [4]. В Україні статистика поширеності ХОЗЛ ведеться з 2009 року, і цей показник, за даними Центру медичної статистики МОЗ України, становить на сьогодні 1 %, що є значно нижчим від світового, однак має тенденцію до стрімкого зростання. Поширеність ХОЗЛ в Україні становить близько 3000 випадків на 100000 населення і щорічно зростає на 8%, а смертність від ХОЗЛ в Україні набагато вища, ніж в інших європейських державах [1, с. 5].

На сьогоднішній день досягнуто значних успіхів як у діагностиці, так і в лікуванні ХОЗЛ, проте частота виникнення та темпи прогресування хвороби постійно зростають. Основною причиною звернення хворих на ХОЗЛ за медичною допомогою є розвиток загострень захворювання,

яке вимагає не тільки призначення додаткової терапії, але й госпіталізації. Загострення ХОЗЛ призводять не тільки до виражених легеневих порушень, а й до позалегенових проявів (втрата маси тіла, дисфункція скелетних м'язів та залоз внутрішньої секреції, системна гіпоксія), які впливають на клінічний перебіг та прогноз [6, 7].

Відомо, що пік захворюваності на ХОЗЛ припадає в середньому на людей старшого віку в середньому 55–65 років [5], а для цієї вікової популяції властива проблема поєднаних патологій, тобто проблема коморбідності [7, 8]. Наявність супутніх захворювань негативно впливає на хворих з ХОЗЛ, знижуючи якість життя та збільшуючи ймовірність госпіталізації та смертності. Справді, наявність більше однієї супутньої хвороби більш ніж подвоює ризик смертності, і багато пацієнтів із ХОЗЛ помирають через їх супутні захворювання, а не через ХОЗЛ, особливо при легкому та середньо-тяжкому перебігу. Одними із найрозповсюдженіших коморбідних захворювань при ХОЗЛ є серцево-судинні захворювання, особливо артеріальна гіпертензія (АГ). [5, 8]. За даними статистики в Україні супутню АГ має більше 35% хворих на ХОЗЛ, а серед пацієнтів з ХОЗЛ поширеність АГ становить більше 50% і негативно впливає на частоту госпіталізації та ризик смерті. Спільними факторами ризику АГ та ХОЗЛ визнано паління (високий відсоток курців як серед чоловічого, так і жіночого населення), низька фізична активність, надмірна маса тіла, хронічний апное під час сну, вплив несприятливих екологічних і професійних чинників [1, 5, 8]. Існує ряд механізмів, які пояснюють взаємовідношення АГ та ХОЗЛ, включаючи системне запалення, низьку фізичну активність, нейрогуморальну активацію, аритмії, ендотеліальну дисфункцію та значне падіння плеврального тиску під час вдиху.

З'ясовано, що при більш тяжкому перебігу ХОЗЛ зростає кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з АГ у поєднанні з ХОЗЛ. При АГ 1 ст. та 2 ст. у пацієнтів з клінічними групами А та В встановлюється додатковий помірний серцево-судинний ризик (ССР). При АГ 3 ст. у клінічній групі А та при АГ 1 ст. та 2 ст. у клінічній групі С – додатковий високий ССР. Відповідно при клінічній групі D та АГ 3 ст. при клінічних групах В, С – додатковий дуже високий ССР [9].

Проведений кореляційний аналіз показав, що ступінь АГ має прямий кореляційний зв'язок (+0,48) із кількістю загострень на рік у пацієнтів з АГ у поєднанні з ХОЗЛ. Встановлено прямий кореляційний зв'язок (+0,62) між ступенем АГ та кількістю загострень за рік у пацієнтів з АГ у поєднанні з ХОЗЛ.

Відповідно, ступінь АГ має прямий кореляційний зв'язок (+0,61) з вираженістю симптоматики ХОЗЛ. При аналізі співвідношення ступеня АГ до клінічної групи ХОЗЛ виявлено пряму залежність між ступенем АГ та клінічними групами ХОЗЛ, оскільки чим більший ступінь АГ, тим частіша госпіталізація пацієнтів [1, 7, 8, 9].

Мета роботи – пошук інформації в літературних та електронних ресурсах, систематизація даних стосовно особливостей системного запалення, структурно-функціонального стану серця, гемодинаміки та лікування у хворих на хронічне

обструктивне захворювання легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією.

Результати та обговорення. Дослідження останніх років свідчать, що співіснування декількох хвороб змінює перебіг кожної з них, сприяє більш ранньому формуванню ускладнень і створює труднощі для терапії. Так, зниження ОФВ1 на кожні 10% супроводжується зростанням серцево-судинної летальності на 28%, а ризик нефатальних форм ІХС – на 20% [7]. Серед причин, які призводять до прогресуючого перебігу ХОЗЛ, особливо у поєднанні з АГ, важлива роль належить наявності імунodefіцитного стану, який обумовлений розвитком системної запальної реакції або «системного запалення» [10]. Запалення проявляється активацією імунокомпетентних клітин (ІКК) периферичної крові та прозапальних факторів сироватки, серед яких найбільш значимими є фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та інтерлейкін-8 (ІЛ-8), а також трансформуючий фактор росту- β (ТФР- β). ТФР- β – це один із універсальних маркерів, який впливає на процеси ініціації проліферації фібробластів, синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу, кооперацію клітин запалення. Хоча його дія в більшості випадків викликає пригнічення імунної системи (пригнічення гемопоезу, синтезу прозапальних цитокінів, формування цитотоксичних NK- та T-клітин), доведено, що ТФР- β посилює синтез білків міжклітинного матриксу, колагену, активує нейтрофіли, сприяє новоутворенню сполучної тканини та судин [11, 12]. ІЛ-8 – це один із найбільш важливих цитокінів запалення, який відносять до суперродини хемокінів, що регулюють активацію та рухливість клітин у вогнищі запалення. Продукцентами ІЛ-8 є лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити, різні епітеліальні клітини, фібробласти, гепатоцити, проте головні клітини, які синтезують ІЛ-8, – це моноцити/макрофаги та ендотеліоцити [13]. Саме вони беруть безпосередню участь як у формуванні запального процесу у бронхіальному дереві, так і у розвитку запалення в ендотелії судин при їх атеросклеротичному ураженні. Продукція ІЛ-8 починається у відповідь на активацію клітин різними біологічно активними речовинами, що включають компоненти клітинних стінок бактерій, вірусів, які є потенційними агентами, що викликають загострення ХОЗЛ. Основна роль ІЛ-8 полягає в хемотактичному та активуючому впливі на нейтрофіли, в посиленні міграції фагоцитів у місце потрапляння чужорідного мікроорганізму та активації ними синтезу молекул адгезії. ФНП- α – найважливіший прозапальний цитокін, який відіграє провідну роль як у формуванні інсулінорезистентності (патогенетичної основи метаболічного синдрому), так і запальних змін у бронхіальному дереві. Він сприяє регресії генів, які контролюють накопичення неестерифікованих жирних кислот в жировій тканині, у зв'язку з чим вони швидко стають доступними для печінки і, таким чином, підвищується пул вільних жирних кислот у печінці. ФНП- α – є прозапальним цитокіном, який, в тому числі, сприяє продукції ІЛ-6. В подальшому це викликає блокаду активності інсулінового рецептора, а як наслідок – прогресування ожиріння та інсулінорезистентності

[14, 15]. ІЛ-6, в свою чергу, має як безпосередній зв'язок із ожирінням, оскільки продукується і жировими клітинами, так і є предиктором розвитку цукрового діабету 2 типу, які часто супроводжують АГ. ІЛ-6 пригнічує інсулінозалежну сигнальну трансдукцію в тканині печінки. В експерименті показано, що введення ІЛ-6-нейтралізуючих антитіл сприяло зменшенню явищ інсулінорезистентності [16].

На сьогоднішній день у хворих на АГ часто спостерігається метаболічний синдром (МС) – симптомокомплекс, який проявляється зниженням чутливості периферичних тканин до інсуліну і гіперінсулінемією, збільшенням маси вісцерального жиру, порушенням ліпідного, вуглеводного, пуринового обмінів, а також, власне, артеріальною гіпертензією.

Відомо про роль ожиріння (особливо абдомінального) у розвитку АГ. Доведено, що резидентні імунні клітини після адипоцитів є другим за величиною клітинним компонентом жирової тканини і, таким чином, відіграють важливу роль у підтримці її гомеостазу. Ожиріння, викликане змінами в їх кількості і активності, спричиняє активацію місцевої, а пізніше і системної запальної відповіді, забезпечуючи перехід від простого ожиріння до захворювань, таких як цукровий діабет 2 типу, АГ, та ішемічна хвороба серця. При поєднаному перебігу ХОЗЛ та МС, відбувається більш виражена активація синтезу прозапальних цитокінів. Ці зміни обумовлені стимуляцією гуморальної ланки імунної системи, дисімуноглобулінемією при зниженні загальної кількості CD3⁺ лімфоцитів на фоні розвитку лептинорезистентності та гіперлептинемії за наявності МС [16, 17, 18].

Відомо, що жирова тканина є не лише депо енергетичних резервів організму, але й метаболічно активним органом, який через біоактивні пептиди (адипокіни) регулює системний метаболізм та запалення. Тому надлишок жирової тканини призводить до дисбалансу адипокінів [17, 18], що супроводжується розвитком гіперглікемії та резистентності до інсуліну, дисліпідеміями, артеріальною гіпертензією, протромботичними та прозапальними впливами. Важливу роль у взаємозв'язках МС та ХОЗЛ відводять адипоцитокіну лептину, дія якого проявляється на рівні гіпоталамуса, де він зв'язується з рецепторами, гальмує прийом їжі і підвищує витрати енергії [19]. Однак відомо, що рецептори лептину розміщені також на бронхіальних і альвеолярних епітеліальних клітинах, клітинах гладких м'язів та підслизової оболонки бронхів, що дає змогу припустити вплив на респіраторну функцію. Дослідники вважають, що патогенетична роль лептину в розвитку бронхообструктивного синдрому полягає у його впливі на продукцію цитокінів. Доведено, що лептин гальмує апоптоз CD8⁺ лімфоцитів у підслизовому шарі бронхів, посилюючи запалення безпосередньо в респіраторній системі. При цьому ФНП-α є ключовим цитокіном, який сприяє виникненню гіперінсулінемії, медіатором розвитку інсулінорезистентності, що лежать в основі патогенезу МС, а також медіатором інфекційних та неінфекційних загострень ХОЗЛ [20].

Описано взаємозв'язок між підвищеним рівнем лептину крові та зниженням показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) у хворих на бронхіальну

астму, а також дисбаланс адипокінів під час загострення ХОЗЛ [21].

Біомаркери ХОЗЛ та серцево-судинних захворювань. У проспективному когортному дослідженні Копенгагенського міського дослідження серця (2001-2003 рр.) та Копенгагенського загального дослідження популяції (2003-2008 рр.) вивчалася роль підвищеного рівня запальних біомаркерів у осіб зі стабільною ХОЗЛ як предикторів загострень [22, 23, 24, 25]. Автори повідомляють, що супутні підвищені рівні С-реактивного білка (СРБ), фібриногену та лейкоцитів були пов'язані з підвищеним ризиком частих загострень у осіб зі стабільною ХОЗЛ. Порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем цих біомаркерів, особи з трьома підвищеними запальними біомаркерами мали приблизно в 4 рази вищий ризик частого загострення протягом першого року спостереження.

Патофізіологічні механізми та взаємодія між ХОЗЛ та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), а саме АГ, є складними, включаючи безліч біологічних та імунних механізмів, що модулюють серцеві, респіраторні та системні ефекти. Однак неможливо точно встановити вплив кожного окремого механізму на весь процес [22, 23, 24, 25].

З клінічної точки зору були протестовані деякі біомаркери.

С-реактивний білок є потенційним біомаркером низького ступеня системного запалення та атеросклерозу при ХОЗЛ. Зниження ОФВ 1 / ОФК та ОФЗ 1 корелює з підвищеною високочутливою СРБ, і ризик ішемічної хвороби серця вищий у пацієнтів як із середньою, так і з важкою обструкцією та вищими рівнями СРБ.

Фібриноген – це білок гострої фази запалення, який був описаний як маркер активності ХОЗЛ. Високі рівні цього маркера є предиктором тяжкості та ризику загострення ХОЗЛ.

Натрійуретичний пептид мозку (BNP) та N-кінцевий proBNP (NT-proBNP) є ранніми та чутливими біомаркерами для діагностики серцевої недостатності, пов'язаної зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка, гіпертрофією лівого шлуночка, гострим інфарктом міокарда та ішемією. Вони також вищі у пацієнтів з легеневиими розладами, дисфункцією правого шлуночка, легеневою гіпертензією та *cor pulmonale*. У хворих на ХОЗЛ підвищення рівня BNP та NT-proBNP прямопропорційне тяжкості дисфункції правого шлуночка. BNP також високий у пацієнтів зі стабільною ХОЗЛ та відсутністю легеневої гіпертензії. Крім того, існує сильна кореляція між рівнем BNP та фракцією викиду лівого шлуночка та систолічним тиском легеневої артерії. Нарешті, рівні BNP також були пов'язані з ризиком смертності у хворих на ХОЗЛ.

Тропонін підвищений у 18-27% пацієнтів, госпіталізованих через загострення ХОЗЛ, і є незалежним предиктором смертності як під час загострення, так і в довгостроковій перспективі. VEGF (фактор росту судинного ендотелію) є важливим біомаркером прогнозу при ССЗ. VEGF регулює ангіогенез, сприяючи міграції та проліферації ендотеліальних клітин, збільшуючи проникність судин та модулюючи тромбогенність. Пацієнти

з загостренням ХОЗЛ мають вищий рівень циркулюючого VEGF.

Поверхнево-активний білок D синтезується і секретується бронхіальними та альвеолярними епітеліальними клітинами і може бути виявлений у плазмі людини. Він відіграє важливу роль в імунній та запальній регуляції в легенях, а також виражається в коронарних артеріях, виконуючи протизапальну роль [22, 23, 24, 25].

Як видно із вищенаведених даних, вказані біомаркери відіграють велику роль в перебігу як ХОЗЛ, так і АГ, погіршуючи перебіг захворювань, особливо при їх поєднанні. Це відбувається внаслідок стимуляції процесів системного запалення, що, в свою чергу, призводить до виникнення ендотеліальної дисфункції, ремоделювання судин, продукції прозапальних цитокінів, синтезу молекул адгезії у судинній стінці та появи оксидативного стресу (ОС).

