

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

Є. І. Степанова¹✉, В. Я Березовський², І. Є. Колпаков¹, В. Г. Кондрашова¹, В. Ю. Вдовенко¹,
О. М. Литвинець¹, Л. М. Лісуха², В. М. Зигало¹, В. І. Колос¹, Л. П. Міщенко¹

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

²Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, м. Київ, 01024, Україна

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ-МЕШКАНЦІВ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТОДУ ПЕРЕРИВЧАСТОЇ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПОКСИТЕРАПІЇ

Мета дослідження – оцінити ефективність переривчастої нормобаричної гіпокситерапії як засобу, що здатний позитивно впливати на різні ланки патогенезу ендотеліальної дисфункції у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій.

Матеріали та методи. До клінічних ознак ендотеліальної дисфункції віднесені порушення особистісно-емоційної сфери, симптоми астено-вегетативного та невротичного характеру, симптоми з боку серцево-судинної системи, системи дихання, абдомінальні та диспептичні синдроми. Визначалися біохімічні показники вмісту стабільних метаболітів NO, L-аргініну, перекисного окислення ліпідів, антиоксидантних ферментів у сироватці крові; показники клітинного та гуморального імунітету; інструментальні показники ендотелійзалежної реакції судин на оклюзійну пробу, вентиляційної спроможності легенів, біоелектричної активності міокарду. Переривчасту нормобаричну гіпокситерапію проводили за допомогою індивідуального апарата гірського повітря типу «Борей» виробництва державного науково-дослідного медико-інженерного центру «НОРТ» НАН України (Київ).

Результати та висновки. Клінічне обстеження показало, що призначення 44 дітям з ендотеліальною дисфункцією, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях, додатково до базисної терапії переривчастої нормобаричної гіпокситерапії, сприяло зниженню частоти скарг та інтенсивності клінічних проявів у наведених симптомокомплексах. Після застосування курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії у більшості обстежених дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій дослідження системи NO виявило підвищення в сироватці крові L-аргініну, при відсутності суттєвих змін вмісту стабільних метаболітів NO. Визначені позитивні зміни ендотелійзалежної реакції судин на оклюзійну пробу, на що вказувало зменшення тривалості періоду відновлення термографічного показника кровообігу після оклюзійної проби. Відмічено зниження інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів і зниження вмісту в сироватці крові кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою. Дослідження вентиляційної спроможності легенів виявило усунення бронхоспазму у значної частини дітей. Мали місце тенденції до зниження розбалансованості різних ланцюгів керування серцевим ритмом. Виявлявся імуномодулюючий ефект: підвищення функціональної активності нейтрофілів, нормалізація показників гуморальної ланки імунітету. Переривчаста нормобарична гіпокситерапія є ефективним засобом, здатним позитивно впливати на стан системи оксиду азоту та ендотелійзалежних функцій органів та систем у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій.

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

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 322–335.

✉ Степанова Євгенія Іванівна, e-mail: profstepanova@i.ua

Ye.I. Stepanova¹✉, V.Ya. Berezovsky², I.Ye. Kolpakov¹, V.H. Kondrashova¹, V.Yu. Vdovenko¹,
O.M. Lytvynets¹, L.M. Lisukha², V.M. Zyhala¹, V.I. Kolos¹, L.P. Mishchenko¹

¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Melnykova Street, Kyiv, 04050, Ukraine

²O. O. Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, str. Bogomoletz, 4, Kyiv 01024, Ukraine

Efficiency of endothelial dysfunction correction in children-residents of radioactively contaminated areas using the method of intermittent normobaric hypoxi therapy

Objective is to evaluate the effectiveness of intermittent normobaric hypoxi therapy as the means that can positively influence on the different links in the pathogenesis of endothelial dysfunction in children-residents of radioactively contaminated areas.

Materials and methods. Disorders of personal and emotional sphere, symptoms of asthenic vegetative and neurotic character, the signs of the cardiovascular and respiratory systems, abdominal and dyspeptic syndromes are attributed to the clinical signs of endothelial dysfunction. There were determined the biochemical parameters of the content of stable metabolites of NO, L-arginine, lipid peroxidation, antioxidant enzymes in the blood serum; the indices of cellular and humoral immunity; the instrumental indices of vascular endothelium-dependent reaction to occlusion test, ventilating ability of the lungs, the bioelectric activity of the myocardium. Intermittent normobaric hypoxi therapy (INHT) was performed using the individual device of mountain air of the «Borei» type produced by State Research Medical Engineering Center «NORT» NAS of Ukraine (Kyiv).

Results and conclusions. The clinical examination showed that the administration of additional intermittent normobaric hypoxi therapy to the basic treatment of 44 children with endothelial dysfunction who live in the radioactively contaminated areas, promoted to reduce the frequency of complaints and intensity of clinical manifestations in the mentioned symptom complex. An increase of serum L-arginine in the absence of significant changes in the content of NO stable metabolites was revealed in the most examined children-residents of radioactively contaminated areas by studying NO system after using the course of intermittent normobaric hypoxi therapy. Positive changes in vascular endothelium-dependent reaction to occlusion test, indicating the reduction length of the recovery period for thermographic circulation index after occlusive test, were determined. The decrease in the intensity of lipid peroxidation processes – a reduction of serum LPO end products content that react with thiobarbituric acid – was observed. The bronchospasm elimination was revealed in a large number of children with the study of the lung ventilation capacity. There were trends to reduce the imbalance of different chain of the heart rhythm management. The immunomodulatory effect was detected as: the increase in the functional activity of neutrophils, the normalization of humoral immunity link indices. Intermittent normobaric hypoxi therapy is an effective tool that can positively affect the condition of nitric oxide system and endothelium-dependent functions of the organs and systems in children-residents of radioactively contaminated areas.

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

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:322–335.

ВСТУП

Спостереження за станом здоров'я дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях свідчить про те, що тривалий вплив факторів радіаційної та нерадіаційної природи обумовив стійкі негативні його зміни. Інтегральним критерієм, що відображає ці несприятливі зрушення є підвищення показників захворюваності майже за всіма основними класами хвороб. Проте механізми, що лежать в основі несприятливих медико-біологічних наслідків остаточно не з'ясовані. Однією з причин цих порушень можуть бу-

INTRODUCTION

Monitoring the health of children living in radioactively contaminated areas indicates that prolonged exposure to the factors of radiation and non-radiation nature caused its steady negative change. The integral criterion reflecting these adverse displacements is an increase in morbidity rate almost by all major classes of disease. However, the mechanisms underlaing the adverse biomedical consequences are not completely understood. The changes in the functional state of the endothelium and nitric oxide

ти зміни функціонального стану ендотелію та метаболізму оксиду азоту (NO) [1, 2].

На теперішній час визначена важлива роль ендотеліальної дисфункції в ініціюванні та прогресуванні клінічних проявів різноманітної соматичної патології. Механізми участі ендотелію у виникненні та розвитку різних патологічних станів багатогранні і пов'язані з провідною роллю ендотелію та біологічно активних речовин, які він продукує у комплексній регуляції функціональної активності і структурних змін судинної стінки, процесів тромбоутворення, атерогенезу, захисту цілісності судин тощо [3].

