

УДК 616.12-008.6-053.2:615.22:614.876

Є. І. Степанова✉, І. Є. Колпаков, В. М. Зигало, В. Г. Боярський*Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна*

КОРЕКЦІЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ- МЕШКАНЦІВ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ ЗА ДОПОМОГОЮ ДОНАТОРА ОКСИДУ АЗОТУ

Мета: визначити ефективність застосування донатора NO L-аргініну для корекції ендотеліальної дисфункції у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій.

Матеріали та методи. Для оцінки ефективності корекції ендотеліальної дисфункції із застосуванням донатора NO L-аргініну за даними селективного скринінгу була відібрана група дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій з наявністю клінічних та параклінічних ознак ендотеліальної дисфункції. Визначалися біохімічні показники вмісту стабільних метаболітів NO, L-аргініну у сироватці крові; інструментальні показники ендотеліальної реакції судин на оклюзійну пробу, вентиляційної спроможності легенів.

Обстежені діти отримували курс донатора NO Бетаргіну.

Результати та висновки. За даними селективного скринінгу відібрана група дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій з наявністю клінічних і параклінічних ознак ендотеліальної дисфункції. У дітей з ендотеліальною дисфункцією, які додатково до базисної терапії отримували курс донатора NO L-аргініну, спостерігалися виражений позитивний терапевтичний ефект, гарна переносимість, відсутність побічних ефектів. Вивчення систем оксиду азоту в динаміці застосування L-аргініну виявило у дітей з ендотеліальною дисфункцією підвищення вмісту в сироватці крові аргініну, нітриту, нітрату, суми метаболітів NO. Після застосування L-аргініну спостерігалось усунення бронхоспазму у значної частини обстежених. Оцінка показників ендотеліальної вазодилатації великих судин за допомогою методу УЗ візуалізації провіву плечової артерії показала збільшення діаметра плечової артерії і його приросту в пробі з постоклюзійною реактивною гіперемією після застосування курсу L-аргініну. Це свідчить про підвищення вазомоторної спроможності ендотелію.

Ключові слова: діти, радіоактивно забруднені території, ендотеліальна дисфункція, корекція, донатор оксиду азоту.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 336–344.

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

Ye. I. Stepanova✉, I. Ye. Kolpakov, V. M. Zyhala, V. G. Boyarsky

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

Correction of endothelial dysfunction in children- residents of radioactively contaminated areas by nitric oxide donator

Objective: to determine the effectiveness of NO-L-arginine donator for correcting endothelial dysfunction in children-residents of radioactively contaminated areas.

Materials and Methods. A group of children-residents of radioactively contaminated areas with the presence of clinical and paraclinical signs of endothelial dysfunction was selected to assess the effectiveness of correcting endothelial dysfunction by NO-L-arginine donator according to selective screening. Biochemical parameters for the content of stable NO metabolites, serum L-arginine; instrumental parameters of endothelium dependent vascular reaction on occlusion test, the ventilation capacity of the lungs were determined. A course of NO-BetarhinT donator, which active substance is L-arginine, was received by examined children.

Results and Conclusions: A group of children-residents of radioactively contaminated areas with the presence of clinical and paraclinical signs of endothelial dysfunction was selected according to selective screening. The pronounced positive therapeutic effect, good tolerability, absence of side effects were observed in children with endothelial dysfunction, who were received a course of NO-L-arginine donator. It has been established that L-arginine use contributed to increasing the content of serum arginine, nitrite, nitrate, and amounts of NO metabolites in children with endothelial dysfunction. Bronchospasm elimination was noted after L-arginine use in the significant part of examined patients. An increase in the diameter of the brachial artery and its space in the test with post occlusion reactive hyperemia after the use of L-arginine course was revealed by an evaluation of indicators for endothelium dependent vasodilatation of the large vessels using ultrasound method visualizing the brachial artery lumen. This indicates an increase in endothelial vasomotor capacity.

Key words: children, radioactively contaminated territories, endothelial dysfunction, correction, nitric oxide donator.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:336–344.

ВСТУП

Встановлено, що у віддалений період Чорнобильської катастрофи у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій визначається ряд ознак ендотеліальної дисфункції (ЕД), що сприяє розвитку функціональних розладів з боку багатьох органів та систем з подальшою трансформацією у патологічні процеси, що потребує своєчасної корекції [1, 2].