Оксидативний стрес це збільшення виробництва судинами активних форм кисню (АФК), які також відносяться до маркерів внутрішньосудинного запалення. ОС є ланкою патогенезу багатьох захворювань, у тому числі АГ. ОС є одночасно і причиною (внаслідок тканинної гіпоксії і прооксидантних ефектів катехоламінів) і наслідком АГ. Хоча окиснювальний вплив не може бути єдиним в етіології, він сприяє підвищенню АТ в присутності інших про-гіпертензивних факторів.

При АГ ОС є мультисистемним явищем і впливає на серце, нерви, нервову систему, судини і імунну систему. Нами встановлено, що тяжкість АГ асоціюється із ступенем ОС і корелює із ступенем впливу факторів ризику окисного пошкодження, зокрема електромагнітним опроміненням. ОС при АГ бере участь у розвитку важливих процесів судинного ремоделювання: ендотеліальної дисфункції, запалення, гіпертрофії, апоптозу, міграції, фіброзу, ангиогенезу [26], тоді як NO і CO мають здатність модулювати підвищений тонус судин і проліферативні відповіді клітин.

Існуюча на протязі тривалого часу точка зору, що АФК шкідливі для біологічних тканин, останнім часом була поставлена під сумнів. Доведено, що адекватна стимуляція вільнорадикальних процесів в тканинах внутрішніх органів має важливе значення у їх захисті від стресорного ушкодження [27]. На клітинному рівні хронічна гіпоксія призводить до перепрограмування метаболізму мітохондрій, що забезпечує адекватне утворення АТФ і запобігає негативним наслідкам надлишкового генерування мітохондріальних АФК [28]. Також доведено, що АФК можуть служити сигнальними молекулами. АФК та радикальні форми азоту беруть активну участь у регуляції експресії генів (через мітогенетичні сигнали, активацію факторів транскрипції, включаючи NF- κ B, антиоксидантні ферменти і Vcl-2); посиленні продукції стресорних білків (білків теплового шоку, антиоксидантних ферментів тощо); стимуляції біогенезу мітохондрій і нормалізації енергетичного обміну.

У багатьох пацієнтів з ХОЗЛ, особливо у тих, хто страждає важкою формою захворювання, є ознаки системного запалення, навіть коли захворювання стабільне [22]. Наприклад

в одному дослідженні з 3-річним спостереженням [22, 24, 25], стійке системне запалення було виявлене у 281 з 1755 пацієнтів із ХОЗЛ (16%) і було пов'язане із збільшенням смертності від усіх причин у порівнянні з пацієнтами, які не мали системного запалення. У дослідженні понад 8600 пацієнтів із ХОЗЛ запальні біомаркери були пов'язані зі збільшенням у 2-4 рази ризику супутніх захворювань, включаючи ішемічну хворобу серця, інфаркт міокарда та серцеву недостатність. Супутні розлади, такі як АГ, серцева недостатність та діабет, були пов'язані з підвищенням маркерів системного запалення в когорті з 2164 пацієнтів із клінічно стабільною ХОЗЛ. Ці дані свідчать про те, що системне запалення має важливий вплив на прогресування захворювання у пацієнтів з ХОЗЛ та супутніми захворюваннями, а контроль АГ у хворих на ХОЗЛ має важливі клінічні наслідки.

Особливості структурно-функціонального стану міокарда та гемодинаміки у хворих на ХОЗЛ при поєднанні з АГ. За даними літератури, як діастолічна, так і систолічна дисфункція правого та лівого шлуночків є частими у хворих на ХОЗЛ [9]. Порушення функції правого шлуночка є наслідком руйнування легеневої паренхіми та гіпоксичного звуження судин, що призводить до збільшення легеневого судинного опору. Розширення та гіпертрофія правого шлуночка, як наслідок підвищеного легеневого тиску, може призвести до зміщення перегородки до лівого шлуночка, порушуючи наповнення лівого шлуночка, зменшуючи ударний об'єм та серцевий викид [29].

За даними дослідження Marie Fisk et al., ХОЗЛ слід вважати незалежним серцево-судинним фактором ризику, оскільки підтверджено зв'язок між ХОЗЛ та підвищеною жорсткістю інтими-медіа і швидкістю пульсової хвилі [30]. Гіпоксія призводить до розширення судин у системних артеріях та звуження судин у легенево-судинному руслі. Однак легеневі гемодинамічні реакції на гіпоксію є досить мінливими. Хронічна гіпоксія впливає на легеневу судинну систему як через тонічну вазоконстрикцію, так і через ремоделювання судин з міоінтимальною гіперплазією легеневого судинного русла.

Таким чином, на тлі серцево-судинних захворювань різний ступінь гіпоксії, гіперінфляція легенів, вторинний еритроцитоз і втрата судинної поверхні легенів – все це призводить до неминучої асоціації серцево-судинних захворювань з різним ступенем легеневої гіпертензії. Крім того, обмеження потоку повітря може впливати безпосередньо на лівий шлуночок, проте відомо набагато менше щодо взаємодії субклінічного порушення функції легенів з функцією лівого шлуночка. Крім того, ці основні механізми можуть бути відповідальними за симптоми лівошлуночкової недостатності при загостренні ХОЗЛ [9, 30].

Вважається, що багаторазове та циклічне збільшення напруги стінки шлуночка є одним із механізмів, відповідальних за активацію симпатичної нервової системи у цих пацієнтів, можливо, сприяючи їх схильності до затримки солі та води, а також розвитку системної гіпертензії та гіпертрофії лівого шлуночка.

Деякі дослідження повідомляють, що помірно зменшений об'єм форсованого видиху за 1 секунду

(ОФВ 1), є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань, який пов'язаний із збільшенням частоти серцевої недостатності серед осіб старшого віку та середнього віку. Порушення легеневої функції у молодому віці передусім дисфункції лівого шлуночка в подальшому житті і лінійній асоціації зменшення коефіцієнта ОФВ 1 / вимушеної життєвої ємності та збільшення емфіземи (гіперінфляція) з кінцевим діастолічним об'ємом лівого шлуночка.

Легенева гіпертензія, підвищений тиск наповнення правого шлуночка та підвищений внутрішньогрудний тиск також відповідають за більшу частоту передсердних аритмій у хворих на ХОЗЛ, ймовірно, через подвійний ефект прямого підвищеного тиску правого шлуночка та прозапального середовища у хворих на ХОЗЛ. Чим більший ступінь дисфункції правого шлуночка на вихідному рівні, тим більша гемодинамічна значимість будь-якого додаткового судинного навантаження [7, 9, 30, 31].

Цікавим є дослідження показників добового моніторингу артеріального тиску у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з АГ. Так, вони показують достовірне перевищення середньодобових показників АТ більше ніж у 50 % хворих на ХОЗЛ із супутньою АГ, яким проводиться добовий моніторинг АТ, переважно порушення добового коливання АТ за типом *non-dippers* — недостатнього нічного пониження, що може бути пояснено більш глибокими і складними порушеннями регуляції АТ у пацієнтів з поєднаною патологією ХОЗЛ і АГ. Також у дослідженнях було показано, що як у хворих на ХОЗЛ із супутньою АГ, так і в нормотонічних хворих на ХОЗЛ спостерігається зростання навантаження тиском на міокард, більш виражене при супутній АГ. У нормотонічних хворих зафіксовано достовірне зростання індексів часу та площі гіпертензії в порівнянні з відносно здоровими особами. Виявлені в нормотонічних хворих на ХОЗЛ зміни АТ, збільшення навантаження тиском на міокард вимагають призначення на тлі базисної терапії ХОЗЛ препаратів патогенетичної спрямованості з метою раннього запобігання порушень структурно-функціонального стану серця та відтворення комплексного кардіопульмонального протекторного ефекту [32].

Дослідження добового моніторингу АТ дозволили встановити, що при вивченні впливу ХОЗЛ на виникнення АГ найбільшу інформативність мають такі показники добового профілю АТ: гіпертонічне навантаження САТ вдень ($HIdx_{CAAT}(\text{день})$), середнє значення подвійного добутку для денної частки доби ($PD_{сер}(\text{день})$). Мають меншу силу зв'язку з ХОЗЛ, але досить надійні в діагностиці показники: середнє значення САТ для денної частки доби ($CA_{сер}(\text{день})$), гіпертонічне навантаження САТ за добу ($HIdx_{CAAT}(\text{доба})$), мінімальне значення подвійного добутку за добу ($PD_{мін}(\text{доба})$). Серед показників нічної частки добового профілю АТ єдиним інформативним показником є середнє значення діастолічного артеріального тиску [33].

Особливості лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з АГ. Згідно з новою редакцією керівництва GOLD, вибір препарату або комбінації препаратів для базової терапії ХОЗЛ залежить від декількох факторів — виразності симптомів, ступеня

вентиляційних порушень і частоти загострень, інакше кажучи від того, до якої клінічної групи (А, В, С, D) відноситься пацієнт [34]. Правильне лікування коморбідності у хворих на ХОЗЛ передбачає раннє виявлення та лікування супутніх захворювань. У зв'язку з цим керівні принципи Глобальної ініціативи з хронічної обструктивної хвороби легень (GOLD) рекомендують окремо оцінювати наявність супутніх захворювань при оцінці цих пацієнтів.

Кампо та співавтори (2015) провели огляд безпеки та ефективності серцево-судинних та респіраторних препаратів у хворих на ХОЗЛ із супутніми ССЗ. Антиагреганти, антикоагулянти, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БАР) та бета-блокатори є найбільш частими препаратами, які призначаються у пацієнтів із ССЗ [35].

АГ є найпоширенішим супутнім захворюванням у хворих на ХОЗЛ [7, 8]. Вона асоціюється з більшим ступенем задишки, нижчою толерантністю до фізичних навантажень та обструкцією повітряного потоку, і корелює з оберненою функцією легень. Таким чином, у пацієнтів з ХОЗЛ АГ може сприяти появі серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця або хронічної хвороби нирок, що погіршує прогноз ХОЗЛ.

Як було зазначено вище, для лікування АГ у хворих на ХОЗЛ найчастіше застосовуються антагоністи кальцію, діуретики, α -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), сартани [34, 36]. При виборі антигіпертензивного препарату у хворих на ХОЗЛ перевагу слід віддавати лікарським засобам, які не тільки ефективно знижують артеріальний тиск, але і відповідають ряду нижчеказаних вимог: — Адекватний контроль артеріального тиску в нічні та ранні ранкові години; — Сумісність препаратів з базисними засобами лікування ХОЗЛ; — Відсутність ефектів, що погіршують бронхіальну прохідність, які поглиблюють гіпоксію; — Позитивний вплив на гемодинаміку малого кола кровообігу; — Виражені кардіо- та вазопротективні ефекти; 19 — Відсутність впливу на фармакодинаміку антигіпертензивних препаратів в умовах гіпоксії.

ІАПФ не впливають на бронхіальну прохідність і можуть призначатись при наявності ХОЗЛ, але слід пам'ятати про те, що одним із побічних ефектів препаратів даної групи є сухий кашель (до 10 %), який у тяжких випадках здатний затруднювати дихання та погіршувати якість життя хворих, хоча він не пов'язаний із бронхообструкцією.

Діуретики переважно не впливають на тонус бронхів і вентиляційноперфузійне співвідношення у пацієнтів із ХОЗЛ і можуть застосовуватись у даного контингенту хворих. Гіпокаліємічний ефект може розвинути при застосуванні діуретиків тому потрібно здійснювати контроль рівня калію у крові.

Блокатори (ББ) до недавнього часу вважались протипоказаними при ХОЗЛ, оскільки при їх призначенні блокуються не лише 1-адренорецептори, що забезпечує антигіпертензивний ефект, але і 2-адренорецептори, що призводить до спазму середніх і дрібних бронхів, погіршення вентиляції,

гіпоксемії, що клінічно проявляється посиленням задишки та збільшенням частоти дихання. Після створення високоселективних І-блокаторів, а також препаратів із подвійним механізмом дії і блокаторів, думка щодо їх призначення при ХОЗЛ стала неоднозначною [37, 38, 39].

Бронхоконстрикція від використання β-адреноблокаторів зумовлена антагонізмом пре-юнкційних та пост-юнкційних β-2- рецепторів, що виявляє холінергічний тон, що призводить до звуження дихальних шляхів. Враховуючи це обґрунтування, селективні антагоністи β-1 потенційно можуть виявляти невеликий ступінь блокади рецепторів β-2, пов'язаних з дозою. Метааналіз, що включав дослідження до 2011 року, прийшов до висновку, що бета-блокатори мають позитивний ефект у хворих на ХОЗЛ з ішемічною хворобою серця, а кардіоселективні бета-блокатори не змінюють ОФВ1 та респіраторних симптомів, а також не впливають на ОФВ 1 у відповідь на терапію β-агоністами тривалої дії (LABA), і вона показала об'єднане відносно зниження ризику смертності для хворих на ХОЗЛ, які отримували бета-блокатори. Можливим поясненням цієї позитивної взаємодії є захисний ефект кардіоселективного бета-блокатора проти потенційних хронотропних, інотропних та проаритмічних ефектів LABA.

Незважаючи на безпеку бета-блокаторів у хворих на ХОЗЛ, було встановлено, що лікування бета-блокаторами або ІАПФ / БАП є значно менш популярним у хворих на ХОЗЛ із супутньою СН, ніж у пацієнтів із самою СН. Нещодавній огляд пропонує потенційні способи вирішення цієї дилеми щодо використання β-блокаторів у пацієнтів з ХОЗЛ включають розробку високо β1-селективних β-блокаторів або використання не-β-блокуючих засобів для зменшення серцевого ритму, такі як івабрадин, якщо вони виявляються корисними в рандомізованих контрольованих дослідженнях [37, 38].

Прийнято вважати, що бісопролол можна з обережністю застосовувати особам з обструктивними хворобами легень за умови супутньої адекватної бронхолітичної терапії під ретельним контролем клінічного стану та параметрів функції зовнішнього дихання [39].