Встановлено, що у віддалений період Чорнобильської катастрофи у дітей- мешканців радіоактивно забруднених територій визначається ряд ознак ендотеліальної дисфункції з розвитком функціональних розладів з боку багатьох органів і систем та подальшою трансформацією у патологічні процеси, що потребують своєчасної корекції [4].

Серед немедикаментозних засобів корекції і лікування ендотеліальної дисфункції в ряді повідомлень відмічається ефективність переривчастої нормобаричної гіпокситерапії. Особливістю нормобаричної гіпокситерапії є спроможність вироблення комбінації термінових адаптаційних реакцій з довгостроковою перебудовою енергозабезпечуючих систем організму. За умов обмеження доставки кисню кожна клітина організму за допомогою індукованого гіпоксією фактора (HIF) розгальмовує частини геному, що не функціонували раніше, адаптується до зниження парціального тиску кисню шляхом економізації витрат кисню і часткового повернення до анаеробного метаболізму. Пригнічення мітохондріального енергообміну має важливе значення в умовах гіпоксії – за рахунок цього клітина уникає накопичення шкідливих радикалів. Зниження парціального тиску кисню у вдихуваному повітрі зменшує навантаження на системи антиоксидантного захисту, прискорює темпи проліферації клітин (в тому числі ендотелію) [5].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити ефективність переривчастої нормобаричної гіпокситерапії як засобу, що здатен позитивно впливати на різні ланки патогенезу ендотеліальної дисфункції у дітей- мешканців радіоактивно забруднених територій.

(NO) metabolism may be one of the causes of these disorders [1, 2].

Endothelial dysfunction plays an important role in the initiation and progression of clinical manifestations of various somatic diseases. Pathways of endothelium participation in the occurrence and development of different pathological conditions are many-sided and linked to the leading role of endothelium and biologically active substances which is produced in the complex regulation of the functional activity and structural changes in the vascular wall, the processes of thrombosis formation, atherogenesis, protection of the blood vessels integrity etc. [3].

A number of endothelial dysfunction signs with the development of functional disorders on the side of many organs and systems, and the subsequent transformation into the pathological processes needed the temporal correction was established in children-residents of radioactively contaminated areas in remote period of the Chernobyl disaster [4].

An effectiveness of intermittent normobaric hypoxi therapy is noted in a number of reports among the nonmedicamental remedies for the correction and treatment of endothelial dysfunction. The capacity to develop a combination of urgent adaptive responses with long-term reconstruction of energy supplying systems is the characteristic of normobaric hypoxi therapy. In limited circumstances of the oxygen delivery, every body cell, using the hypoxia-induced factor (HIF), disinhibiting the parts of the genome that were not functioning before, is adapted to the decrease of partial pressure of oxygen through economization of oxygen consumption and partial return to anaerobic metabolism. Inhibition of mitochondrial energy metabolism has an important significance in hypoxia – due to this, the cell avoids the accumulation of the harmful radicals. The decrease in the partial pressure of oxygen in inhaled air reduces the load on the antioxidant defense system, accelerates the rate of cell proliferation (including endothelium) [5].

OBJECTIVE

To evaluate the effectiveness of intermittent normobaric hypoxi therapy as means that can positively influence on the different links in the pathogenesis of endothelial dysfunction in children-residents of radioactively contaminated areas.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В умовах клініки ННЦРМ із застосуванням комплексного клініко-лабораторного та інструментального дослідження обстежено 44 дитини шкільного віку (від 10 до 17 років) – мешканців радіоактивно забруднених територій (РЗТ) з ендотеліальною дисфункцією. Відбір пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією проведено за допомогою розробленої нами методики [7].

Території проживання дітей належать до 2-ї зони (зона обов'язкового відселення – територія з щільністю забруднення ^{137}Cs понад 555 кБк/м² або ^{90}Sr понад 111 кБк/м²) та 3-ї зони (зона гарантованого добровільного відселення – територія з щільністю забруднення ізотопами ^{137}Cs від 185 кБк/м² до 555 кБк/м² або ^{90}Sr від 5,55 кБк/м² до 111 кБк/м²).

У роботі також використані результати обстеження 49 практично здорових дітей, які проживали в чистих щодо радіоактивного забруднення регіонах, проведеного у 2011–2014 рр.

Наявність ендотеліальної дисфункції визначали за клінічними та параклінічними проявами. Для виявлення ендотеліальної дисфункції при клінічному обстеженні дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях, особливу увагу приділяли комплексу ознак, що свідчать про вегетативну та психоемоційну нестабільність, що проявляється у симптомах, які стосуються особистісно-емоційної сфери (пригнічений настрій, підвищена тривожність, дратівливість; емоційна лабільність; труднощі у концентрації уваги, зниження адаптації до нових умов); у симптомах астено-вегетативного та невротичного характеру (слабкість, швидка втомлюваність; запаморочення, головний біль напруження або мігренозного характеру; потьмарення в очах, захитування у транспорті, відчуття оніміння або поколювання у пальцях верхніх і нижніх кінцівок, метеочутливість, шум у вухах, порушення сну та ін.); у симптомах з боку серцево-судинної системи (біль у ділянці серця, серцебиття та перебої, задишка під час фізичного навантаження; лабільність артеріального тиску; стабільна гіпертензія). З боку системи дихання можуть бути наступні симптоми: наявність кашльової реакції на різні запахи, пил, дим, вдихання холодного повітря, наявність кашлю довше двох тижнів тричі і більше разів на рік, наявність хронічного запалення носоглотки. З боку органів травлення характерними є абдомінальний синдром (біль у епі- та мезогастральній ділянці натще, після їди, у правому підбер'ї, в обох підбер'ях); дис-

MATERIALS AND METHODS

There were examined 44 children of school age (from 10 to 17 years) – the inhabitants of the radioactively contaminated territories (RCT) – with endothelial dysfunction in the clinic conditions of NRCRM using complex clinical-laboratory and instrumental studies. Patients with endothelial dysfunction were matched using the methodology developed by us [7].

The territory of children residence is attributed to the 2nd zone (zone of mandatory evacuation – because of ^{137}Cs contamination density over 555 kBq/m² or ^{90}Sr over 111 kBq/m²) and the 3rd zone (the zone of guaranteed voluntary resettlement – with contamination density of ^{137}Cs isotopes from 185 kBq/m² to 555 kBq/m² or ^{90}Sr from 5.55 kBq/m² to 111 kBq/m²).

The results of examination conducted in 2011–2014 years among 49 healthy children living in clean regions regarding radioactive contamination, were also used in this work.