У зв'язку з тим, що патологічні зміни функції ендотелію є незалежним предиктором більшості захворювань бронхолегеневої, серцево-судинної, травної, сечової та інших систем, корекція ЕД залишається важливим компонентом експериментальних і клінічних досліджень [3, 4].

При ЕД метою лікування є усунення парадоксальної вазоконстрикції і створення захисного середовища по відношенню до факторів ризику багатьох патологічних процесів (модулятором яких є ендотелій) за допомогою поліпшення синтезу ендогенного оксиду азоту завдяки стимуляції NO-синтази або інгібування його розпаду [3, 4].

INTRODUCTION

It has been established that the number of endothelial dysfunction (ED) signs, that promotes the development of functional disorders in many organs and systems with subsequent transformation into pathological processes requiring timely correction was determined in remote period of the Chernobyl disaster in children-residents of radioactively contaminated areas [1, 2].

Due to the fact that pathological changes in endothelial function are an independent predictor for the majority of diseases in the broncho-pulmonary, cardiovascular, digestive, renal and other systems, the correction of ED is very important component of experimental and clinical studies [3, 4].

An elimination of paradoxical vasoconstriction and a creation of the protective environment in relation to risk factors for many pathological processes (which modulator is endothelium) by improving the synthesis of endogenous nitric oxide through the stimulation of NO-synthase or inhibition of its breakdown is an aim of ED treatment [3, 4].

Для корекції ЕД вкрай важливо надати субстрат, з якого ендотелій може синтезувати потрібні речовини. Тому виникла необхідність у новому класі ендотеліопротекторних препаратів, які не тільки стимулюють ендотелій але й надають йому субстрат. Нестача субстрату є найважливішою перешкодою на шляху стабілізації функціонального стану ендотелію, що можна пояснити особливостями синтезу оксиду азоту, які полягають у тому, що єдиним субстратом для синтезу NO є L-аргінін. Перетворення L-аргініну на NO – фізіологічний процес, спрямований на підтримку нормального функціонування ендотелію. Виходячи з вищевикладеного, існує необхідність дослідження потенційної ролі і перспективності терапії L-аргініном як доповнення до існуючих парадигм корекції дефіциту оксиду азоту при різних захворюваннях, предиктором яких є ендотеліальна дисфункція [5].

На теперішній час достатньо велика увага приділяється вивченню ролі і місця L-аргініну, як попередника оксиду азоту, в корекції ендотеліальної дисфункції. L-аргінін розглядається як безпечний і корисний засіб для корекції ендотеліальної дисфункції [6].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити ефективність застосування донатора NO L-аргініну для корекції ендотеліальної дисфункції у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В умовах клініки ННЦРМ із застосуванням комплексного клініко-лабораторного та інструментального дослідження обстежено 20 дітей 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: «Спосіб формування груп ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції серед дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях» [7]. Обстежені діти постійно проживали у Народицькому, Овруцькому та Коростенському районах Житомирської області. Окрім базисної терапії вони отримували курс донатора оксиду азоту – Бетаргін® (виробник С.А.С., Франція. Висновок державної експертизи №05.03.02-03/28649 від 25.04.2014 р.), діючою речовиною якого є L-аргінін. Бетаргін® призначався per os наступним чином. Вміст 1 скляного контейнеру розводили у 1/2 склянки (100мл) питної води кім-

An extremely important is to provide the substrate from which the endothelium can synthesize necessary substances to correct the ED. Therefore there was a need for a new class of endothelium protectors that not only stimulate the endothelium but give a substrate for it. Lack of substrate is most important impediment to the stabilization of the endothelial functional state, that can be explained by the peculiarities of the nitric oxide synthesis, that is in fact the only substrate for NO synthesis is L-arginine. The conversion of L-arginine into NO is the physiological process aimed to support the normal function of the endothelium. From the aforesaid, it is necessary to study the potential role and prospects of L-arginine therapy as an addition to existing paradigms for correcting the nitric oxide deficiency in various diseases, which predictor is the endothelial dysfunction [5].

The sufficiently large attention is paid to studying the role and place of L-arginine, as a precursor of nitric oxide, in a correction of the endothelial dysfunction at present. L-arginine is considered as a safe and useful mean for correcting the endothelial dysfunction [6].

OBJECTIVE

To determine the effectiveness of the NO L-arginine donator for correcting the endothelial dysfunction in children-residents of radioactively contaminated areas.