Препаратами вибору вважаються антагоністи кальцію (АК), так як вони не погіршують бронхіальну прохідність, не зумовлюють гіпокаліємію, не мають прокашльового ефекту властивого ІАПФ. АК мають вазодилатуючий вплив на артеріоли малого та великого кіл кровообігу, бронходилатуючу дію, впливаючи на гладку мускулатуру не лише артерій, а і бронхіального дерева, що є підґрунтям для їх призначення у комплексному лікуванні бронхообструктивного синдрому. Одним з серцево-судинних препаратів, що найчастіше призначається є амлодипін, його застосовують для лікування АГ і стенокардії з 1995 р. [40]. Амлодипін також є одним з найбільш вивчених АК. Це твердження засноване на величезній базі даних доказової медицини про наявність у препараті істотних антигіпертензивних, антиангінальних, антиатеросклеротичних ефектів, позитивного впливу на серцево-судинний прогноз, хорошій переносимості. За кількістю авторитетних рандомізованих контрольованих досліджень (PRAISE-1, PRAISE-2, PREVENT, ALLHAT, VALUE, ASCOTBPLA, у 2008 р. — ACCOMPLISH) амлодипін займає провідні позиції в лікуванні різних варіантів АГ [34, 35, 40].

Висновок. Таким чином, аналізуючи дані літератури, можна стверджувати, що зміни структурно-функціонального стану серця, гемодинаміки та ступінь вираженості системного запалення є вкрай важливими прогностичними факторами при оцінці стану хворих на ХОЗЛ у поєднанні з АГ. Дані фактори мають суттєвий вплив як на перебіг основного захворювання, так і на якість життя пацієнтів.

Література:

1. Мостовий Ю.М. Хронічне обструктивне захворювання легень. Ключові питання / Ю.М. Мостовий // Укр. мед. часопис. – 2016. – № 4. – С.63–66.
2. Almagro P, Soriano JB. Underdiagnosis in COPD: a battle worth fighting. *Lancet Respir Med.* 2017 May;5(5):367-8
3. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnaniuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest.* 2015 Oct;148(4):971-85.
4. Huertas A, Palange P. COPD: a multifactorial systemic disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2011 Jun;5(3):217-24.
5. Фещенко Ю.І. Бронхообструктивні захворювання: від стандартних підходів до персоналізованої медицини / Ю.І. Фещенко // Укр. мед. часопис. – 2015. – № 5. – С.6–7.
6. Huertas A, Palange P. COPD: a multifactorial systemic disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2011 Jun;5(3):217-24.
7. Форманчук АК, Форманчук КВ. Хронічне обструктивне захворювання легень і супутні захворювання. Львів: Ліга-Прес, 2014. 847 с.
8. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / В.М. Коваленко. – К.: Моріон: 2018. – 223с.
9. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Large CaseControlled Study / Fisk Marie, McEniery Carmel M., Gale Nichola // *Hypertension.* – 2018. – 71. – 499-506.
10. Кайдашев І.П. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как факторы развития болезней цивилизации / И. П. Кайдашев // Український медичний часопис. – 2013. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.umj.com.ua>.
11. Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice / J.I.Len-Pedroza, L.A.Gonzalez-Tapia, E.Del Olmo-Gil et al. // *Cir Cir.* – 2015. – S0009-7411(15)00118-8.
12. Circulating mitochondrial DNA and Toll-like receptor 9 are associated with vascular dysfunction in spontaneously hypertensive rats / C.G.McCarthy, C.F.Wenceslau, S. Gouloupoulou et al. // *Cardiovasc Res.* – 2015. – Vol.107, No. 1. – P. 1191–30.

13. Залесский В.Н. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентопротекторная и терапия / В.Н. Залесский, Т.И. Гавриленко. – К.: Віпол, 2008. – 592 с.
14. Ильченко С.И. Диагностическая значимость уровня сывороточного трансформирующего фактора роста у детей с рецидивирующими и хроническими бронхитами / С.И. Ильченко // Здоровье ребенка. – 2008. – № 6 (15). – С. 28-36.
15. Юбицкая Н.С. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома / Н.С. Юбицкая, М.В. Антонюк, Л.В. Веремчук, К.К. Ходосова // Терапевтический архив. – 2009. – № 11. – С. 59–63.
16. Прозорова Г.Г. Особенности клинического течения ХОБЛ: роль системного воспаления / Г.Г. Прозорова, И.А. Волкорезов, О.В. Пашкова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2009. – Т. 12, № 2. – С. 46–49.
17. Чукаева И.И. Воспалительные реакции у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующими ожирением и сахарным диабетом 2 типа / И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, В.А. Алешкин [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. – № 1. – С. 27- 30.
18. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцевосудинних захворювань. Методичні рекомендації. – К. – 2009. – 40 с.
19. Gomez-Hernandez A, Beneit N, Doaz-Castroverde S, Escribano O. Differential Role of adipose tissues in obesity and related metabolic and vascular complications. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2016 [cited 2017 Oct 21];2016:1216783. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27766104>.
20. Vernooij JH, Ubagas ND, Brusselle GG, Tavernier J, Suratt BT, Joos GF et al. Leptin as regulator of pulmonary immune responses: Involvement in respiratory diseases. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013 Aug;26(4):464-72.
21. Радченко О.М., Слаба О.Р. Лептин крові та функція зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму. *Львівський клінічний вісник*. 2013;1:20-22.
22. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:16-27.
23. Augusto A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012;7(5):e37483-e37483.
24. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:982-988.
25. Miller J, Edwards LD, Augusto A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013;107:1376-1384.
26. Touyz R.M., Briones A.M. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension / R.M.Touyz, A.M. Briones. // *Hypertens Res*. – 2011. – Vol. 34, No. 1. – P. 5–14.
27. Давыдов В. В. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований) / В. В. Давыдов, А. И. Божков. // *Журнал НАМН України*. – 2014. – Т. 20, No. 1. – С. 25–34.
28. 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. – P. 967–1003.
29. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:51-57.
30. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? Morgan AD, Zakeri R, Quint JK *Ther Adv Respir Dis*. 2018 Jan-Dec; 12():1753465817750524.
31. Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1091-1099.
32. Потабашній, В.А. и Фесенко, В.І. и Буртняк, Т.З. (2018) Добовий профіль і варіабельність артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з ХОЗЛ. *Медичні перспективи*, Т. 23 (№2 ч.1). С. 46-50. ISSN 2307-0404
33. Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертонии) / Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В. // Терапевтический архив. – 2019. – 5: 4-10.
34. Farsang C, Kiss I, Tykarski A, Narkiewicz K. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Soc Hypertension Sci Newsletter*. 2016;17:62.
35. G. Campo, R. Pavasini, S. Biscaglia, M. Contoli, C. Ceconi Overview of the pharmacological challenges facing physicians in the management of patients with concomitant cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.*, 1 (2015), pp. 205-211.
36. Association between lung function, hypertension and blood pressure medication. Schnabel E, Nowak D, Brasche S, Wichmann HE, Heinrich J. *Respir Med*. 2011 May; 105(5):727-33.
37. B. Lipworth, D. Skinner, G. Devereux, V. Thomas, J. Ling Zhi Jie, J. Martin, et al. Underuse of beta-blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart.*, 102 (2016), pp. 1909-1914.
38. J.L. Lopez-Campos, E. Marquez-Martin, C. Casanova Beta-blockers and COPD: the show must go on. *Eur Respir J.*, 48 (2016), pp. 600-603.
39. G. Baker, R.G. Wilcox beta-Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax.*, 72 (2017), pp. 271-276.
40. Дядик А.І., Багрій А.Е., Щукина Е.В. і ін. Вживання S-амлодипина в лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію і ішемічну хворобу серця // *Здоров'я України*. – 2008. – № 23–24 – С. 54–55.

Масік Н. П.

*доктор медичних наук, професор,
професор кафедри внутрішньої медицини № 2
Вінницького національного медичного університету
імені М. І. Пирогова*

Нечипорук С. В.

*кандидат медичних наук,
асистент кафедри внутрішньої медицини № 2
Вінницького національного медичного університету
імені М. І. Пирогова*

Коробко О. А.

*кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри внутрішньої медицини № 2
Вінницького національного медичного університету
імені М. І. Пирогова*

Подольн В. М.

*кандидат медичних наук,
асистент кафедри медицини катастроф і військової медицини
Вінницького національного медичного університету
імені М. І. Пирогова*

РОЛЬ ГІПОКСИТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ І ПРОФІЛАКТИЦІ ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Хронічне системне запалення низької інтенсивності при ХОЗЛ може бути причиною частих загострень, кожне з яких не тільки погіршує якість життя, але й сприяє прогресуванню незворотної обструкції, скороченню тривалості життя та суттєво підвищує соціально-економічні витрати на лікування. Тому пошук альтернативних методів лікування та профілактики загострень ХОЗЛ є пріоритетним напрямком сучасної пульмонології. Одним із методів, що сприяє активації компенсаторних механізмів регуляції системи дихання і кровообігу є нормобарична гіпокситерапія. Дослідження впливу гіпокситерапії на перебіг ХОЗЛ і стало **метою** проведеного дослідження.

Матеріали та методи. Обстежено 400 пацієнтів із ХОЗЛ (ступінь за GOLD 3, група ризику С) віком $55,40 \pm 14,98$ років, які отримували базисну медикаментозну терапію. 350 осіб з них склали основну групу і отримували сеанси інтервальної нормобаричної гіпоксії впродовж 20 днів.

Проводили дослідження вентиляційної функції легень, маркерів низькоінтенсивного запалення.

Результати та обговорення. В обох групах обстежених хворих із ХОЗЛ розвивається хронічне уповільнене запалення низької інтенсивності, яке підтверджується підвищенням вмісту маркерів ендогенної інтоксикації і наявністю кореляційних зв'язків між тяжкістю ХОЗЛ та рівнем фібриногену ($r=0,89$, $p<0,05$), ФНП- ($r=0,73$; $p<0,05$), ІЛ-1 ($r=0,50$; $p<0,05$). Лікування з використанням нормобаричної гіпокситерапії сприяло зниженню вмісту маркерів запалення до контрольних величин, а у пацієнтів із базисною терапією – залишались на підвищеному рівні. Застосування нормобаричної гіпокситерапії сприяє зменшенню тяжкості ХОЗЛ, що дозволило знизити об'єм базисної медикаментозної терапії у 45,43 %, а також уникнення загострень хвороби протягом року у 81,14 %.

Висновки. Застосування нормобаричної гіпокситерапії сприяє підвищенню клінічної ефективності лікування: зменшенню основних клінічних симптомів ХОЗЛ, об'єму базисної медикаментозної терапії і частоти загострень.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, системне хронічне уповільнене запалення низької інтенсивності, нормобарична гіпокситерапія.

Хроническое системное воспаление низкой интенсивности при ХОБЛ может быть причиной частых обострений, каждое из которых не только ухудшает качество жизни, но и способствует прогрессированию необратимой обструкции, уменьшению продолжительности жизни и существенно повышает социально-экономические затраты на лечение. Поэтому поиск альтернативных методов лечения и профилактики обострений ХОБЛ является приоритетным направлением современной пульмонологии. Одним из методов, способствующих активации компенсаторных механизмов регуляции системы дыхания и кровообращения, является нормобарическая гипокситерапия. Исследование влияния гипокситерапии на течение ХОБЛ и стало целью проведенного исследования.

Материалы и методы. Обследовано 400 больных ХОБЛ (степень 3 по GOLD, группа риска С) возрастом $55,40 \pm 14,98$ лет, получавших базисную медикаментозную терапию. 350 пациентов вошли в основную группу и дополнительно получали сеансы интервальной нормобарической гипоксии в течение 20 дней. Исследовали вентиляционную функцию легких, маркеры низкоинтенсивного воспаления.

Результаты и обсуждение. В обеих группах больных ХОБЛ развивается хроническое воспаление низкой интенсивности, что подтверждается повышенным содержанием маркеров воспаления и установлением корреляционных связей между тяжестью ХОБЛ и уровнем фибриногена ($r=0,89$, $p<0,05$), ФНО- ($r=0,73$; $p<0,05$), ИЛ-1

($r=0,50$; $p<0,05$). Дополнительное включение нормобарической гипокситерапии способствовало снижению уровня воспаления до контрольных значений, тогда как у пациентов контрольной группы – оставалось на повышенном уровне. Применение нормобарической гипокситерапии способствует уменьшению тяжести ХОБЛ, что позволило снизить объем базисной медикаментозной терапии у 45,43 %, а также избежать обострений в течение года у 81,14 % больных.

Выводы. Применение нормобарической гипокситерапии способствует повышению клинической эффективности лечения: уменьшению основных клинических симптомов ХОБЛ, объема базисной медикаментозной терапии и частоты обострений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, системное хроническое вялотекущее воспаление низкой интенсивности, нормобарическая гипокситерапия.

Chronic low-intensity system inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can cause frequent exacerbations, each of which not only impairs quality of life, but also contributes to the progression of irreversible obstruction, life expectancy and significantly increases socio-economic costs of treatment.

Therefore, the search of alternative methods of treatment and prevention of exacerbations of COPD is a priority trend in modern pulmonology. One of the methods that promotes the activation of compensatory mechanisms of regulation of the respiratory system and blood circulation is normobaric hypoxia therapy. The study of the influence of hypoxia therapy on the course of COPD was the aim of the study.

Materials and methods. 400 patients with COPD were examined (grade GOLD 3, C risk group), 55,40 ± 14,98 years old who received basic drug therapy. 350 patients were the main group and received treatment of interval normobaric hypoxia for 20 days. Ventilation function of the lungs, markers of low intensiv inflammation have been investigated.

Results and discussions. In both groups of COPD patients undergoing chronic low-intensiv inflammatory inflammation, which is confirmed by an increasing of the content of endogenous intoxication markers and the correlation between the severity of COPD and fibrinogen ($r = 0,89$, $p < 0,05$), TNF- ($r = 0,73$; $p < 0,05$), IL-1 ($r = 0,50$; $p < 0,05$). Treatment with normobaric hypoxia therapy reduced the content of inflammatory markers to control values, while patients with basic therapy remained at elevated levels. The application of normobaric hypoxia therapy reduces the severity of COPD, which reduced the amount of basic drug therapy in 45,43 %, as well as avoiding exacerbations of the disease during the year in 81,14 %.

Conclusions. The use of normobaric hypoxia therapy promotes clinical efficiency of treatment: reduction of the main clinical symptoms of COPD, the volume of basic drug therapy and the frequency of exacerbations.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, systemic chronic slowed inflammation of low intensity, normobaric hypoxia therapy.