The presence of endothelial dysfunction was defined by the clinical and paraclinical manifestations. For the detection of endothelial dysfunction in clinical examination of children living at radioactively contaminated areas, a special attention was paid to complex signs, indicating the vegetative and psycho-emotional instability, which was manifested by symptoms related to the personal and emotional spheres (depressive mood state, increased anxiety, irritability; emotional lability; difficulties in concentrating an attention, decreased adaptation to new conditions); by symptoms of asthenic vegetative and neurotic characteristics (weakness, fatigue, dizziness, tension headache or migraine character, darkening of the eyes, motion sickness in transport, numbness or tingling in the fingers of the upper and lower extremities, meteosensitivity, tinnitus, sleep disturbances etc.); by symptoms on the side of the cardiovascular system (pain in the heart area, palpitations and intermissions of the heart, dyspnea during physical loading; labile blood pressure; stable hypertension). There may be the following symptoms from the respiratory system: cough response to the presence of different odors, dust, smoke, breathing of cold air, the presence of cough epigastric burning for more than 2 weeks 3 or more times a year, the presence of chronic inflammation of the nasopharynx. The abdominal syndrome (pain in the epi- mezagastric area fasting, after eating, in the right hypochondriac region, in both hypochondriac regions); dyspeptic

пептичний синдром (поганий апетит, відрижка повітрям, відрижка їжею, нудота, печія, відчуття важкості у шлунку, переповнення шлунку, неприємний присмак (гіркота) у роті, запах з рота, схильність до проносів, до закрепів, метеоризм). Наявність ендотеліальної дисфункції можна припустити якщо відмічається не менш ніж 50 % ознак у кожному з наведених клінічних симптомокомплексів [7].

Параклінічними проявами ендотеліальної дисфункції можна вважати як позитивні, так і негативні відхилення від норми стабільних метаболітів NO та їх сумарного показника.

На підставі біохімічного обстеження групи практично здорових дітей, які мешкають у «чистих» щодо радіонуклідного забруднення регіонах (контрольна група), визначено межі фізіологічних коливань вмісту нітриту, нітрату, сумарного показника стабільних метаболітів NO у сироватці крові.

Біохімічними критеріями ендотеліальної дисфункції ми вважали зміни вмісту в сироватці крові стабільних метаболітів оксиду азоту за межі діапазону фізіологічних коливань ($M \pm 1\sigma$) для групи практично здорових дітей :

- а) підвищення або зниження рівня нітриту в сироватці крові на 40,1 % і більше від нормальних значень;
- б) підвищення або зниження рівня нітрату в сироватці крові на 49,8 % і більше від нормальних значень;
- в) підвищення або зниження сумарного показника вмісту стабільних метаболітів NO у сироватці крові на 41,5 % і більше від нормальних значень [7].

Визначення рівнів азотистих сполук (NO^{2-} та NO^{3-}) проводили за стандартною методикою з використанням реактиву Грісса [8].

Вміст аргініну в сироватці крові визначали за методом [9].

Показники перекисного окислення ліпідів (вміст продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою), і антиоксидантного захисту (церулоплазмін, каталаза) досліджували за методами [10].

Для реєстрації ендотеліалезалежної реакції судинного русла на зміни умов кровопостачання використовували термографічний спосіб. Для цього застосовували Індикатор ендотеліальної реактивності ІЕР-3 вітчизняного виробництва (ДП «НОРТ»).

Відповідно до результатів термографічного дослідження кожного пацієнта на міліметровому папері креслили криву постоклюзійної гіперемії, за якою визначили ряд показників [11].

Дослідження вентиляційної спроможності легенів проводили за допомогою методу пневмотахографії,

syndrome (poor appetite, air and food belching, nausea, epigastric burning, a sensation of heaviness in the stomach, stomach fullness, unpleasant taste (the bitterness) in the mouth, smell of the mouth, tendency to diarrhea and constipation; meteorism) are characteristic on the part of the digestive system. The presence of endothelial dysfunction may be supposed if there are at least 50 % of the signs in each from the presented clinical complexes of symptoms [7].

The positive as well as the negative deviations from the norm of NO stable metabolites and their cumulative index can be considered as paraclinical manifestations of endothelial dysfunction.

The limits of physiological fluctuations of nitrites and nitrates content, total rate of NO stable metabolites in serum were defined based on the biochemical examination of practically healthy children living in the «clean» with respect to radioactive contamination regions (control group).

The changes in the content of serum nitric oxide stable metabolites outside the range of physiological fluctuations ($M \pm 1\sigma$) for group of practically healthy children were considered by us as biochemical criteria of endothelial dysfunction:

- a) the increase or decrease of serum nitrite level by 40.1 % and more of the normal value;
- b) the increase or decrease of serum nitrate levels by 49.8 % and more of the normal value;
- c) the increase or decrease of the total index of NO stable metabolites in serum by 41.5 % and more of the normal value [7].

The determination of nitrogen compounds levels (NO^{2-} and NO^{3-}) was performed by the standard method using the Griss reagent [8].

The content of serum arginine was determined by the method [9].

The indices of lipid peroxidation (content of LPO products that react with tiobarbituric acid) and antioxidant defense (ceruloplasmin, catalase) were studied by the methods [10].

The thermographic method was used to register endothelium-dependent reaction of vascular bed to changes in blood supply conditions. The indicator of endothelial reactivity IER-3 of domestic production (SC «NORT») was used for this.

The curve of postocclusive hyperemia identifying a number of indicators was drawing on graph paper for each patient in accordance with the results of thermographic study [11].

An examination of ventilation capacity of the lungs was performed by the pneumotachographic method

за даними аналізу петлі «потік – об'єм», на пневмотахографі автоматизованому ПТА-01 вітчизняного виробництва (НТП «ПОИСК»).

Належні величини показників, а також їх співвідношення з вимірними, автоматично розраховували залежно від статі, віку і росту обстежуваного мікропроцесором приладу ПТА-01 згідно з рівняннями регресії [12]. Межі фізіологічних коливань, помірних та виражених патологічних змін визначали згідно з критеріями [12].

Для виявлення ранніх змін вентиляційної спроможності легенів – бронхіальної гіперреактивності (прихованого і неприхованого бронхоспазму) використовували фармакологічну інгаляційну пробу з бронхорозширювальним препаратом – сальбутамолом, що впливає на β_2 -адренергічні рецептори легенів [12].

Біоелектричну активність міокарду вивчали за допомогою методу ЕКГ у стандартних відведеннях.

Ультразвукове дослідження серця здійснювали на апараті Aloka SSD-630 з використанням ехокардіографії і доплерокардіографії.

Стан вегетативної нервової системи вивчали, застосовуючи аналіз варіабельності серцевого ритму (кардіоінтервалографія) у поєднанні з активною кліноортостатичною пробю (КОП) [13, 14].

Дослідження клітинного імунітету здійснювали за тестами другого рівня. Популяційний і субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин периферичної крові визначали методом проточної цитофлуориметрії. Рівень сироваткових імуноглобулінів основних класів А, М, G визначали за допомогою імуноферментної тест-системи «Vitrotest» (ТОВ «Іноваційно-виробнича компанія «Рамінтек», Україна) у плазмі крові людини. Для оцінки функціонального стану нейтрофілів периферичної крові визначали поглинаючу здатність шляхом постановки реакції фагоцитозу з частинками латексу. Рівень циркулюючих імунних комплексів – шляхом селективної преципітації комплексів у 3,75 % розчині поліетиленгліколю з наступним вимірюванням світлопоглинання проб на спектрофотометрі [15].