MATERIALS AND METHODS

Using a complex of clinical, laboratory and instrumental studies, 20 children of school age (10 to 17 years) with endothelial dysfunction – the residents of radioactively contaminated areas (RCA) were examined in the clinic of NRCRM. The selection of patients with endothelial dysfunction was conducted using the method developed by us: «Method of forming groups of endothelial dysfunction risk in children living in radioactively contaminated areas» [7]. Examined children were permanently resided in Narodychy, Ovruch and Korostensky regions of Zhytomyr area. Patients were received a course of nitric oxide donator – Betarhin® (manufacturer S.A.S., France. The conclusion of the state examination №05.03.02-03 / 28649 from 25.04.2014), whose active ingredient is L-arginin in addition to standard treatment. Betarhin® is prescribed per os as follows. The content of one glass container diluted is diluted in 1/2 cup (100 mL) of drinking water

натної температури і давали дітям по 50 мл два рази на добу після їжі впродовж 14 днів.

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].

Вазомоторну функцію ендотелію на рівні великих судин визначали за допомогою проби з реактивною гіперемією методом візуалізації просвіту плечової артерії за допомогою ультразвукового апарату Nemio XG SSA-580A (Toshiba), обладнаного високочастотним лінійним датчиком з центральною частотою 8 МГц та мультисистемами від 6 до 12 МГц за методикою D. S. Celermajer [10].

Дослідження вентиляційної спроможності легенів проводили за допомогою методу пневмотахографії, за даними аналізу петлі «потік – об'єм», на пневмотахографі автоматизованому ПТА-01 вітчизняного виробництва (НТП «ПОЙСК»). Для виявлення ранніх змін вентиляційної спроможності легенів – бронхіальної гіперреактивності (прихованого і неприхованого бронхоспазму) використовували фармакологічну інгаляційну пробу з бронхорозширювальним препаратом – салбутамолом, що впливає на β_2 -адренергічні рецептори легенів [11].

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

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

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

В динаміці застосування курсу L-аргініну визначено, що у дітей мешканців РЗТ в порівнянні з даними первинного обстеження спостерігалось достовірне підвищення в сироватці крові вмісту аргініну – з $(74,74 \pm 4,17)$ до $(89,05 \pm 3,64)$ мкмоль/л, $p < 0,05$; рівнів нітриду – з $(6,06 \pm 0,47)$ до $(8,44 \pm 0,56)$ мкмоль/л, $p < 0,001$; нітрату з – $(27,80 \pm 2,77)$ до $(44,43 \pm 2,53)$ мкмоль/л, $p < 0,001$; суми стабільних метаболітів NO – з $(33,86 \pm 2,50)$ до $(52,87 \pm 2,65)$ мкмоль/л, $p < 0,001$ (табл. 1).

at room temperature and is given to children in a dose of 50 ml twice a day after meals for 14 days.

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

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

Vasomotor endothelial function at the level of the large vessels was determined by tests with reactive hyperemia visualizing the lumen of the brachial artery using ultrasound apparatus NemioXGSSA-580A (Toshiba), equipped with the high-frequency linear transducer and a central frequency of 8 MHz and multy frequencies from 6 to 12 MHz according to the method of D.S. Celermajer [10].

An examination of ventilation lung capacity was carried out by pneumotachographic method, according to the data analyzing the loop «flow – volume» with automated pneumotachograph PTA-01 of national production (NTP «POISK»). Pharmacological inhalation test with bronchial dilator – salbutamol effecting β_2 -adrenergic receptors in the lung was used to detect the early changes in ventilation lung capacity – bronchial hyperresponsiveness (hidden and overt bronchospasm) [11].

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

There was no clinically significant respiratory pathology and pathology of the cardiovascular system of organic nature in examined children with endothelial dysfunction. Chronic pathological processes in compensation state were registered in them.

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

RESULTS AND DISCUSSION

The children-residents of RCA compared with the data of initial examination had a significant increase in serum arginine content – from (74.74 ± 4.17) to (89.05 ± 3.64) mmol/L, $p < 0.05$; nitrite levels – from (6.06 ± 0.47) to (8.44 ± 0.56) mmol/L, $p < 0.001$; that of nitrate – (27.80 ± 2.77) to (44.43 ± 2.53) mmol/L, $p < 0.001$; the amount of stable NO metabolites – from (33.86 ± 2.50) to (52.87 ± 2.65) mmol/L, $p < 0.001$ in dynamics of L-arginine course (Table 1).