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) згідно з Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) є поширеним захворюванням, якому можна запобігти та лікувати [24]. ХОЗЛ розвивається в результаті складної взаємодії не тільки генетичних, але і факторів зовнішнього середовища, характеризується стійкими респіраторними симптомами та обмеженням прохідності дихальних шляхів, пов'язаними з аномаліями дихальних шляхів і/або альвеол, причиною яких зазвичай є значний вплив подразнюючих частинок або газів [2, с. 275], [24]. Під впливом цих факторів ризику розвивається запальний процес в тканинах легень. При цьому, у різних ділянках легень збільшується кількість нейтрофілів, макрофагів і Т-лімфоцитів, зокрема, CD8+ -клітин. У деяких пацієнтів може спостерігатися збільшення кількості еозинофілів, особливо під час загострення захворювання. Клітини запалення виділяють цитокіни та медіатори, серед яких слід відзначити лейкотрієн В₄, інтерлейкін-8 (IL-8) і фактор некрозу пухлини α (TNF-α) [15, с. 634-636].

Відповідно до сучасної концепції, особливістю ХОЗЛ є те, що запалення локалізується не тільки в бронхо-легеневій системі, але має системний характер та ініціює системне запалення, результатом цього є функціональні і структурні зміни інших органів і систем [5, с. 39].

У більшості хворих на ХОЗЛ має місце системне запалення [4, с. 66], [16, с. 54], [21, с. 26], [26, с. 276], інтенсивність якого проявляється

накопиченням в крові деяких видів цитокінів – TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TGF-β, ІНФ-γ (при вірусних інфекціях) [20, с. 18]. Цитокіни діють в основному у вогнищі запалення і на території реагуючих лімфоїдних органів. Однак при вираженому запаленні вони можуть накопичуватися в периферичній крові в достатній кількості для реалізації своїх лонгітудинальних ефектів. У цьому випадку цитокіни поряд з іншими ендокринними факторами ініціюють розвиток запальної реактивності системного рівня [9, с. 81-82], [20, с. 19]. Накопичення прозапальних цитокінів в крові і реалізація їх регуляторних ефектів розглядається з позиції синдрому системної запальної відповіді (systemic inflammatory response syndrome (SIRS)) [20, с. 19-20], [23, с. 797]. Залучення механізмів системної реактивності можливо тільки при вираженому місцевому запаленні або його бар'єрної неспроможності [14, с. 8]. Атрибутною умовою розвитку системного запалення є системна структурно-функціональна перебудова ендотеліоцитів посткапілярних венул і опосередкований цим розлад мікроциркуляторної гемодинаміки. Основними учасниками системного запалення є патологічно активовані у внутрішньо-судинному середовищі лейкоцити, системи комплементу і гемостазу, а також макрофаги-резиденти мікросудин і ендотеліоцити посткапілярних венул [20, с. 12]. Системне запалення в даний час розглядається як значуща складова патогенезу ХОЗЛ, яка здатна слугувати фактором ризику розвитку і прогресування численних ускладнень захворювання [15, с. 637].

Нове розуміння причин хронізації внутрішніх захворювань, полягає у ролі хронічного уповільненого запалення низької інтенсивності (low grade inflammation, системне запалення). Ця концепція, на думку редколегії журналу Science, входить в десятку найважливіших відкриттів 21 століття [22, с. 1622]. Хронічне системне низько інтенсивне запалення – реакція імунної системи на персистуючі пошкоджуючі стимули відносно невисокої інтенсивності, характеризується підвищенням активності імунних клітин і рівня цитокінів запалення всього в 2-4 рази і може бути виявлена лише за допомогою спеціальних, особливо чутливих методів дослідження маркерів запалення, наприклад високочутливого С-реактивного білка [13, с. 65].

В останні роки зростає інтерес до медіаторів низькоінтенсивного запального процесу [10, с. 113]. У патогенезі системного запалення провідна роль відводиться активації групи ядерних транскрипційних факторів, індукторів запалення, серед яких основну роль грає ядерний фактор каппа В (nuclear factor-kappa B – NF- κ B) [3, с. 25], [7, с. 36-38], [25, с. 186-198] і HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1) в адипоцитах, що призводить до розвитку хронічного запалення [14, с. 8]. Активатором цих процесів виступає гіпоксія.

Крім того, системне запалення (постійно підвищений рівень цитокінів запалення) блокує відомі метаболічні ефекти інсуліну: поглинання глюкози м'язової, жирової, нервової тканиною і гальмування синтезу глюкози в печінці. Це призводить до компенсаторного підвищення продукції інсуліну бета-клітинами підшлункової залози – створення гіперінсулінемії. Інсулін є анаболічним гормоном, що стимулює проліферацію, диференціацію клітин і процеси запалення. Ці його ефекти не блокують цитокінами системне запалення, а, в умовах гіперінсулінемії, значно посилюються, що призводить до глибоких розладів метаболізму, що і є фактором пошкодження тканин [3, с. 28], [6, с. 42].

Фактором, що пов'язує між собою розвиток запалення, інсулінорезистентності та коморбідної патології, є вивільнення вільних жирних кислот за участю лептину з адипоцитів у кровообіг при надмірному накопиченні жирової тканини [17, с. 42].

Наявність системного низькоінтенсивного запалення нині виявляють у пацієнтів хворих на діабет, ішемічну хворобу серця, остеопороз, при розвитку метаболічного синдрому і ряду інших захворювань. Дані досліджень дозволяють зробити висновок, що системне запалення є тим ключовим механізмом, який пов'язує воедино всі фактори ризику і пояснює частоту коморбідних станів [4, с. 66-67]. ХОЗЛ часто співіснує з іншими захворюваннями, які значно погіршують прогноз. Деякі з них розвиваються незалежно від ХОЗЛ, інші — можуть розвинути внаслідок ХОЗЛ, мати спільні причини та чинники ризику. Відомо, що патогенетичні механізми ХОЗЛ, такі як системне запалення, беруть участь в розвитку інших захворювань, і це підтверджує зв'язок між ХОЗЛ та коморбідними станами. Найбільш розповсюдженими коморбідними станами при ХОЗЛ є серцево-судинні захворювання, дисфункція скелетних м'язів, метаболічний синдром, синдром нічного апное, остеопороз, рак легень та депресія [12, с. 15], [19, с. 7].

Хронічне системне низькоінтенсивне запалення також може бути причиною частих загострень ХОЗЛ. Пацієнти із загостренням ХОЗЛ складають одну з найбільш тяжких категорій пульмонологічних хворих. Кожне загострення не тільки погіршує якість життя, але й сприяє прогресуванню незворотної обструкції, скороченню тривалості життя та суттєво підвищує соціально-економічні витрати [24]. Тому пошук більш адекватного лікування та профілактики загострень ХОЗЛ є пріоритетним напрямком сучасної пульмонології. У зв'язку з цим привертають увагу інтервальні нормобаричні гіпоксичні тренування – дихання повітрям зі зниженою концентрацією O_2 при нормальному атмосферному тиску. Механізм дії нормобаричної гіпокситерапії полягає у розвитку в організмі комплексу адаптивних реакцій у відповідь на гіпоксичний стрес [8, с. 293-295]. Дослідження впливу нормобаричної гіпокситерапії в комплексній терапії ХОЗЛ і стало метою проведеного дослідження.

Матеріали та методи. В обстеженні взяли участь 400 пацієнтів, хворих на ХОЗЛ (ступінь за GOLD 3, група ризику С), з давністю захворювання від 10 до 30 років. До клінічної групи С, яка відповідає високому ризику, відносили хворих з невідомими симптомами (mMRC = 0-1 та/або CAT < 10 балів) та 2 і більше загостреннями ХОЗЛ протягом минулого року. Вік хворих коливався від 36 до 70 років, середній вік становив (55,40 ± 14,98) роки. Особи чоловічої статі становили 55,5 % (222 чол.), жіночої статі – 44,5 % (178 чол.). Участь в дослідженні була добровільною, всі обстежувані отримали детальну інформацію про дослідження і підписали інформовану згоду.

Діагноз ХОЗЛ встановлювали у відповідності з рекомендаціями GOLD і наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 [11]. Обстежені з ХОЗЛ були рандомізовані на дві групи: основну групу (350 осіб) і контрольну групу (50 чол.). Всі пацієнти отримували відповідно до наказу базисну медикаментозну терапію впродовж 3-х місяців і більше до включення в дослідження. Пацієнти основної групи додатково отримували сеанси інтервальної нормобаричної гіпоксії. Впродовж 30 хвилин пацієнти дихали газовою гіпоксичною сумішшю, яка складалась з 10 % кисню та 90 % азоту, що відповідає висоті 5 тис. метрів над рівнем моря. Лікувальна суміш подавалась під тиском 1020 гПа, об'ємна швидкість подачі 0,72 м³/год. Температура суміші 18-23°C. Кожен сеанс складався із шести циклів дихання (гіпоксичною газовою сумішшю) по 5 хвилин, у проміжках між якими пацієнт дихав атмосферним повітрям. Моделювання «гірського повітря» здійснювали за допомогою апарата-гіпоксикатора «Борей-2» (апарат типу Борей, виробництва наукового медико-інженерного центра НОРТ НАН України, м. Київ). Гіпоксикатор дозволяє дозувати як рівень гіпоксії, так і режим тренувань, що забезпечує найбільшу ефективність і безпеку. Курс лікування тривав 20 сеансів.

З метою оцінки віддалених результатів лікування пацієнти були обстежені через 12 місяців після курсу лікування. Частота загострень хвороби до та після лікування визначалась з урахуванням епідеміологічної ситуації у м. Вінниці.

Ступінь інтенсивності порушень вентиляційної функції легень оцінювали за показниками спірографії і кривої "потік-об'єм" форсованого видиху на апараті "Spiromed-250" (Японія).

Досліджували маркери низькоінтенсивного запалення – фібриноген (Наказ МОЗ України від 15.11.2002 р. № 417), С-реактивний білок (СРБ) (на базі клініко-діагностичної лабораторії Синево (Synovo) м. Вінниця (Ліцензія МОЗ України АВ №394464 від 09.02.08.; АВ №447845 від 12.03.09. Свідоцтво про атестацію № ПГ – 452/08 від 31.12.08.)) та прозапальні цитокини – інтерлейкін 1β (ІЛ-1β), фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП-α) в плазмі крові людини методом імуноферментного аналізу (ІФА) на аналізаторі «StatFax 303 Plus» з використанням комерційних наборів реактивів «ІЛ-1бета-ІФА-БЕСТ» та «альфа-ФНО-ІФА-БЕСТ» (Росія). Контролем при проведенні біохімічних, імуноферментних досліджень стали 24 практично здорових особи, віком (52,1±1,6) років. Осіб чоловічої статі було 17 (70,6%), жіночої – 7 (27,3%).

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою пакету ліцензійних програм Microsoft Office Professional, 2007. Визначались середня арифметична показника (М), середньоквадратичне відхилення (σ), похибка середньої арифметичної (m), кількість досліджень (n), взаємозв'язки між перемінними за допомогою кореляційного аналізу (кореляція Спірмена). Достовірність кількісних показників визначали з використанням t-критерію Стьюдента (достовірними вважали результати з показником $p < 0,05$).

Результати та обговорення.

Узагальнюючи результати обстеження усіх хворих до лікування, слід відмітити, що навіть у стані ремісії захворювання пацієнти висували скарги на кашель та задишку при фізичному навантаженні, які супроводжувалися порушеннями функції зовнішнього дихання. Не дивлячись на те, що основні прояви хвороби здебільшого контролювались медикаментозною терапією, вона суттєво не впливала на запальний процес низької інтенсивності. Фаза ремісії у цих хворих забезпечувалась за рахунок функціональної

напруги багатьох систем організму. Так, в обох групах обстежуваних хворих із ХОЗЛ відмічено підвищення ступеня ендогенної інтоксикації. Рівень фібриногену становив $(5264,07 \pm 138,21)$ мг/л, що достовірно вище в порівнянні з практично здоровими особами ($p = 0,019$), СРБ підвищувався до $(8,41 \pm 1,42)$ мг/л ($p = 0,014$). Також достовірно вищими були рівні ІЛ-1β $(9,40 \pm 0,16)$ пг/мл ($p = 0,012$), ФНП-α $(12,70 \pm 0,18)$ пг/мл ($p = 0,016$) у хворих GOLD 3. Отримані дані підтверджують думку, що навіть в період клінічної ремісії ХОЗЛ в крові хворих спостерігається підвищення рівня маркерів запалення, що свідчить про хронічний запальний процес [14, с. 8].

Встановлена наявність сильного зв'язку між тяжкістю перебігу ХОЗЛ та рівнем фібриногену ($r = 0,89$, $p < 0,05$) і з ФНП-α ($r = 0,73$; $p < 0,05$); середньої взаємодії з рівнем ІЛ-1β ($r = 0,50$; $p < 0,05$). Встановлена наявність щільного кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-1β ($r = 0,77$, $p < 0,05$), ФНП-α ($r = 0,51$, $p < 0,05$); взаємозв'язок середньої сили між вмістом СРБ ($r = -0,45$; $p < 0,05$) та середніми величинами ОФВ1, що визначає власне тяжкість ХОЗЛ.

Лікування з використанням нормобаричної гіпокситерапії сприяло зниженню вмісту маркерів запалення до контрольних величин, окрім СРБ, а у пацієнтів із базисною терапією – залишались на підвищеному рівні (табл. 1).

Ефект нормобаричної гіпокситерапії зберігається впродовж 8-12 місяців. Так, 81,18% пацієнтів уникнули загострень хвороби протягом року (табл. 2).

Частота респіраторних загострень зменшилась у 3,4 рази (при майже однаковій епідеміологічній ситуації в обох групах). Проведене комплексне лікування дозволило у 45,29% пацієнтів основної групи зменшити об'єм підтримуючої медикаментозної терапії, лише у 3,82% хворих він залишався на досягнутому рівні.

Отримані нами дані свідчать про позитивний вплив інтервальної нормобаричної гіпокситерапії на процеси ліквідації низько інтенсивного системного запалення і перебіг ХОЗЛ. У відповідь на інтервальний гіпоксичний вплив відбувається

Таблиця 1

Показники низькоінтенсивного запалення після лікування хворих на GOLD 3 (М ± m)

Показник	Основна група n=350	Контрольна група n=50
Фібриноген, мг/л	4757,76 ± 101,03 *	5046,09 ± 101,43
С-реактивний білок, мг/л	5,3 ± 0,56 *	8,1 ±
ІЛ-1β, пг/мл	3,07 ± 0,09 *	6,40 ± 0,09
ФНП-α, пг/мл	3,13 ± 0,24 *	8,47 ± 0,09

Примітка. Знаком * позначена вірогідна різниця ($p < 0,05$) відносно показників контрольної групи.