Вміст ^{137}Cs в організмі дітей визначали за допомогою лічильника випромінювання людини Скринер-3М. Рівень інкорпорованого цезію коливався від 269 до 6253 Бк.

Обстежені діти з ендотеліальною дисфункцією не мали клінічно вираженої патології органів дихання і патології серцево-судинної системи органічного характеру. У них були зареєстровані хронічні патологічні процеси в стані компенсації. Патологія була

using automated pneumotachograph PTA-01 of the domestic production (STC «POISK»), according to the analysis of the loop «flow–volume».

The expected values of parameters, and also their correlation with measured ones, were automatically calculated depending on subject's gender, age and growth by the microprocessor of the PTA-01 device according to the regression [12]. Limits of physiological fluctuations, moderate and severe pathological changes were determined subject to the criteria [12].

The pharmacological inhalation test with bronchodilator drug – salbutamol, affecting the β_2 -adrenergic lung receptors was used to detect the early changes in the ventilation capacity of the lungs – bronchial hyperreactivity (latent and non latent bronchospasm) [12].

The bioelectric activity of the myocardium was studied by the ECG method in the standard deviations.

Ultrasound examination of the heart was performed by the apparatus Aloka SSD-630 using echocardiography and dopplerography.

The state of the autonomic nervous system was studied by analyzing the cardiac rhythm variability (cardiointervalography) combined with active clino-orthostatic test (COT) [13, 14].

An investigation of cellular immunity was performed by the tests of the second level. Population and subpopulation structures of immunocompetent cells in peripheral blood were determined by the method of flow cytofluorimetry. The level of serum immunoglobulins of major classes A, M, G was determined using the test system «Vitrotest» (Ltd «Innovation and production company «Ramintek», Ukraine) in the human plasma. To assess the functional status of peripheral blood neutrophils the absorbing ability was determined by setting the phagocytosis reaction with latex particles. The level of circulating immune complexes – by selective precipitation of complexes in 3.75 % solution of polyethylene glycol followed by measuring the light absorption of samples with spectrophotometer [15].

The content of ^{137}Cs in children body was determined using human radiation counter Skriner-3M. The level of incorporated cesium ranged from 269 to 6253 Bq.

No clinically significant respiratory pathology and pathology of the cardiovascular system of organic nature were noted in examined children with endothelial dysfunction. The chronic pathological processes in compensation state were regis-

представлена захворюваннями органів травлення (функціональні розлади шлунку, гастрити, гастродуоденіти) і жовчновивідних шляхів (дискінезія, холецистити, холангіти), осередками хронічної інфекції (захворюваннями зубів та ЛОР-органів). Діти отримували комбіноване лікування: базисну терапію згідно з затвердженими протоколами МОЗ України при захворюваннях шлунково-кишкового тракту і сеанси переривчастої нормобаричної гіпокситерапії. Була проведена санація осередків хронічної інфекції. Застосування курсу сеансів переривчастої нормобаричної гіпокситерапії здійснювали за наступним методом [5].

У дітей- мешканців радіоактивно забруднених територій застосовували гіпоксичну газову суміш, що складається з 12 % кисню і 88 % азоту. Сеанси переривчастої нормобаричної гіпокситерапії проводили один раз на добу і підбирали індивідуально для кожної дитини.

Використовували базовий курс: кожен сеанс складався із трьох циклів дихання (15–20 хв), у проміжках між якими пацієнт дихав атмосферним повітрям (7–10 хв).

Курс лікування складався з 7–10 сеансів.

Переривчастої нормобаричної гіпокситерапії проводили за допомогою індивідуального апарату гірського повітря типу «Борей» виробництва державного науково-дослідного медико-інженерного центру «НОРТ» НАН України (Київ).

Принцип дії апарату полягає в сепарації складових атмосферного повітря за допомогою молекулярних сит. Газову суміш подають під прозорий шолом (блістер), який опускають на голову пацієнта до контакту з плечовим поясом [5].

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програмне забезпечення Microsoft® Excel 2002, StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10 www.statsoft.com та SAS® 9.3 Foundation for Microsoft® Windows® (2013).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Клінічне обстеження показало, що призначення 44 дітям з ендотеліальною дисфункцією, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях, додатково до базисної терапії переривчастої нормобаричної гіпокситерапії, сприяло зниженню частоти скарг та інтенсивності клінічних проявів у наведених симптомокомплексах. Встановлено суттєве зменшення частоти симптомів астено-вегетативного та невротичного характеру (з 63,6 % до 15,9 %, $p < 0,05$), порушень особистісно-емоційної сфери

tered in them. Pathology was introduced by digestive diseases (functional disorders of the stomach, gastritis, gastroduodenitis) and diseases of biliary ways (dyskinesia, cholecystitis, cholangitis), foci of chronic infection (diseases of the teeth and ENT organs). Children were received the combined treatment: basic therapy according to protocols approved by Ministry of Public Health of Ukraine in diseases of the gastrointestinal tract and INHT seances. The sanitation of chronic infection foci was performed. Using the seance course of intermittent normobaric hypoxi therapy was performed according to the method [5].

Hypoxic gas mixture consisting of 12 % oxygen and 88 % nitrogen was used by children-residents of radioactively contaminated areas. Seances of intermittent normobaric hypoxi therapy were carried out once a day and were individually selected for each child.

There was used the basic course: each seance consisted of three breathing cycles (15–20 min), the patient was breathing the atmospheric air (7–10 min) between intervals.

Treatment course consisted of 7–10 seances.

INH was performed using the individual device of mountain air «Borey», the designed and manufactured by State Scientific Research and Medical Engineering Center «NORT» NAS of Ukraine (Kyiv).

The principle of the apparatus action is in the separation of atmospheric air components using the molecular sieves. Gas mixture is fed under a transparent helmet (blister), which is put on the head of the patient to contact with the shoulder belt [5].

Software Misrosoft® Ehsel 2002, StatSoft, Inc. (2011) were used for statistical processing of the data obtained. STATISTICA (data analysis software system), version 10 www.statsoft.com and SAS® 9.3 Foundation for Microsoft® Windows® (2013).

RESULTS AND DISCUSSION

The clinical examination showed that additional administration of INH to basic treatment of 44 children with endothelial dysfunction who live in radioactively contaminated areas, contributed to reduce the frequency of complaints and intensity of clinical manifestations in presented complexes of symptoms. There was established a significant decrease in the frequency of vegetative asthenic and neurotic character symptoms (from 63.6% to 15.9%, $p < 0.05$), disorders of personal and emotional sphere

(з 70,4 % до 36,4 %, $p < 0,05$), симптомів з боку серцево-судинної системи (з 65,9 % до 27,3 %, $p < 0,05$), з боку системи дихання (з 47,7 % до 22,7 %, $p < 0,05$), абдомінального (з 63,6 % до 13,6 %, $p < 0,05$) і диспептичного (з 50,0 % до 20,5 %, $p < 0,05$) синдромів.