Таблиця 2

Частота загострення хвороби протягом року у пацієнтів із ХОЗЛ (%)

Групи спостереження	Кількість спостережень	Частота загострення n / %
Основна	350	66 / 18,86
Контрольна	50	23 / 46,0

активація компенсаторних механізмів регуляції системи дихання і кровообігу, що призводить до посилення ефективності функціонування транспорту кисню на різних рівнях: активується дихання і системний кровотік, поліпшується мікроциркуляція, підвищується активність дихальних ферментів і антиоксидантних систем, пригнічуються процеси перекисного окислення ліпідів [1, с. 34]. По мірі адаптації до гіпоксії паралельно із зростанням хвилинного об'єму дихання включаються раніше невентильовані альвеоли, збільшується дихальна поверхня та дифузійна здатність легенів [1, с. 35], [17, с. 41-42]. Гіпокситерапія є ефективним засобом, здатним позитивно впливати на стан системи оксиду азоту, ендотеліязалежних функцій організму, автономної нервової системи, що проявляється зниженням парасимпатичних і підвищенням симпатичних впливів, в результаті – покращенням бронхіальної прохідності, поліпшенням оксигенації крові в легенях, активацією мукоциліарного кліренсу [1, с. 34], [18, с. 61]. Інтервальна нормобарична гіпокситерапія забезпечує відновлення процесів метаболічної конверсії жирних кислот, стабілізацію ліпідного бішару та активацію його біологічної активності, що позитивно впливає на характер перебігу патологічного процесу в бронхіальному дереві та сприяє нормалізації вентиляційних порушень [17, с. 42–43].

Проведене нами дослідження ефективності комплексної терапії ХОЗЛ з включенням методу нормобаричної гіпокситерапії свідчить про доцільність застосування біофізичних факторів у фізіологічній дозі в лікуванні хворих у фазі ремісії цього захворювання. Враховуючи відносно невелику вартість апаратури для обладнання центрів реабілітації в умовах поліклінік, таке комплексне лікування є економічно вигідним.

Висновки.

1. Встановлено, що у пацієнтів із ХОЗЛ (GOLD 3) розвивається хронічне уповільнене запалення низької інтенсивності, яке проявляється підвищеним вмістом фібриногену, С-реактивного білка, інтерлейкіну-1 β , фактора некрозу пухлин- α , що підтримує прогресування запального і деструктивного ураження легень і може сприяти загостренню хвороби.

2. Застосування нормобаричної гіпокситерапії в комплексному лікуванні ХОЗЛ сприяє нормалізації вмісту маркерів системного запалення, таких як: фібриноген, С-реактивний білок, інтерлейкін-1 β , фактор некрозу пухлин- α у пацієнтів із GOLD 3, що дозволяє знизити об'єм підтримуючої медикаментозної терапії у 45,43 % хворих.

3. Лікування з використанням інтервальної нормобаричної гіпокситерапії сприяє уникненню загострень ХОЗЛ протягом року у 81,14 % пацієнтів.

Література:

1. Асанов Э.О. Влияние гипоксических тренировок на состояние автономной нервной системы у лиц пожилого возраста, больных ХОЗЛ / Э.О.Асанов, А.С. Свиницкий, Л.Г. Полягушко, И.А. Дыба, Е.Д. Осьмак // Укр. пульмонолог. журнал. – 2017, № 1. – С. 31-36.
2. Барабанова Е.Н. GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения ХОБЛ // Пульмонология. – 2017, 27 (2). – С. 274-282. doi: 10.18093/086930189320173273232743282.
3. Весніна Л.Е. Особливості NF- κ B-опосередкованої сигнальної трансдукції та розвиток системного запалення у пацієнтів із захворюваннями внутрішніх органів визначаються мікробним фактором та індивідуальною реактивністю організму (огляд власних досліджень) / Л.Е. Весніна, О.А.Шликова, О.В. Ізмайлова, І.П. Кайдашев // Проблеми екології та медицини. – 2015, Том 19, №3-4. – С.23-30.
4. Дегтярь Н.И. Системное воспаление низкой интенсивности как общая основа обструктивного заболевания легких и коморбидных состояний / Н.И. Дегтярь, Н.Д. Герасименко, Л.В. Савченко, М.С. Расин // Укр. пульмонолог. журнал. – 2016, № 3. – С. 64-68.
5. Исаева Я.В. Системный подход к реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом / Я.В. Исаева, А.В. Будневский, Е.Ю. Малыш // Успехи современной естествознания. – 2015, № 4. – С. 38-41; URL: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35060>
6. Кайдашев И.П. NF- κ B- сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – №3 (35). – С. 35-45.
7. Кайдашев И.П. Активация ядерного фактора В как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома / И.П. Кайдашев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013, № 3. – С. 65–72.
8. Колчинская А.З. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте / А.З. Колчинская, Т.Н. Цыганова, Л.А. Остапенко — Москва: Медицина, 2003. – 408 с.
9. Крахмалова О.О. Системне запалення як фактор розвитку позалегенових ускладнень ХОЗЛ [Текст] / О.О. Крахмалова, Л.С. Воейкова, І.В. Талалай // Український терапевтичний журнал. – 2011. № 2. – С. 79–83.
10. Кудря І.П. Низькоінтенсивне системне запалення як базис добових коливань артеріального тиску у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою [Електронний ресурс] / І.П. Кудря, Т.І. Шевченко, О.А. Шапошник // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – Том 16, Випуск 2 (54). – С. 113–116.
11. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 27 червня 2013 року № 555 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легені» // Режим доступу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2013_555_HOZL/2013_555hozl_ukrmd.pdf.
12. Перцева Т.О. Сучасні погляди на діагностику та лікування хронічного обструктивного захворювання легень / Т.О. Перцева, Л.І. Конопкіна // Укр. пульмонолог. журнал. – 2018, № 3. Додаток. – С. 13–15.

13. Попович И.Ю. Системное воспаление низкой интенсивности как причина и следствие воспалительно-дистрофических болезней пародонта / И.Ю. Попович, М.С. Расин, Т.А. Петрушанко // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. – Вип. 4, Том 4 (139). – С. 65–69.
14. Савченко Л.В. Роль деяких прозапальних цитокінів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень на тлі ожиріння / Л.В. Савченко, І.П. Кайдашев // Проблеми екології та медицини. – 2015. – Том 19, № 3-4. – С. 7–10.
15. Скиба Т.А. ХОЗЛ і остеоартроз: до питання щодо патогенетичних основ коморбідності [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://есопроблемlug.ucoz.ua/6_114/635-646.pdf
16. Скотников А.С. Системное воспаление и осложнения «сосудистой» коморбидности у больных ХОБЛ / А.С. Скотников, О.М. Дохова, Е.С. Шульгина // Архивъ внутренней медицины. – 2015, № 5 (25). – С. 49–54.
17. Соколова Л.І. Нові погляди на ефективність гіпоксичного стимулу та фенспіриду з позицій підвищення енергетично-пластичного потенціалу слизової оболонки бронхів у хворих на ХОЗЛ / Л.І. Соколова // Укр. пульмонолог. журнал. – 2005. № 4. – С. 40–43.
18. Степанова Є.І. Оцінка ефективності застосування переривчастої нормобаричної гіпокситерапії для корекції ендотеліальної дисфункції у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій / Є.І. Степанова, В.Я. Березовський, І.Є. Колпаков, В.Г. Кондрашова, В.Ю. Вдовенко, О.М. Литвинець, Л.М. Лісуха, В.М. Зигало // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика. – 2016. № 26. – С. 56–66.
19. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми сучасної пульмонології // Укр. пульмонолог. журнал. – 2018. № 3. – С. 5–12.
20. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. Медицинская иммунология. 2012;14(1-2):9-20. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20>
21. Чучалин А.Г. Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением / А.Г. Чучалин, И.Я. Цеймах, А.П. Момот, А.Н. Мамаев, И.А. Карбышев, Г.И. Костюченко // Пульмонология. – 2014; №6. – С. 25-32.
22. Couzin-Frankel J. Inflammation Bares a Dark Side / J. Couzin-Frankel // Science 2010; 330 (Issue 6011). P. 162–163.
23. Fabbri L.M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? / L.M. Fabbri, K.F. Rabe // The Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 797–799.
24. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2017 Report. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
25. Kajdashev I.P. Rol' NF-B v funkcionirovanii otdel'nykh tkanej, razvitii i sintropii zabolevanij osnovnykh sistem organizma / I.P. Kajdashev // ZHurn. NAMN Ukraini. – 2012. – № 18(2). – С. 186–198.
26. Papaioannou A.I. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD / A.I. Papaioannou, A. Mazioti, T. Kiroopoulos, I. Tsilioni, A. Koutsokera, K. Tanou, D.J. Nikoulis, P. Georgoulas, E. Zakyntinos, K.I. Gourgoulanis, K. Kostikas // Respir Med. — 2010. — Vol. 104 (2). – P. 275–282. doi: 10.1016/j.rmed.2009.09.016.

Транслітерація:

1. Asanov E.O. Vliyanie gipoksicheskikh trenirovok na sostoyanie avtonomnoi nervnoi sistemy u lits pozhilogo vozrasta, bol'nykh KhOZL / E.O. Asanov, A.S. Svintsitskii, L.G. Polyagushko, I.A. Dyba, E.D. Os'mak // Ukr. pul'monol. zhurnal. – 2017. № 1. – С. 31–36.
2. Barabanova E.N. GOLD (2017): chto i pochemu izmenilos' v global'noi strategii lecheniya KhOBL // Pul'monologiya. – 2017. № 27 (2). – С. 274–282. doi: 10.18093/086930189320173273232743282.
3. Vesnina L.E. Osoblivosti NF-V-oposeredkovanoi signal'noi transduksii ta rozvitok sistemnogo zapalennya u patsientiv iz zakhvoryuvannyami vnutrishnikh organiv viznachayut'sya mikrobnim faktorom ta individual'noyu reaktivnistyu organizmu (oglyad vlasnikh doslidzhen') / L.E. Vesnina, O.A. Shlikova, O.V. Izmailova, I.P. Kaidashev // Problemi ekologii ta meditsini. – 2015, Том 19, № 3-4. – С. 23–30.
4. Degtyar' N.I. Sistemnoe vospalenie nizkoi intensivnosti kak obshchaya osnova obstruktivnogo zabolevaniya legkikh i komorbidnykh sostoyanii / N.I. Degtyar', N.D. Gerasimenko, L.V. Savchenko, M.S. Rasin // Ukr. pul'monol. zhurnal. – 2016, № 3. – С. 64–68.
5. Isaeva Ya.V. Sistemnyi podkhod k rehabilitatsii bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh i metabolicheskim sindromom / Ya.V. Isaeva, A.V. Budnevskii, E.Yu. Malysh // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. – 2015, № 4. – С. 38–41; URL: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35060>
6. Kaidashev I.P. NF-kB- signalizatsiya kak osnova razvitiya sistemnogo vospaleniya, insulinorezistentnosti, lipotoksichnosti, sakharnogo diabeta 2-go tipa i ateroskleroza // Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal. – 2011. – №3 (35). – С. 35–45.
7. Kaidashev I.P. Aktivatsiya yadernogo faktora B kak molekulyarnoi osnovy patogeneza metabolicheskogo sindroma / I.P. Kaidashev // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. – 2013, № 3. – С. 65–72.
8. Kolchinskaya A.Z. Normobaricheskaya interval'naya gipoksicheskaya trenirovka v meditsine i sporte [Tekst] / A. Z. Kolchinskaya, T. N. Tsyganova, L. A. Ostapenko — Moskva: Meditsina, 2003. – 408 s.
9. Krakhmalova O.O. Sistemne zapalennya yak faktor rozvitku pozalegenevikh uskladnen' KhOZL [Tekst] / O.O. Krakhmalova, L.S. Voeikova, I.V. Talalai // Ukraïns'kii terapevtichnii zhurnal. – 2011. № 2. – С. 79–83.
10. Kudrya I.P. Niz'kointensivne sistemne zapalennya yak bazis dobovikh kolivan' arterial'nogo tisku u khvorikh na ishemichnu khvorobu sertsya v poednanni z gipertonichnoyu khvoroboyu [Elektronii resurs] / I.P. Kudrya,

T.I. Shevchenko, O.A. Shaposhnik // *Visnik VDNZU «Ukrains'ka medichna stomatologichna akademiya»*. – Tom 16, Vipusk 2 (54). – С. 113–116.

11. Nakaz Ministerstva okhoroni zdorov'ya vid 27 chervnya 2013 roku № 555 «Unifikovani klinichnii protokol pervinnoi, vtorinnoi (spetsializovanoi), tretinnoi (visokospetsializovanoi) medichnoi dopomogi ta medichnoi reabilitatsii. Khronichne obstruktivne zakhvoryuvannya legenii» // Rezhim dostupu: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2013_555_HOZL/2013_555hozl_ykpm.pdf.

12. Pertseva T.O. Suchasni poglyadi na diagnostiku ta likuvannya khronichnogo obstruktivnogo zakhvoryuvannya legen' / T.O. Pertseva, L.I. Konopkina // *Ukrains'kii pul'monologichnii zhurnal*. – 2018, № 3. Dodatok. – С. 13–15.

13. Popovich I.Yu. Sistemnoe vospalenie nizkoi intensivnosti kak prichina i sledstvie vospalitel'no-distroficheskikh boleznii parodontata [Elektronnyi resurs] / I.Yu. Popovich, M.S. Rasin, T.A. Petrushanko // *Visnik problem biologii i meditsini*. – 2017. – Vip. 4, Tom 4 (139). – С. 65–69.

14. Savchenko L.V. Rol' deyakikh prozapal'nykh tsitokiniv v rozvitku khronichnogo obstruktivnogo zakhvoryuvannya legen' na tli ozhirinnya / L.V. Savchenko, I.P. Kaidashev // *Problemi ekologii ta meditsini*. – 2015. – Tom 19. № 3-4. – С. 7–10.

15. Skiba T.A. KhOZL i osteoartroz: do pitannya shchodo patogenetichnikh osnov komorbidnosti [Elektronnyi resurs] / Rezhim dostupu: http://ecoproblemlug.ucoz.ua/6_114/635-646.pdf

16. Skotnikov A.S. Sistemnoe vospalenie i oslozhneniya «sosudistoi» komorbidnosti u bol'nykh KhOBL / A.S. Skotnikov, O.M. Dokhova, E.S. Shul'gina // *Arkhiv" vnutrennei meditsiny*. – 2015. № 5 (25). – С. 49–54.

17. Sokolova L.I. Novi poglyadi na effektivnist' gipoksichnogo stimulu ta fenspiridu z pozitsii pidvishchennya energetichno-plastichnogo potentsialu slizovoi obolonki bronkhiv u khvorikh na KhOZL // *Ukrains'kii pul'monologichnii zhurnal*. – 2005, № 4. – С. 40–43.

18. Stepanova E.I. Otsinka effektivnosti zastosuvannya pererivchastoї normobarichnoї gipoksiterapii dlya korektsii endotelial'noi disfunktsii u ditei – meshkantsiv radioaktivno zabrudnenikh teritorii / E.I. Stepanova, V.Ya. Berezovs'kii, I.E. Kolpakov, V.G. Kondrashova, V.Yu. Vdovenko, O.M. Litvinets', L.M. Lisukha, V.M. Zigalo // *Zb. nauk. prats' spivrobit. NMAPO imeni P.L.Shupika*. – 2016. № 26. – С. 56–66.

19. Feshchenko Yu.I. Aktual'ni problemi suchasnoi pul'monologii // *Ukr. pul'monol. zhurnal*. – 2018. № 3. – С. 5–12.

20. Chereshev V.A., Gusev E.Yu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Medical Immunology (Russia)*. 2012;14(1-2):9-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20>

21. Chuchalin A.G. Izmeneniya sistemnykh vospalitel'nykh i gemostaticheskikh reaktsii u bol'nykh s obostreniem khronicheskoi obstruktivnoi boleznii legkikh s soputstvuyushchimi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu i ozhireniem / A.G. Chuchalin, I.Ya. Tseimakh, A.P. Momot, A.N. Mamaev, I.A. Karbyshev, G.I. Kostyuchenko // *Pul'monologiya*. – 2014; №6. – С. 25–32.

22. Couzin-Frankel J. Inflammation Bares a Dark Side / J. Couzin-Frankel // *Science* 2010; 330 (Issue 6011). – P. 1621–1623.

23. Fabbri L.M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? [Text] / L.M. Fabbri, K.F. Rabe // *The Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 797–799.

24. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2017 Report. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-managementprevention-copd/>

25. Kajdashev I.P. Rol' NF-B v funkcionirovanii ot del'nykh tkanej, razvitii i sintropii zabolevanij osnovnykh sistem organizma / I.P. Kajdashev // *ZHurn. NAMN Ukraïni*. – 2012. – 18(2). – С. 186–198.

26. Papaioannou A.I. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD [Text] / A.I. Papaioannou, A. Mazioti, T. Kiroopoulos, I. Tsilioni, A. Koutsokera, K. Tanou, D.J. Nikoulis, P. Georgoulis, E. Zakyntinos, K.I. Gourgoulis, K. Kostikas // *Respir Med*. – 2010. – Vol. 104 (2). – P. 275–282. doi: 10.1016/j.rmed.2009.09.016.

Сухомлин А. А.

*кандидат медичних наук, викладач кафедри фізіології
Полтавського державного медичного університету*

Гордієнко Л. П.

*кандидат медичних наук,
доцент кафедри медицини катастроф та військової медицини
Полтавського державного медичного університету*

Сухомлин Т. А.

*кандидат медичних наук, доцент кафедри фізіології
Полтавського державного медичного університету*

ВПЛИВ МЕЛАНІНУ НА ОРГАНИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ЗА НОРМАЛЬНИХ УМОВ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

У статті описуються властивості меланінів – класу органічних сполук, що були знайдені у різноманітних організмах: рослинах, тваринах, найпростіших та бактеріях. Розкривається взаємозв'язок між меланіном та захистом організму від різноманітних негативних факторів середовища. Розглядається механізм дії меланіну, його антиоксидантна та фотопротекторна дія. З'ясовується роль меланіну в корекції патологічних змін в органах травного тракту, в тому числі органів порожнини рота.

Ключові слова: меланін, антиоксидант, органи травного тракту, гастрин, слинні залози, слизова оболонка шлунка.

В статье описываются свойства меланинов – класса органических соединений, найденных в различных организмах: растениях, животных, простейших и бактериях. Раскрывается взаимосвязь между меланином и защитой организма от различных негативных факторов среды. Рассматривается механизм действия меланина, его антиоксидантное и фотопротекторное действие. Выясняется роль меланина в коррекции патологических изменений в органах пищеварительного тракта, в том числе органов полости рта.

Ключевые слова: меланин, антиоксидант, органы пищеварительного тракта, гастрин, слюнные железы, слизистая оболочка желудка.

The article describes the properties of melanin - a class of organic compounds that have been found in various organisms: plants, animals, protozoa and bacteria. The relationship between melanin and the body's defenses against various negative environmental factors is revealed. The mechanism of action of melanin, its antioxidant and photoprotective action is considered. The role of melanin in the correction of pathological changes in the digestive tract, including the oral cavity, is clarified.

Key words: melanin, antioxidant, digestive tract organs, gastrin, salivary glands, gastric mucosa.

Вступ. Меланіни це клас біоорганічних сполук, які були знайдені у різних живих організмах – рослинних та тваринних організмах, найпростіших та бактеріях, де вони переважно виконують роль пігментів. Хімічно меланіни є похідними амінокислоти тирозина. Звичайною формою меланінів в тканинах живих організмів є еумеланін – полімер коричнево-чорного кольору дігідроксиіндолкарбоксілової кислоти та її відновлені форми. Збільшення синтезу меланіну в шкірі людини та тварин називається меланогенезом та стимулюється пошкодженням ДНК ультрафіолетовим випромінюванням, викликаючи засмагу. Розвиток такої засмаги потребує часу, проте вона залишається на досить тривалий час [1, с. 17–18].

Фотохімічні властивості меланіну роблять його надзвичайно ефективним фотопротектором. Він достатньо активно поглинає надзвичайно шкідливе ультрафіолетове випромінювання та перетворює його енергію на безпечну кількість тепла в процесі, відомому як «ультрашвидка внутрішня конверсія». Завдяки цій унікальній властивості, меланін поглинає до 99.9% ультрафіолетового випромінювання і затримує утворення вільних радикалів на

мінімальному рівні, запобігаючи пошкодженню ДНК [4, с. 17].

Меланін також володіє сильно вираженою цитопротекторною дією на слизову оболонку шлунка щурів, що призводить до зниження активності процесів перекисного окиснення ліпідів та збільшує активність ферментів антиоксидантної системи [7, 21].

Меланіни відносяться до конденсованих фенольних сполук, які утворюються в результаті ферментативного окиснення, аутоокиснення і поліконденсації багатьох простих фенольних попередників. Синтез меланіну в клітинах мікроорганізмів досліджується досить активно. Пов'язано це з тим, що меланін мікробного походження за своїми сорбційними властивостями схожий з меланінами тваринного походження, тому з'являється можливість використання мікробних меланінів в якості повноцінних природних замінників тваринних пігментів [1, 15].

Меланоцити – це клітини живих організмів – людини і тварин, які синтезують меланіни з попередників і накопичують їх у шкірі, волосяних фолікулах і пігментному епітелії сітчастої

оболонки ока. Дендрити – довгі відростки меланоцитів розгалужуються між клітинами епідермісу по нижньому його краю. Клітини, які містять меланін, знаходяться і в інших структурах ектодермального походження – в головному і спинному мозку, мозковому шарі наднирників, райдужній оболонці ока, структурах внутрішнього вуха [1].

Існують данні, що нейромеланін може також підвищувати різке виникнення оксидативного стресу. З іншого боку, меланін вважається ефективним антиоксидантом. Антиоксидантні властивості меланіну пов'язані із взаємодією та утворенням комплексів з редокс-активними іонами металів, таких як залізо [16, 17].

При моделюванні запальних процесів у живих системах меланін діє на інші речовини, що спрощують розвиток запального процесу – простагландини, лейкотрієни та систему комплементу. Меланін значно пригнічує первинні запальні ураження тканин у щурів. При цьому меланін не тільки гальмує процеси перекидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у мікосомальних мембранах гепатоцитів щурів, а також нормалізує концентрацію цитокінінів IL-1 і IL-6, TNF-а та лімфоцитів субпопуляції Th 1 (T4 або T8), що відповідають за клітинний імунітет. Тобто, меланін проявляє антизапальні та імуномодулюючі властивості [16, 17].

Корекція меланіном патологічних процесів.

Меланіни за хімічною природою – це стабільний полімерний макрорадикал. Як своєрідне молекулярне сито, меланін може поглинати та стабілізувати новоутворені активні форми кисню, іони металів зі змінною валентністю, та інші токсичні речовини – метаболіти, канцерогени, лікарські препарати та їх похідні. Утворення самого меланіну живими організмами можна розглядати як спосіб знешкодження продуктів окисного метаболізму амінокислоти тирозину та катехоламінів. Отже, можна з більшою чи меншою впевненістю говорити про важливе фізіологічне значення та функції меланінів [17].

Меланіни, одержані з різноманітних джерел, мають також гастропротекторну дію. Меланін виділений з березового гриба чаги *Innopotus oblique* має виражену гастропротекторну та антивиразкову дію на норадреналінову, резерпінову і бутадіонову моделі патології шлунка у щурів і нейрогенні стресові виразки у мишей [15, 16].

Захист від інсоляції, ультрафіолетового опромінення, рентгенівського та гамма-випромінювання, вільнорадикального окиснення. Поглинаючи кванти променевої енергії та розсіюючи її, меланіни, які наявні в оболонках грибів та інших організмів, їхніх спор, в поверхневих тканинах рослин, тварин та людей (шкіра, волосся, райдужна оболонка ока та сітківка) ефективно перешкоджають проникненню радіації та пошкодженню внутрішніх структур. Однак, цей захист зовсім не обмежується простим екрануючим ефектом. Про що свідчить сама структура меланінів в шкірі: максимальний захист, як і максимальна пігментація спостерігається при концентрації меланінів у великих меланосомах, які розміщені по одній в цитоплазмі кератиноцитів [1, 18]. Збільшення кількості меланосом в них при зменшенні їх діаметра менш

ефективне, хоча з точки зору фізичного екранування більш вигідне рівномірне розміщення меланінів. Проте, при дії світла меланосоми в шкірі агрегують. Певно що меланіни функціонують не стільки в якості пасивного екрана, скільки як пастка для активних продуктів опромінення [17]. Меланін та його попередник діоксифенілаланін інгібують ПОЛ [1, с. 15] і дають фотозахист в розчинах та модельних системах з ліпосомами, в гомогенатах мозку щурів. Діоксифенілаланін-меланін гальмує розвиток вільнорадикальних процесів в опроміненних білках [1]. Деякі автори вважають, що це обумовлено безпосередньою взаємодією меланіну з вільними радикалами, які виникають при опроміненні біологічних об'єктів. Присутність меланіну також зменшує необхідність в активації супероксиддисмутази.

Всі перераховані функції меланінів можуть брати участь в захисті організму від злочиної трансформації клітин шляхом зниження канцерогенного ефекту ультрафіолетового опромінення та іонізуючої радіації, в тому числі і за рахунок зменшення накопичення радіонуклідів в організмі; обмеження індукуючого і промоторного ефектів активних форм кисню, каталітичної активності іонів Cu, Fe, Zn, інактивації канцерогенів, металів Cd, Ni, Zn, обмеження метаболічної активності хімічних канцерогенів і т.п. [1, с. 17]

Роль меланіну при корекції патологічних процесів ротової порожнини.

Також меланін є ефективним у корекції патологічних процесів органів ротової порожнини в тому числі і за умов гіпергастринемії [8, 14, 20]. Так на 28 день введення омепразолу активність орнітиндекарбоксілази в слинних залозах вірогідно знизилась в 1,1 рази порівняно з контролем ($p < 0.05$). Використання меланіну на 28 добу введення омепразолу сприяє вірогідному зростанню в 1,23 рази активності орнітиндекарбоксілази порівняно з тваринами без корекції ($p < 0.05$). Аналізуючи активність α -амілази в тканинах слинних залоз щурів за умов введення ППП, встановили, що на всіх етапах експерименту її активність вірогідно зростає порівняно з контролем, а за умов використання меланіну активність α -амілази була в 1,16 рази вище, ніж у щурів без корекції. Отже, за умов корекції гіпергастринемії меланіном відбувається нормалізація синтезу регуляторних поліамінів, білків та нуклеїнових кислот [3, 4, 10, 19].

Корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії меланіном приводить до достовірного збільшення активності супероксиддисмутази в 1,49 разу, каталази – в 1,27 разу, а також до зниження вмісту МДА в 1,23 разу в тканинах слинних залоз, порівняно із щурами, що не отримували корекцію. Це свідчить про те, що застосування меланіну знижує процеси ПОЛ та підвищує активність ферментних антиоксидантних систем. Отже, тривале застосування омепразолу призводить до достовірного підвищення вмісту в плазмі крові гастрину, і як наслідок до патологічних змін в тканинах слинних залоз, а саме: до активації ПОЛ та до зниження активності ферментних антиоксидантних систем. Експериментальна корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії із застосуванням меланіну знижує

інтенсивність вільнорадикальних процесів та підвищує активність ферментних антиоксидантних систем [4, 5, 12, 13].

Досліджуючи протеїназно-інгібіторний баланс слинних залоз щурів в умовах тривалої омепразол-індукованої гіпергастринемії отримали наступні результати: загальна протеолітична активність при 28-денному введенні омепразолу підвищилась в 1,17 разу ($p < 0.05$), в той час як загальна антитриптична активність зменшилась в 1,15 разу порівняно з контролем ($p < 0.05$). Застосування меланіну на 28 добу експерименту призвело до вірогідного зниження активності протеїназ в 1,15 разу ($p < 0.05$) в слинних залозах щурів на тлі гіпергастринемії порівняно з тваринами, яким вводили ІППІ без корекції. За умов введення меланіну на 28 добу на тлі гіпергастринемії вірогідно в 1,1 разу зростала антитриптична активність слинних залоз порівняно з тваринами без корекції [11, 12].

Досліджуючи NO-ергічну систему [2, 6] слинних залоз за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії ми отримали наступні результати: активність NO-синтази при 28-денному введенні омепразолу підвищилась у 1,45 рази ($p < 0.05$), а при корекції із застосуванням меланіну активність

NO-синтази на 28 день експерименту знижувалась у 1,23 рази ($p < 0.05$) порівняно зі щурами без корекції, що свідчить про нормалізацію NO-ергічної системи при застосуванні меланіну [9].