Це підтверджувалось результатами параклінічних досліджень.

Після застосування курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії у більшості (65,9 %) обстежених дітей- мешканців радіоактивно забруднених територій дослідження системи NO виявило підвищення в сироватці крові L-аргініну (в середньому на 9,1 %, $p < 0,05$), при відсутності суттєвих змін вмісту стабільних метаболітів NO (табл. 1).

(from 70.4 % to 36.4 %, $p < 0.05$), symptoms on the side of the cardiovascular system (65.9 % to 27.3 %, $p < 0.05$), signs on the side of the respiratory system (from 47.7 % to 22.7 %, $p < 0.05$), of abdominal (from 63.6 % to 13.6 %, $p < 0.05$) and dyspeptic (from 50.0 % to 20.5 %, $p < 0.05$) syndromes.

This was confirmed by the results of paraclinical investigations.

An increase of serum L-arginine (an average of 9.1 %, $p < 0.05$) in the absence of significant changes in the content of NO stable metabolites was revealed by studying the NO system in the majority (65.9 %) of examined children-residents of radioactively contaminated areas after using the course of intermittent normobaric hypoxia therapy (Table 1).

Таблиця 1

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

Table 1

Dynamics of L-arginine and nitric oxide stable metabolites content in the serum of children-residents of radioactively contaminated areas while using the course of intermittent normobaric hypoxia therapy ($X \pm m$)

Показник / indices	До застосування / before use	Після застосування / after use	p
L-аргінін, мкмоль/л L-arginine, mmol/L	89,45 ± 2,62	97,56 ± 3,01	< 0,05
Нітрит, мкмоль/л Nitrite, mmol/L	6,93 ± 0,53	6,41 ± 0,58	> 0,05
Нітрат, мкмоль/л Nitrate, mmol/L	31,50 ± 2,67	33,27 ± 2,81	> 0,05
Сума метаболітів NO (нітрит + нітрат) мкмоль/л Integral NO metabolites i.e. (nitrit+nitrat) mmol/L	38,43 ± 2,95	39,68 ± 3,04	> 0,05

Пояснення до результатів наших досліджень можна знайти шляхом залучення даних літератури про метаболізм L-аргініну. Відомо, що L-аргінін є субстратом для утворення NO, що синтезується ендотеліальними клітинами судин, макрофагами, нейтрофілами тощо. Метаболізм L-аргініну здійснюється двома альтернативними шляхами: 1) окисним – з утворенням NO та L-цитруліну (цей шлях є основним); 2) неокисним (аргіназним) з утворенням L-орнітину і сечовини [16, 17]. Можна припустити, що в умовах гіпоксичного впливу на організм окисний шлях до певної міри редукується. Тобто, інтенсивність використання окисного шляху метаболізму L-аргініну зменшується. При цьому відбувається менш інтенсивне розщеплення L-аргініну з утворенням NO і він накопичується в ендотеліальних клітинах судин, нейтрофілах, біосередовищах організму тощо. Про це можуть свідчити отримані нами дані про підвищення вмісту L-

An explanation for the results of our studies can be found through the involvement of the literature data regarding the L-arginine metabolism. It is known that L-arginine is a substrate for the formation of NO, which is synthesized by the endothelial cells of blood vessels, macrophages, neutrophils etc.

L-arginine metabolism is carried out by two alternative ways: 1) oxidative – with the formation of NO and L-citrulline (this is the main pathway); 2) non-oxidative (arginase pathway) – with the formation of L-ornithine and urea [16, 17]. One can assume that under hypoxic effects on the body the oxidative way is reduced to a certain degree. That is, the intensity of the oxidative pathway L-arginine usage is reduced. Thus, there is less intense cleavage of L-arginine with forming NO, and is accumulated in the endothelial cells of blood vessels, neutrophils, body biomedica etc. This may indicate our obtained findings of serum L-

аргініну в сироватці крові і одночасну відсутність змін рівнів стабільних метаболітів оксиду азоту. Після припинення сеансів гіпоксичного впливу накопичений L-аргінін може бути використаний для більш інтенсивного утворення NO. Тобто переривчасту нормобаричну гіпоксію можна розглядати як своєрідний біофізичний засіб – донатор NO. Механізм дії такого засобу полягає в тимчасовому обмеженні витрат L-аргініну як субстрату для утворення NO і його накопиченні для можливо більш інтенсивного використання у подальшому.

Відмічено зниження інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів – зменшення вмісту в сироватці крові кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (на 29,6 %, $p < 0,05$), при відсутності достовірних змін вмісту в сироватці крові ферментів антиоксидантного захисту (церулоплазміну, каталази) (табл. 2).

Таблиця 2

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

Table 2

Dynamics of end products of lipid peroxidation and antioxidants in serum of children-residents of radioactively contaminated territories in the process of using intermittent normobaric hypoxi therapy ($X \pm m$)

Показник / indices	До застосування / before use	Після застосування / after use	p
Кінцеві продукти ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, нмоль/мл End products of LPO, reacting to tiobarbituric acid (nmol/mL)	3,98 ± 0,42	2,80 ± 0,37	< 0,05
Каталаза, мкат/л Catalase (mcat/L)	22,70 ± 0,85	23,64 ± 0,77	> 0,05
Церулоплазмін, мг/л Ceruloplasmin (mg/L)	151,62 ± 7,52	163,02 ± 8,94	> 0,05

Отримані нами дані, які вказують на зниження вмісту в сироватці крові дітей кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, відсутність достовірних змін факторів антиоксидантного захисту після курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії знаходять певне підтвердження в інформації, наведеній в джерелах літератури.

Так, за даними [18], при гіпоксії індукований гіпоксією фактор (HIF) активує синтез ферментів гліколізу. Пригнічення мітохондріального аеробного енергоутворення має важливе значення в умовах гіпоксії – за рахунок цього клітина уникає накопичення шкідливих радикалів, продуктів ПОЛ, вміст яких знижується і в біосередовищах організму.

Дані, отримані останніми роками, свідчать про те, що антиоксиданти блокують синтез індукованого

arginine content increase and the simultaneous absence of changes in the levels of nitric oxide stable metabolites. Accumulated L-arginine can be used for the more intensive formation of NO after finishing the seances of hypoxic influence. That is intermittent normobaric hypoxia can be considered as a peculiar biophysical tool – a donator of NO. The mechanism of action of this means a temporary limit of L-arginine consumption as a substrate for the formation of NO and its accumulation for possible more intensive use in the future.

The decrease in intensity of lipid peroxidation processes – a reduction of serum content of LPO end products that react with tiobarbituric acid (29.6 %, $p < 0.05$), with no significant changes in content of serum antioxidant defense enzymes (ceruloplasmin, catalase) was revealed (Table 2).

Data, received by us, are indicating the decrease in content of LPO end products in serum of children that react with tiobarbituric acid, no significant changes in factors of antioxidant defense after a course of intermittent normobaric hypoxi therapy are confirmed by the information given in some literature sources.

Thus, according to [18], in hypoxia the hypoxia induced factor (HIF) activates the synthesis of glycolysis enzymes. An important significance has the inhibition of mitochondrial aerobic energy production in hypoxia – through this the cell avoids the accumulation of harmful radicals, LPO products, the content of which is reduced in biological medium of the body.

Data received recently indicate that the synthesis of hypoxia induced factor and other transcription

гіпоксією фактора (HIF) та інших факторів транскрипції. Тому при гіпоксії має місце підвищення витрати антиоксидантів на таке блокування. Індукція факторів транскрипції, в свою чергу, призводить до синтезу протекторних білків, серед яких найважливішими є репаративні білки, що сприяють відновленню структури та функції ферментів антиоксидантного захисту. В той же час у міру підвищення в результаті цих процесів вмісту антиоксидантів відбувається інгібування (гальмування) факторів транскрипції і, отже, синтез захисних білків припиняється [18, 19]. Тобто, має місце зворотний зв'язок між цими процесами і вони мають фазовий характер. При цьому підвищення вмісту антиоксидантів у біосередовищах змінюється зниженням.

Дослідження вентиляційної спроможності легенів до та після курсу гіпокситерапії показало підвищення прохідності периферичних бронхів малого діаметру (в середньому на 9,2 %, $p < 0,05$), усунення бронхоспазму у 25,1 % дітей.

Результати наших досліджень, які свідчать про підвищення показників вентиляційної спроможності легенів і усунення бронхоспазму, у значної частини дітей після курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії знаходять підтвердження в даних літератури. Так, за повідомленнями ряду дослідників, у хворих на хронічний обструктивний бронхіт і бронхіальну астму після адаптації до дії сеансів переривчастої нормобаричної гіпокситерапії прояви порушень прохідності бронхів різного ступеня зменшувались за рахунок змін резистивного та еластичного спротиву диханню. Одночасно встановлено поліпшення аеродинамічних особливостей як великих і середніх, так і дрібних бронхів [19–21].

Визначені позитивні зміни ендотелійзалежної реакції судин на оклюзійну пробу, на що вказувало зменшення тривалості періоду відновлення термографічного показника кровообігу після оклюзійної проби (на 23,8 %, $p < 0,05$).

Мала місце тенденція до зменшення виразності синдрому серцево-судинної дезадаптації і поліпшення адаптивних реакцій на рівні як центральних регуляторних ланок, так і периферичних рецепторів. Відмічено вірогідне збільшення аеробних можливостей організму за індексом Робінсона на 15,6 %, $p < 0,05$. Мали місце тенденції до нормалізації синусового ритму: зменшення частоти порушень реполяризації за даними ЕКГ; зниження розбалансованості різних ланцюгів керування серцевим ритмом (показник дисперсії серцевого ритму знизився на 21,8 %, коефіцієнт дизритмії – на 20,2 %). При дослідженні вегетативного забезпечення діяльності відмічалось зростання чис-

factors is blocked by antioxidants. Therefore, there is increased antioxidants consumption for such blocking in hypoxia. The induction of the transcription factors, in turn, results in the synthesis of protective proteins, the reparative proteins are among them the most important that promote the restoration of the structure and function of antioxidant defense. At the same time with the increased antioxidant content as a result of these processes the inhibition of transcription factors and the synthesis of protective proteins is consequently stopped [18, 19]. That is observed a feedback between these processes that have a phase character. The increase of antioxidant content is changed to the decrease in biological media.

The increased patency (permeability) of the peripheral bronchi of small diameter (on average 9.2 %, $p < 0.05$), the bronchospasm elimination was revealed by the studies of ventilatory lung capacity in 25.1% children before and after the course of hypoxi therapy.

The results of our studies that are indicative of increased indices of ventilation lung capacity and the bronchospasm elimination in a significant number of children after a course of intermittent normobaric hypoxi therapy have been confirmed by the literature data. Thus, according to some authors, the manifestations of bronchial obstruction of different degrees was decreased as a result of changes in the resistive and elastic resistance to breathing in patients with chronic obstructive bronchitis and bronchial asthma after the adaptation to the seance effect of intermittent normobaric hypoxi therapy. At the same time improving the aerodynamic features of the large, medium and small bronchi was established [19–21].

Positive changes in vascular endothelium dependent reaction to occlusion test, indicating the reduced recovery period of thermographic circulation index after occlusive test (by 23.8%, $P < 0.05$) were determined.

There was a tendency to reduce the severity of the dysadaptation cardiovascular syndrome and the improvement of adaptive responses at both the central regulatory links and peripheral receptors. The significant increase in aerobic capacity of the body according the Robinson index (by 15.6 %, $p < 0.05$) was noted. There were trends towards the normalization of sinus rhythm: reducing an imbalance of different chains for the cardiac rhythm management (index of heart rhythm dispersion decreased by 21.8 %, dysrhythmia coefficient – by 20.2 %). Increased number of children (by 29.5 %, $p < 0.05$) with normotonic type of response to

ла дітей (на 29,5 %, $p < 0,05$) з нормотонічним типом реагування на функціональне навантаження.

Отримані нами результати термографічного дослідження ендотелійзалежної реакції судин на оклюзійну пробу та інших функціональних змін серцево-судинної системи після застосування курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії знаходять певне підтвердження у повідомленнях інших дослідників. Так, на думку [22], реакції серцево-судинної системи у відповідь на нормобаричну гіпоксію в значному ступені обумовлені зміною регуляторних впливів на ендотелій судинної стінки. За даними [22, 23], індукований гіпоксією фактор активує експресію багатьох ангіогенних факторів і, перш за все, основного регулятора ангіогенезу – фактора росту ендотелію судин (VEGF). Після курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії у плазмі крові пацієнтів реєструвалося підвищення VEGF, що автори вважають наслідком минаючого пошкодження/активації ендотеліоцитів. Встановлено також, що при дії переривчастої гіпоксії окрім VEGF змінюється продукція ряду ендотеліальних факторів – оксиду азоту, аденозину, ендотеліну, тромбоксану тощо, які беруть участь в регуляції пристосування серцево-судинної системи до гіпоксії. Внаслідок, цього змінюються частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, параметри ендотелійзалежної реакції судин на оклюзію тощо [22, 23].

Застосування переривчастої нормобаричної гіпокситерапії спричинило імуномодулюючий ефект: підвищення функціональної активності нейтрофілів (відсоток фагоцитозу збільшився на 10,3 %, $p < 0,05$; фагоцитарне число – на 8,2 %, $p < 0,05$), нормалізацію показників гуморальної ланки імунітету (підвищення концентрації у сироватці крові IgG на 24,4 %, $p < 0,05$) і зниження концентрації IgM (на 12,6 %, $p < 0,05$); зниження концентрації дрібнодисперсних (на 21,1 %, $p < 0,05$) та великодисперсних (на 21,3 %, $p < 0,05$) циркулюючих імунних комплексів.

Результати наших досліджень підтверджуються даними [5, 20], згідно з якими адаптація до переривчастої нормобаричної гіпоксії сприяла нормалізації субпопуляційного складу лімфоцитів, значно зменшувала вміст циркулюючих імунних комплексів, активувала фагоцитарну функції нейтрофілів.