NO_2^- – кінцевий продукт обміну NO в організмі. У вільному стані період напівжиття NO знаходиться в межах 6-30 секунд, після чого відбувається окислення газової форми до NO_2^- та більш високих оксидів. Підвищення потужності NO-продукуючих систем сприяє формуванню адаптації до факторів середовища [6]. У слинних залозах за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії вміст нітритів збільшився в 1,18 рази ($p < 0.05$), а за умов корекції меланіном вміст нітритів достовірно знизився у 1,15 рази ($p < 0.05$) порівняно зі щурами без корекції. Вміст NO_2^- у тканинах слинних залоз корельює із активністю ферменту NO-синтази у відповідних дослідних групах щурів [9].

Висновок. Таким чином використання меланіну ефективно при корегуванні патологічних процесів у різних органах і тканинах організму. При цьому меланіни проявляють себе як ефективні фотопротектанти, знижують вільнорадикальні процеси та підвищують резервні можливості живого організму.

Література:

1. Борщевская М.И. Развитие представлений о биохимии и фармакологии меланиновых пигментов / Борщевская М.И., Васильева С.М. // Вопросы медицинской химии. – 1999. - №1. – С.13-18.
2. Голиков П.П., Николаев Н.Ю., Гавриленко И.А. Оксид азота и перекисное окисление липидов как фактор эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Патологическая физиология и эксперим. терапия. – 2000. – № 2 – С. 6-9.
3. Гусейнов Г.О. Роль полиаминов в защите организма при экстремальных воздействиях / Гусейнов Г.О., Исмаилов И.А. // Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии: Сборник научных работ. – Томск, 2004. - С.412-414.
4. Непорада К.С. Вплив меланіну на активність NO-синтази, -амілази та орнітиндекарбоксилази в слинних залозах за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії / К.С.Непорада, Т.В. Берегова // Медична хімія. – 2014. – Т. 16, № 4(61). – С. 41–43
5. Непорада К.С. Корекція метаболічних змін у тканинах слинних залоз меланіном за умов гіпергастринемії / К.С. Непорада, А.А. Сухомлин, Т.В. Берегова // Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні проблеми біологічної хімії» / Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 4 (27). – С. 28.
6. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., В.Е. Охотин В.Е., Косицин Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. – М.: Наука, 1998. – 159с.
7. Савицький Я.М. Вплив меланіну на секреторну функцію шлунка, процеси цитопротекції та моторику проксимального відділу травної системи. / Я.М. Савицький // Дис. канд.мед.наук., 2002, Львів.– 133 с.
8. Сукманский О.И. Биологически активные вещества слюнных желез / Сукманский О.И. – К.: Здоровья, 1991. – 112 с.
9. Сухомлин А.А. Вплив меланіну на активність NO-ергічної системи в тканинах слинних залоз за умов гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада, Т.В. Берегова // Світ медицини та біології. – 2014. - № 1 (43). – С. 149–152.
10. Сухомлин А.А. Вплив меланіну на активність орнітиндекарбоксилази та -амілази в тканинах слинних залоз за умов гіпергастринемії / А.А. Сухомлин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2013. – Т.13, вип. 2 (42). – С. 225–227.
11. Сухомлин А.А. Експериментальна корекція меланіном протеїназно-інгібіторного дисбалансу слинних залоз в умовах гіпергастринемії / А.А. Сухомлин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2014. – Т.14, вип. 2 (46). – С.152–154.
12. Сухомлин А.А. Корекція меланіном вільнорадикальних та протеолітичних процесів в слинних залозах щурів за умов гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада, Т.В. Берегова // Вісник ВНМУ № 2, Том 18. – 2014. – С. 413–416
13. Сухомлин А.А. Оксидативний стрес та його корекція меланіном в слинних залозах щурів за умов гіпергастринемії / А.А. Сухомлин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2013. – Т. 13, вип. 4 (44). – С. 184–186
14. Тарасенко Л.М. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты) / Тарасенко Л.М., Суханова Г.А., Мищенко В.П., Непорада К.С. – Томск: Издательство НТЛ, 2002. – 124с.:ил.

15. Чижанська Н.В., Кухарський В.М., Цирюк О.І., Берегова Т.В. Вплив меланіну на експресію епітelialної ізоформи синтази оксиду азоту (eNOS) в слизовій оболонці шлунка щурів // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2005. – Вип. 5. – С. 52–59.
16. Чижанська Н.В., Цирюк О.І., Берегова Т.В. Про участь оксиду азоту в цитопротективній дії меланіну на слизову оболонку шлунка // Вісник проблем біології і медицини. – 2005. – Вип.3. – С.56-59.
17. Agar N. Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage? / Agar N., Young A.R. // Mutation research. – 2005. – Т. 571. – С. 121–132.
18. Meredith P. Radiative relaxation quantum yields for synthetic eumelanin / Meredith P., Riesz J. // Photochemistry and photobiology. – 2004. – Т. 79. – С. 211–216.
19. Morgan, David M.L. Polyamine Protocols / Morgan, David M.L. // Humana Press Inc. Totawa. Methods in Molecular Biology.- 1997.- Vol. 79. – P. 183.
20. Olbe L. Effect of omeprazole on gastric acid secretion and plasma gastrin in man / Olbe L., Cederberg C., Lind T., Olausson M. // Scand J.Gastroenterology. – 1989. – V. 24 (suppl. 166). – P. 27–32.
21. Savitsliy Ya. New data on the action of melanin on gastric acid secretion and gastric mucosa / Savitsliy Ya., Kimakovich V., Beregova T. // Programme and Abstracts 4th Parnas Conference "Molecular Mechanisms on Cell Activation: Biological Signals and Their Target Enzymes. – Wroclaw, 2002. – P. 108.

Худзій С. С.
молодший науковий співробітник
лабораторії молекулярної генетики
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»

Кокоруз М. В.
науковий співробітник
лабораторії молекулярної генетики
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»

Вороняк М. І.
кандидат біологічних наук,
старший науковий співробітник,
завідувач лабораторії молекулярної генетики
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»

Новак В. Л.
доктор медичних наук, професор, директор
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»

ПРОЯВИ ТОКСИЧНОСТІ ІНГІБІТОРІВ ТИРОЗИНКІНАЗИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

Сучасні рекомендації щодо лікування пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями в першу чергу пов'язані з розвитком таргетної терапії, в тому числі, зі створенням специфічних інгібіторів тирозинкінази для лікування хронічної мієлоїдної лейкемії (імаїнібу, дазатинібу, нілотинібу, бозутинібу і понатинібу). Проте, не зважаючи на високу ефективність, ці препарати володіють певною токсичністю. У цьому огляді розглянуто побічні явища та ускладнення, що виникають на фоні терапії інгібіторами тирозинкінази при хронічній мієлоїдній лейкемії.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, інгібітори тирозинкінази, токсичність, таргетна терапія, імаїніб, дазатиніб, нілотиніб, бозутиніб, понатиніб.

Современные рекомендации по лечению пациентов с онкогематологическими заболеваниями в первую очередь связаны с развитием таргетной терапии, в том числе, с созданием специфических ингибиторов тирозинкиназы для лечения хронического миелоидного лейкоза (иматиниба, дазатиниба, nilotinиба, бозутиниба и понатиниба). Однако наряду с высокой эффективностью эти препараты обладают определенной токсичностью. В настоящем обзоре рассмотрены побочные явления и осложнения, возникающие на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы при хроническом миелолейкозе.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназы, токсичность, таргетная терапия, иматиниб, дазатиниб, nilotinиб, бозутиниб, понатиниб.

Current treatment recommendations for the oncohematological patients are primarily related to advances in targeted therapy, including development of specific tyrosine kinase inhibitors for therapy of chronic myeloid leukemia (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib and ponatinib). However, along with high efficacy, these drugs are associated with toxicities. This review presents side effects and complications of tyrosine kinase inhibitors therapy for chronic myeloid leukemia.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, toxicity, targeted therapy, imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib.

Сучасні підходи до терапії хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ) інгібіторами тирозинкінази (ІТК) дозволяють 60–70 % пацієнтів досягнути стабільної глибокої молекулярної відповіді [1, с. 90]. ІТК – препарати нового класу, які блокують дію мутантної тирозинкінази – продукту химерного гена BCR-ABL, що володіє доведеною онкогенною активністю при ХМЛ. Такий специфічний підхід до лікування ХМЛ називають цілеспрямованою (таргетною) молекулярною терапією, оскільки відповідний препарат призначений для блокування дії конкретного білка, який є основною причиною лейкемічної трансформації клітин [2, с. 25; 3, с. 351].

Розробка і впровадження в клінічну практику протипухлинних препаратів поставили ряд нових проблем перед сучасною медициною, зокрема, дослідження їх побічних ефектів не тільки під час терапії, але і у віддалений період спостереження після неї.

Згідно з діючими клінічними рекомендаціями хворим на ХМЛ проводиться довготривале лікування ІТК в стандартних дозах, що часто супроводжується проявами токсичної дозозалежної дії препаратів. Ключовим питанням у терапії є підбір оптимальної дози ІТК з максимальною ефективністю і мінімальним ризиком розвитку побічних

ефектів та проявів токсичності. Це можливо тільки за умови ретельного спостереження за пацієнтами і виконання регулярного молекулярно-генетичного моніторингу [4, с. 1393, 1402–1403].

Більшість небажаних ефектів терапії ІТК є добре контрольованими, низького ступеня токсичності. Віддалені результати застосування імаїнібу протягом більше 15 років не виявили життєвонебезпечних проявів токсичності. Застосування ІТК наступних поколінь має менший термін спостереження, дані про нові побічні реакції продовжують з'являтися [2, с. 26].

Ступінь вираженості побічних ефектів оцінюють відповідно до критеріїв токсичності NCI CTCAE ver 4.0 [5, с. 2]. При виборі ІТК лікар бере до уваги ці небажані явища, загальний стан здоров'я пацієнта і статус ХМЛ. Згідно з ELN 2020, слід враховувати наступні типи токсичності:

1. Гематологічні побічні ефекти, такі як нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія. Ці зміни, переважно, відбуваються на першому етапі лікування. Можливо, доведеться на деякий час знизити дозу, але, зазвичай, змінювати ІТК не потрібно.

2. Негематологічні побічні ефекти. До них відносять небажані явища, що виникають в ході лікування та погіршують якість життя пацієнта. В результаті цих ефектів близько 30 % хворих потребують заміну лікування. До інших негематологічних побічних реакцій належать зміни, що впливають на здоров'я і якість життя пацієнта і можуть навіть призвести до смерті. Через такі ускладнення 15 % хворих потребують заміну терапії [6, с. 973].

На сьогодні для лікування ХМЛ застосовують ряд препаратів ІТК: імаїніб, бозутиніб, дазатиніб, нілотиніб, понатиніб. Серед них розрізняють препарати першого, другого і третього покоління. Імаїніб – єдиний представник ІТК першого покоління. Бозутиніб, дазатиніб і нілотиніб – ІТК другого покоління, понатиніб – препарат третього покоління [6, с. 970–972].

Поява імаїнібу в 2001 році кардинально змінила підходи до терапії ХМЛ. Однак, з плином часу в деяких пацієнтів виробляється резистентність до імаїнібу, що пов'язано з виникненням вторинних мутацій в різних ділянках каталітичного домену BCR-ABL [2, с. 25; 6, с. 970].

З кожним поколінням ІТК стають все більш специфічними і краще спрямованими на конкретні мутації. Таким чином, ІТК наступного покоління, зазвичай, діють швидше і ефективніше. Проте, вони можуть мати більше побічних ефектів.

Оскільки імаїніб є менш токсичним у порівнянні з іншими ІТК, то він вважається оптимальним препаратом для людей старшого віку і для тих пацієнтів, у кого є серйозні супутні захворювання. Щодо побічних ефектів імаїнібу, то хронічна втома (часто корелює з м'язово-скелетним болем та м'язовими спазмами) є основним фактором, що знижує якість життя пацієнтів [7, с. 1512]. У невеликій групі хворих, які приймають імаїніб відзначали гіпофосфатемію та зменшення мінеральної щільності кісток [8, с. 790]. Також відомо про гіпопігментацію шкіри як побічний ефект імаїнібу, що є зворотнім при зменшенні дози або припиненні прийому цього препарату. Також пови-

домляється про зворотні порушення функції нирок при тривалому застосуванні імаїнібу [9, с. 292].

У дослідженні BFORE було показано, що при застосуванні бозутинібу найпоширенішими побічними явищами були діарея, підвищення рівня АЛТ та АСТ, тоді як м'язові спазми та периферичні набряки були частішими при застосуванні імаїнібу. Тромбоцитопенія 3–4 ступеня була вищою при застосуванні бозутинібу, а нейтропенія 3–4 ступеня – при застосуванні імаїнібу. Анемія 3–4 ступеня була подібною в обох групах [10, с. 232–233].

Згідно з критеріями CTCAE діарея 1–2 ступеня при терапії бозутинібом може значно погіршувати якість життя пацієнтів, проте добре піддається корекції зі зниженням ступеня вираженості і частоти розвитку в ході лікування.

Припинення терапії через побічні ефекти, пов'язані з прийомом лікарських засобів, відбулося у 14 % пацієнтів у групі, що приймала бозутиніб порівняно з 11 % хворих, що лікувалися імаїнібом. Підвищення рівня АЛТ (5 %) та АСТ (2 %) були найпоширенішими побічними явищами, що призвели до припинення прийому бозутинібу. Однак під час дослідження не було виявлено летальних випадків, пов'язаних з гепатотоксичністю [11, с. 1211–1212].

У дослідженні DASISION було виявлено, що при застосуванні дазатинібу частота гематологічних побічних явищ 3–4 ступеня (анемія, нейтропенія та тромбоцитопенія) у порівнянні з імаїнібом була вищою для дазатинібу. Припинення терапії через побічні ефекти, пов'язані з прийомом лікарських засобів, відбулося у 16 % і 7 % пацієнтів, що приймали дазатиніб та імаїніб, відповідно. Дазатиніб асоціюється зі значним, але зворотнім пригніченням агрегації тромбоцитів, що може викликати кровотечі у деяких пацієнтів, особливо з тромбоцитопенією [12, с. 2336–2338].

Скупчення рідини навколо легень (плевральний випіт) частіше виявляли при застосуванні дазатинібу (у дослідженні DASISION 28 % пацієнтів порівняно з 1 % – при імаїнібі). Поява плеврального випоту значно зменшується при застосуванні дазатинібу у дозі 100 мг один раз на день порівняно із 70 мг двічі на день. Пацієнти із серцевою недостатністю і артеріальною гіпертензією в анамнезі, що отримують дазатиніб по 70 мг двічі на день, мають підвищений ризик розвитку плеврального випоту [13, с. 96–97].