Таким чином, клінічне обстеження показало, що призначення дітям з ендотеліальною дисфункцією, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях, додатково до базисної терапії переривчастою нормобаричною гіпокситерапією, сприяло зниженню частоти

functional load was observed in the study of vegetative maintenance of activity.

The results obtained by us in thermographic study of vascular endothelium reaction to occlusion test and other functional changes in the cardiovascular system after using intermittent normobaric hypoxi therapy are confirmed by some reports of other researchers. Thus, according to the opinion [22], the reaction of the cardiovascular system in response to normobaric hypoxia is largely caused by the change in regulatory effects on the endothelium of the vascular wall. In accordance with [22, 23], hypoxia induced factor activates the expression of many angiogenic factors and first and foremost the main regulator of angiogenesis – vascular endothelial growth factor (VEGF). The increase of VEGF was registered in the blood plasma of patients after a course of intermittent normobaric hypoxi therapy that according to the authors is a consequence of the result of passing endotheliocyte injury/activation. There was also established that under the action of intermittent hypoxia in addition to VEGF the production of some endothelial factors – nitric oxide, adenosine, endothelin, thromboxane etc. involved in regulating adaptation of the cardiovascular system to hypoxia are changed. As a result, the heart rate, blood pressure, parameters of vascular endothelium dependent reaction to occlusion and so on are changed [22, 23].

The use of intermittent normobaric hypoxi therapy caused immunomodulating effect: an increase in the functional activity of neutrophils (percentage of phagocytosis was increased by 10.3 %, $p < 0.05$; phagocytic number – by 8.2 %, $p < 0.05$), the normalization of humoral immunity indices (increase in concentration of serum IgG by 24.4 %, $p < 0.05$) and the decrease in the concentration of IgM (12.6 %, $p < 0.05$); and also the decrease in the concentration of finely (21.1 %, $p < 0.05$) and highly dispersed (21.3 %, $p < 0.05$) circulating immune complexes.

Our results are confirmed by [5, 20], according to which the adaptation to intermittent normobaric hypoxia promoted the normalization of lymphocyte subpopulation composition that significantly reduced the content of circulating immune complexes, activated the neutrophil phagocytic function.

Thus, the clinical examination showed that the administration of INHT additionally to basic treatment contributed to decrease the frequency of complaints and intensity of the clinical manifestations of endothelial dysfunction. After using

скарг та інтенсивності клінічних проявів ендотеліальної дисфункції. Після застосування курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії дослідження системи NO виявило у дітей підвищення в сироватці крові вмісту L-аргініну. Визначені позитивні зміни ендотеліальної реакції судин на оклюзійну пробу, на що вказувало зменшення тривалості періоду відновлення термографічного показника кровообігу після оклюзійної проби. Відмічено зниження інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів – зниження вмісту в сироватці крові продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою. Дослідження вентиляційної спроможності легенів виявило усунення бронхоспазму у значної частини дітей. Мала місце тенденція до зменшення виразності синдрому серцево-судинної дезадаптації і поліпшення адаптивних реакцій на рівні як центральних регуляторних ланок, так і периферичних рецепторів. Виявлявся імуномодулюючий ефект: підвищення функціональної активності нейтрофілів, нормалізація показників гуморальної ланки імунітету.

ВИСНОВОК

Переривчаста нормобарична гіпокситерапія є ефективним засобом, здатним позитивно впливати на стан системи оксиду азоту та ендотеліальної функції органів і систем у дітей- мешканців радіоактивно забруднених територій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Чернобыльская катастрофа и здоровье детей / Е. И. Степанова, В. Ю. Вдовенко, В. Г. Кондрашова, И. Е. Колпаков // Новая медицина тысячелетия. - 2010. - № 4. - С. 18-22.
2. Оксид азоту і перекисне окислення ліпідів у дітей- мешканців радіоактивно забруднених територій / Є. І. Степанова, І. Є. Колпаков, В. Г. Кондрашова, О. М. Литвинец // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. - 2013. - Вип. 18. - С. 261-269.
3. Поляков В. В. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой / В. В. Поляков, А. С. Сенаторова // Міжнародний медичний журнал. - 2012. - Т. 18, № 2. - С. 32-36.
4. Поліморфізм генів NO-синтази, як фактор ризику в розвитку ендотеліальної дисфункції, функціональних розладів системи дихання та вегетативної нервової системи у дітей- мешканців радіоактивно забруднених територій / Є. І. Степанова, І. Є. Колпаков, В. Г. Кондрашова [та ін.] // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика. - Київ, 2015. - Вип. 24 (3). - С. 354-363.
5. Березовский В. А. Цветок Гильгамеша. Природная и инструментальная оротерапия (очерки о горах и их влиянии на организм человека) / В. А. Березовский. - Донецк : Издатель Заславский А. Ю., 2012. - 304 с.
6. Серебровская Т. В. Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболеваний сердечно-сосудистой систе-

course of INHT the L-arginine content was increased in serum of children that was revealed by the study of NO system. Positive changes in vascular endothelium dependent reaction to occlusion test, indicating to reduce the recovery period of thermographic circulation index after the occlusive test were determined. The decrease in the intensity of LPO processes – a reduction of serum lipid peroxidation products reacting with tiobarbituric acid was registered. The bronchospasm elimination was revealed in a large number of children by studies of the lung ventilation capacity. There was a tendency to reduce the severity of the cardiovascular adaptation syndrome and the improvement of adaptive responses at the level of the central regulatory links as well as the peripheral receptors. The immunomodulatory effect was detected such as: an increase in the functional activity of neutrophils, the normalization of humoral immunity indices.

CONCLUSION

Intermittent normobaric hypoxi therapy is an effective tool that can positively affect the nitric oxide system and endothelium function of organs and systems in children-residents of radioactively contaminated areas.

REFERENCES

1. Stepanova Yel, Vdovenko YuV, Kondrashova VG, Kolpakov IYe. [Chernobyl catastrophe and health of children]. Novaya Medicina Tsyacheletiya. 2010;(4):18-22. Russian.
2. Stepanova Yel, Kondrashova VG, Kolpakov IYe, Litvinets OM. [Nitric oxide and lipid peroxidation in children-residents of radioactively contaminated territories]. Probl Radiac Med Radiobiol. 2013;(18):261-9. Ukrainian.
3. Polyakov W, Senatorova AS. [The clinical significance of endothelial dysfunction in children with recurrent obstructive bronchitis and bronchial asthma]. Mizhnarodnij medichnij zhurnal. 2012;18(2):32-6. Russian.
4. Stepanova Yel, Kolpakov IYe, Kondrashova VH., Vdovenko VYu, Lytvynets OM, Skvars'ka OO, et al. [Polymorphism of NO-synthase genes as a risk factor in the development of endothelial dysfunction, functional disorders of the respiratory system and the autonomic nervous system in children, residents of radioactively contaminated areas]. Zbirnyk naukovukh prats' spivrobitnykiv NMAPO imeni P.L. Shupyka. 2015;24(3):354-63. Ukrainian.
5. Berезovskij V. [Flower Gilgamesh. Natural and instrumental orotherapy (feature articles on the mountains and their impact on the human body)]. Donetsk: Izdatel' Zaslavskij AYU; 2012. 304 p. Russian.