Слід зазначити, що плевральні випоти при терапії дазатинібом, незважаючи на визначену за CTCAE низьку ступінь токсичності, не завжди дозволяють продовжити терапію в постійному режимі внаслідок рецидивів [12, с. 2336–2338].

Є дані про зворотню легеневу артеріальну гіпертензію як про рідкісний, але серйозний побічний ефект дазатинібу [14, с. 2129; 15, с. 4–5]. У дослідженні DASISION повідомлялося про легеневу гіпертензію у 5 % пацієнтів, які отримували дазатиніб, порівняно з 1 % пацієнтів, які отримували імаїніб. Рекомендується оцінювати ознаки та симптоми основного серцево-легеневого захворювання перед початком та під час лікування дазатинібом. Якщо у пацієнта підтверджено легеневу гіпертензію, то застосування дазатинібу заборонено.

Рекомендована початкова доза дазатинібу становить 100 мг один раз на день для пацієнтів із нещодавно діагностованою ХМЛ. Довготривалі результати подальшого спостереження у невеликій когорті пацієнтів свідчать про те, що дазатинібу у дозі 50 мг один раз на день може мати подібну ефективність. Переривання лікування дазатинібом у дозі 100 мг один раз на день та повторне застосування у меншій дозі (40 мг двічі на день або 60 мг один раз на день) виявилось ефективним для пацієнтів з непереносимістю дазатинібу у дозі 100 мг один раз на день. Дазатинібу у дозі 50 мг або 20 мг під ретельним контролем слід розглядати для пацієнтів з клінічно значущою непереносимістю дазатинібу з метою уникнення серйозних побічних явищ, що вимагають припинення прийому дазатинібу (наприклад, плевральний випіт, мієлосупресія). Однак мінімальна ефективна доза дазатинібу в рандомізованих клінічних дослідженнях встановлена не була [4, с. 1394; 12, с. 2336–2338].

У дослідженні ENESTnd показано, що частота негематологічних побічних явищ, таких як нудота, діарея, рвота, м'язові спазми та периферичний набряк будь-якого ступеня, була вищою для пацієнтів, які отримували імагініб. І навпаки, шкірний висип та головний біль частіше виявлялися при застосуванні нілотинібу. Нейтропенія 3–4 ступеня частіше спостерігалась у групі пацієнтів, що приймали імагініб, тоді як тромбоцитопенія та анемія були подібними в обох групах. Загальна частота побічних явищ, що призвели до припинення терапії, була досліджена у двох групах пацієнтів. Перша група отримувала нілотиніб у дозі 300 мг двічі на день, і друга група – нілотиніб у дозі 400 мг двічі на день. Частота побічних явищ у досліджуваних групах склала 12 % і 20 %, відповідно [16, с. 1048–1050].

Гіпербілірубінемія найчастіше зустрічалася при лікуванні нілотинібом (69 % – будь-якого ступеня, 7 % – 3–4 ступеня). Дане явище пов'язане з порушенням кон'югації непрямого білірубину, тому підвищення відбувається переважно за рахунок цієї фракції. На думку більшості дослідників, навіть токсичність 3 ступеня не є підставою для припинення терапії і зниження дози. При тривалій гіпербілірубінемії доцільно призначення препаратів для лікування захворювань жовчного міхура.

Безсимптомне підвищення амілази і / або ліпази можуть часто спостерігатися при лікуванні нілотинібом. При повторному підвищенні рівня цих ферментів до 3–4 ступеня лікування нілотинібом може бути скасовано або продовжено за рішенням лікаря.

Застосування нілотинібу призводить до продовження інтервалу QT, і зафіксовані випадки раптової смерті у пацієнтів, які отримували нілотиніб. Продовження інтервалу QT можна контролювати за допомогою зменшення дози препарату. Порушення рівня електролітів слід скоригувати перед початком лікування нілотинібом та періодично здійснювати його контроль. Слід уникати прийому препаратів, що продовжують інтервал QT. Для контролю інтервалу QT потрібно проводити ЕКГ-дослідження на початковому етапі, через 7 днів після початку прийому нілотинібу, і періодично під час терапії, а також після будь-яких корекцій дози. Пацієнтів

з серцево-судинними порушеннями слід направити до лікаря-кардіолога [4, с. 1395–1396].

Нілотиніб асоціюється з підвищеним ризиком оклюзійних захворювань периферичних артерій. Пацієнти повинні пройти обстеження щодо даної патології та судинних факторів ризику перед початком та під час лікування нілотинібом. Якщо підтверджено оклюзію периферичних артерій, то прийом нілотинібу заборонено [16, с. 1048–1050].

При прийомі нілотинібу може спостерігатися гіперглікемія та гіперхолестеринемія. Корекція рівня глюкози в крові повинна починатися при будь-якому ступені гіперглікемії (гіпоглікемічна дієта). При відсутності нормалізації рівня глюкози на тлі дієти показана консультація лікаря-ендокринолога для виключення цукрового діабету.

Слід зазначити, що перевищення деяких параметрів (таких як рівень холестерину), формально визначених в межах I–II ступеня за критеріями STCAE, при терапії нілотинібом вимагає особливої уваги і корекції, з урахуванням підвищеної ймовірності розвитку ішемічних судинних подій при застосуванні цього препарату [17, с. 1307].

Рекомендована початкова доза нілотинібу становить 300 мг двічі на день для пацієнтів із нещодавно діагностованою ХМЛ. Однак як і у випадку з дазатинібом, мінімальної ефективної дози нілотинібу в рандомізованих клінічних випробуваннях не було встановлено [4, с. 1395–1396; 18, с. 1].

Понатиніб – єдиний ІТК, що ефективний для пацієнтів з генетичною мутацією T315I. Ця мутація викликає резистентність до всіх інших препаратів, окрім понатинібу. Пацієнт може отримувати понатиніб в якості терапії третьої лінії, якщо він не відповідає на два інших ІТК.

Затверджена початкова доза понатинібу становить 45 мг один раз на добу. При прийомі понатинібу, частіше при збільшенні дозування, виникали побічні ефекти з боку серцево-судинної системи. Тому лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями ELN рекомендує починати з меншої дози – 30 або 15 мг. Дозування збільшують тільки в разі крайньої необхідності. Для пацієнтів, які досягли відповіді на лікування, добова доза також була знижена до 15 мг [6, с. 972].

Гіпофосфатемія зустрічається при терапії усіма ІТК і, як правило, клінічно незначуща (низький ступінь, швидка нормалізація). Рекомендовано дієту зі збільшенням в раціоні багатих фосфором молочних і рибних продуктів, призначення препаратів, що містять фосфати (вітаміни, харчові добавки).

Для усіх пацієнтів, що приймають препарати ІТК рекомендовано дієту з включенням продуктів з підвищеним вмістом кальцію (молочні продукти), зниженим споживанням вуглеводів. При необхідності – призначення препаратів кальцію.

З огляду на небезпеку продовження інтервалу QT при дефіциті електролітів магнію і калію, потрібна їх корекція у вигляді призначення комбінованих препаратів [6, с. 973].

Для першої лінії лікування ХМЛ на даний час зареєстровані імагініб, нілотиніб, дазатиніб (бозутиніб не зареєстрований для застосування в першій лінії). Необхідно відзначити, що абсолютних

протипоказань для використання ІТК у хворих на ХМЛ немає. При виборі конкретного препарату необхідно враховувати фазу ХМЛ, супутню патологію і ризик розвитку побічних ефектів у процесі терапії, а також спектр мутацій гена BCR-ABL [4 с. 1391–1392].

Спектр супутніх захворювань кожного пацієнта доцільно визначати до вибору терапії першої лінії, і в обов'язковому порядку провести обстеження при переході на другу і наступну лінію лікування, з урахуванням можливих побічних ефектів кожного ІТК [19, с. 1665].

Очевидно, що як і прийом будь-яких інших ліків, терапія за допомогою ІТК призводить до

небажаних побічних ефектів та ускладнень. Для збереження принципу максимального і постійного впливу на пухлинний клон важливо звести до мінімуму небажані ефекти терапії з огляду на необхідність тривалого прийому препаратів.

Вивчення клінічних переваг та потенційних ризиків, пов'язаних з кожним ІТК, схваленим для лікування ХМЛ, має вирішальне значення у виборі найбільш оптимальної терапії для кожного пацієнта. Регулярний молекулярно-генетичний моніторинг та усунення побічних явищ і ускладнень на фоні лікування ІТК дасть змогу покращити якість життя пацієнтів та підвищити ефективність терапії.

Література:

1. Гурьянова М. А., Чельшева Е. Ю., Шухов О. А., Туркина А. Г. Успешный опыт длительного наблюдения больных хроническим миелоидным лейкозом с глубоким молекулярным ответом на сниженных дозах ингибиторов тирозинкиназы II поколения: описание клинических случаев и обзор литературы / М. А. Гурьянова, Е. Ю. Чельшева, О. А. Шухов, А. Г. Туркина // Терапевтический архив. – 2020. – № 92 (7). – С. 90–94. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000789
2. Дягиль И. С., Журавлева Л. В., Гамов Д. С., Лопина Н. А., Кузнецов И. В., Дмитренко И. В. К вопросу о гепатотоксичности ингибитора тирозинкиназы иматиниба у пациентов с хронической миелоидной лейкемией / И. С. Дягиль, Л. В. Журавлева, Д. С. Гамов, Н. А. Лопина, И. В. Кузнецов, И. В. Дмитренко // Ліки України. – 2017. – № 6 (212). – С. 24–36.
3. Copland M. Evolving molecular therapy for chronic myeloid leukaemia-are we on target? / M. Copland, H. G. Jorgensen, T. L. Holyoake // Hematology. – 2005. – Vol. 10. – P. 349–359. DOI: 10.1080/10245330500234195
4. Deininger M.W., Shah N.P., Altman J.K., et al. Chronic myeloid leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. / M.W. Deininger, N.P. Shah, J.K. Altman et al // J Natl Compr Canc Netw. – 2020. – № 18 (10). – P. 1385–1415. doi: 10.6004/jnccn.2020.0047. PMID: 33022644.
5. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Publish Date: May 28, 2009, NIH Publication No. 09-5410. (accessed 12.01.2017). Available from: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
6. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T., et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia / A. Hochhaus, M. Baccarani, R.T. Silver, C. Schiffer, J.F. Apperley, et al. // Leukemia. – 2020. – № 34 (4). – P. 966–984. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
7. Efficace F., Baccarani M., Breccia M., et al. Chronic fatigue is the most important factor limiting health-related quality of life of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib / F. Efficace, M. Baccarani, M. Breccia, et al. // Leukemia. – 2013. – № 27. – P. 1511–1519.
8. Berman E., Girotra M., Cheng C., et al. Effect of long term imatinib on bone in adults with chronic myelogenous leukemia and gastrointestinal stromal tumors / E. Berman, M. Girotra, C. Cheng, et al. // Leuk Res. – 2013. – № 37. – P. 790–794. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.02.005
9. Sakurai M., Kikuchi T., Karigane D., et al. Renal dysfunction and anemia associated with long-term imatinib treatment in patients with chronic myelogenous leukemia / M. Sakurai, T. Kikuchi, D. Karigane, et al. // Int J Hematol. – 2019. – № 109. – P. 292–298. DOI: 10.1007/s12185-019-02596-z
10. Cortes J.E., Gambacorti-Passerini C., Deininger M.W., et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial / J.E. Cortes, C. Gambacorti-Passerini, M.W. Deininger, et al. // J Clin Oncol. – 2018. – № 36. – P. 231–237.
11. Cortes J.E. et al. Longterm bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib / J.E. Cortes et al. // Am. J. Hematol. – 2016. – № 12 (91). – P. 1206–1214.
12. Cortes J.E., Saglio G., Kantarjian H.M., et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial / J.E. Cortes, G. Saglio, H.M. Kantarjian, et al. // J Clin Oncol. – 2016. – № 34. – P. 2333–2340. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
13. Hughes T.P., Laneuville P., Roussetot P., et al. Incidence, outcomes, and risk factors of pleural effusion in patients receiving dasatinib therapy for Philadelphia chromosome-positive leukemia / T.P. Hughes, P. Laneuville, P. Roussetot, et al. // Haematologica. – 2019. – № 104. – P. 93–101.
14. Montani D., Bergot E., Gunther S., et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib / D. Montani, E. Bergot, S. Gunther, et al. // Circulation. – 2012. – № 125. – P. 2128–2137. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921
15. Cirmi S., El Abd A., Letinier L., et al. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia: an analysis of the FDA adverse event reporting system database (FAERS) / S. Cirmi, A. El Abd, L. Letinier, et al. // Cancers (Basel). – 2020. – № 12. – P. 1–12. DOI: 10.3390/cancers12040826
16. Hochhaus A., Saglio G., Hughes T.P., et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial / A. Hochhaus, G. Saglio, T.P. Hughes, et al // Leukemia. – 2016. – № 30. – P. 1044–1054. DOI: 10.1038/leu.2016.5

17. Chai-Adisaksopha C., Lam W., Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis / C. Chai-Adisaksopha, W. Lam, C. Hillis // *Leuk. Lymphoma*. Taylor and Francis Ltd. – 2016. – № 6 (57). – P. 1300–1310. DOI: 10.3109/10428194.2015.1091929

18. Tokuhira M., Kimura Y., Sugimoto K., et al. Efficacy and safety of nilotinib therapy in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the chronic phase / M. Tokuhira, Y. Kimura, K. Sugimoto, et al // *Med Oncol* 2018. – № 35. – P. 38. DOI: 10.1007/s12032-018-1093-8

19. Steegmann J.L., Baccarani M., Breccia M., et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. / J.L. Steegmann, M. Baccarani, M. Breccia, et al. // *Leukemia*. – 2016. – № 30(8). – P. 1648–1671. doi: 10.1038/leu.2016.104.

НОТАТКИ

Наукове періодичне видання
Медичний форум
Науковий журнал

23 (23) 2021

Підписано до друку 29.07.2021 р. Формат 70x108/16.
Папір офсетний. Цифровий друк. Ум.-друк. арк. 4,65.
Тираж 100 прим.

Видавник: «Львівська медична спільнота»
79000, м. Львів, а/с 6153
www.medicinelviv.org.ua

E-mail: journal@medicinelviv.org.ua
Телефон: +38 099 415 06 39