- мы : обзор / Т. В. Серебровская, В. Б. Шатило // Кровообіг та гемостаз. - 2014. - № 1-2. - С. 16-32.
7. Патент № 93262 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб формування груп ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції серед дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях / Є. І. Степанова, І. Є. Колпаків, В. В. Василенко, В. Ю. Вдовенко, О. М. Литвинец, В. Г. Кондрашова, О. С. Леонович ; заявник Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України. № u 2014 03793; заявл. 11.04.2014; опубл. 25.09.2014, Бюл. № 18, 2014.
8. Green L. C. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner, J. A. Glogowski // Analytical Biochemistry. - 1982. - Vol. 126, no. 1. - P. 131-138.
9. Веремеєнко К. Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике / К. Н. Веремеєнко. - Київ : Здоров'я, 1971. - 216 с.
10. Методи оцінки вільнорадикального окислення та стану антиоксидантної системи організму у клінічній практиці : методичні рекомендації / Науковий центр радіаційної медицини АМН України. - Київ, 2007. - 23 с.
11. Березовський В. Я. Реактивна гіперемія, як показник якості функціонування ендотелію / В. Я. Березовський, О. Д. Динник, І. Г. Літовка // Медична гідрологія та реабілітація. - 2006. - Т. 6, № 1. - С. 4-11.
12. Савельєв Б. П. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков : Руководство для врачей / Б. П. Савельєв, И. С. Ширяева - М. : Медицина, 2001. - 231 с.
13. Струтынський А. В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация / А. В. Струтынський - М. : МЕДпресс-информ, 2001. - 206 с.
14. Баевський Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р. М. Баевський - М. : Медицина, 1984. - 296 с.
15. Иммунологические методы в оценке состояния здоровья лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации : методические рекомендации / А. Е. Романенко, В. Г. Бебешко, А. А. Чумак [и др.] ; Научный центр радиационной медицины АМН Украины. - Киев, 1998. - 21 с.
16. Аргинин в медицинской практике / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина, А. Ю. Филипова // Журн. АМН Украины. - 2004. - Т. 10, № 2. - С. 339-351.
17. Болотна Л. А. Метаболізм L-аргініну та оксид азоту у хворих на atopічний дерматит / Л. А. Болотна, Ю. В. Кучук. - 2006. - Т. 34, № 4. - С. 10-16.
18. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии, их взаимодействие и роль в системной регуляции / Л. Д. Лукьянова, Ю. И. Кирова, Г. В. Сукоян, Э. Л. Германова // Фізіологічний журнал. - 2011. - Т. 57, № 5. - С. 44-47.
19. HIF-3? mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise / Т. Drevytska, В. Gavenauskas, S. Drozdovska [et al.] // Pathophysiology. - 2012. - Vol. 19, no. 3. - С. 205-214.
20. Березовський В. Я. Природна та інструментальна оротерапія і реабілітація пацієнтів з легеневиими захворюваннями / В. Я. Березовський, М. І. Левашов // Український пульмонологічний журнал. - 2005. - № 3. - С. 15-17.
21. Борукаева И. Х. Интервальная гипоксическая тренировка в реабилитации пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лег-
6. Serebrovskaya TV, Shatilo VB. [Experience in the use of interval hypoxia in the prevention and treatment of diseases of the cardiovascular system. Review]. Krovoobig ta gemostaz. 2014;(1-2):16-32. Russian.
7. Stepanova Yel, Kolpakov IYe, Vasylenko W, Vdovenko VYu, Lytvynets OM, Kondrashova VH, et al. inventors; State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine», assignee. [Method of forming high-risk groups for the development of endothelial dysfunction in children living in radiation contaminated areas]. Ukraine patent 93262 UA, 2014 Sep 25. Ukrainian.
8. Green LC, Wagner DA, Glogowski JA. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids. Analytical Biochemistry. 1982;126(1):131-8.
9. Veremeenko KN. [Proteolytic enzymes and their inhibitors in clinical practice]. Kyiv: Zdorov'ya; 1971. 216 p. Russian.
10. [Methods for evaluation of free radical oxidation and antioxidant system of the organism in clinical practice: guidelines]. Kyiv: National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine., 2007:23. Ukrainian.
11. Berezovskyy VYa, Dynnyk OD, Litovka IH. [Reactive hyperemia how Quality Score of functioning endothelium. Medychna hidrolohiya ta reabilitatsiya]. 2006; 6(1): 4–11. Ukrainian.
12. Savel'ev BP, Shiryayeva IS. [Functional parameters of the respiratory system in children and adolescents: A Guide for Physicians]. 2001:231. Russian.
13. Strutynskij AV. [Echocardiogram: analysis and interpretation]. Moscow: Medpress-inform; 2001. 206 p. Russian.
14. Baevskij RM. [Prediction of states on the edge of norm and pathology]. Moscow: Meditsina, 1984. 296 p. Russian.
15. Romanenko AE, Bebeshko VG, Chumak AA, et al. [Immunological methods in the assessment of the health status of persons exposed to ionizing radiation: guidelines]. Kyiv: SI "National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine"; 1998. 21 p. Russian.
16. Stepanov YuM, Kononov IN, Zhurbina AI, Filipova AYU. [Arginine in medical practice]. Zhurnal Akademii Medychnykh Nauk Ukrainy. 2004;10(2):339-51. Russian.
17. Bolotna LA, Kuchuk YuV. [The metabolism of L-arginine and nitric oxide in patients with atopic dermatitis]. Dermatology and Venerology (Kyiv). 2006;34(4):10-6. Ukrainian.
18. Luk'yanova LD, Kirova Yul, Sukoyan HV, Germanova EL. [Signaling mechanisms of adaptation to hypoxia, their interactions and role in the systemic regulation]. Fiziologichnyj zhurnal. 2011;57(5):44-7. Russian.
19. Drevytska T, Gavenauskas B, Drozdovska S, Nosar V, Dosenko V, Mankovska I. HIF-3? mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise. Pathophysiology. 2012;19(3):205-14.
20. Berezovskyy VYa, Levashov MI. [Natural and instrumental orotherapy and rehabilitation of patients with lung diseases].

ких на стадії санаторного лічення / И. Х. Борукаева // Вопросы бальнеологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2007. - № 5. - С. 21-23.

22. 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, no. 3. - P. 967-1003.

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

Ukrayins'kyi pul'monolohichnyi zhurnal. 2005;(3):15-7. Ukrainian.

21. Borukaeva IKh. [Interval hypoxic training in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease at the stage of sanatorium treatment]. *Voprosy bal'neologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury.* 2007;(5):21-3. Russian.

22. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev.* 2012;92(3):967-1003.

23. Prabhakar NR. Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics. *J Physiol.* 2013;591(9):2245-57.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2016

Received: 17.06.2016