Таблиця 1

Динаміка вмісту аргініну та стабільних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові дітей-мешканців РЗТ в процесі застосування курсу аргініну ($X \pm m$)

Table 1

Dynamics of serum arginine content and stable nitric oxide metabolites of children-residents of RCA in the process of arginine course ($X \pm m$)

Показник / indices	До застосування / before use	Після застосування / after use	p
L-аргінін, мкмоль/л L-arginine, mmol/L	74,74 ± 4,17	89,05 ± 3,64	< 0,05
Нітрит, мкмоль/л Nitrite, mmol/L	6,06 ± 0,47	8,44 ± 0,56	< 0,01
Нітрат, мкмоль/л Nitrate, mmol/L	27,80 ± 2,77	44,43 ± 2,53	< 0,001
Сума метаболітів NO (нітрит + нітрат) мкмоль/л Integral NO metabolites i.e. (nitrit+nitrat) mmol/L	33,86 ± 2,50	52,87 ± 2,65	< 0,001

Результати наших досліджень знаходять певне підтвердження в ряді повідомлень, авторами яких проводилася оцінка ефективності застосування L-аргініну.

Так, R. H. Voger [12], A. V. Babushkina [13] вказують на підвищення концентрації L-аргініну в крові, якого досягають шляхом його парентерального і перорального введення.

В роботах R. K. Oka [14], R. H. Voger [12], показано, що внутрішньовенні інфузії та пероральне застосування L-аргініну ефективно відновлюють і поповнюють знижений його вміст у сироватці крові при ряді соматичних захворювань.

За даними клінічних і експериментальних досліджень [12, 15, 16], при застосуванні L-аргініну для корекції ендотеліальної дисфункції, яка супроводжувала серцево-судинну і бронхолегеневу патологію, відмічалася суттєве зростання вмісту стабільних метаболітів NO в крові.

Таким чином, в динаміці застосування курсу L-аргініну для корекції ендотеліальної дисфункції у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій виявлено зростання вмісту аргініну, нітриту, нітрату, суми метаболітів оксиду азоту в сироватці крові.

Отже, L-аргінін виявився ефективним засобом корекції порушень метаболізму оксиду азоту.

Дослідження вентиляційної спроможності легенів у динаміці застосування L-аргініну виявило певне її поліпшення. Аналіз частоти виявлення бронхоспазму при повторному обстеженні після курсу L-аргініну показав зниження цього показника з 55,0 до 25,0 %, $p < 0,05$.

Результати наших досліджень, які свідчать про певне поліпшення вентиляційної спроможності легенів у дітей мешканців РЗТ після курсу L-аргініну, знаходять підтвердження у даних літератури.

The results of our studies are consistent with research data of some reports, where the efficacy of L-arginine was evaluated.

Thus, R. H. Voger [12], and A. V. Babushkina [13] indicate the increased concentrations of L-arginine in the blood, which is achieved by its par-enteral and oral administration.

Works of R. H. Voger [12], and R. K. Oka [14] shown that the intravenous infusions and oral use of L-arginine effectively restore and replenish its reduced content in blood serum in some somatic diseases.

According to clinical and experimental studies [12, 15, 16], the significant increase in the content of stable NO metabolites in the blood was noted while L-arginine was used to correct endothelial dysfunction accompanying cardiovascular and bronchopulmonary pathologies.

Thus, an increased content of arginine, nitrite, nitrate, and amounts of nitric oxide metabolites in the blood serum was revealed in dynamic of L-arginine course used to correct endothelial dysfunction in children-residents of radioactively contaminated areas.

So, L-arginine was an effective mean for correction of nitric oxide metabolism.

Investigation of ventilation lung capacity in the dynamics of L-arginine use showed its improvement. A decrease of this indicator from 55.0 to 25.0 %, $p < 0.05$ was showed by analyzing the frequency of bronchospasm detection, with the repeated examination after L-arginine course.

Our results, showing a certain improvement of the ventilation lung capacity after a course of L-arginine in children-residents of RCA are confirmed in the literature data.

Так, за думкою Т. В. Звягіної та співавторів [17], ефективно застосування NO в пульмонології пов'язане з можливістю цілеспрямованого індивідуального використання в комплексному лікуванні інгаляцій даного газу та призначення донаторів NO, що у багатьох випадках надасть можливість ліквідувати легеневу вазоконстрикцію і створити бронхолітичний ефект.

Дані, наведені А. В. Бабушкіною [13], свідчать про позитивний вплив L-аргініну на гемодинаміку і спроможність переносити фізичне навантаження у пацієнтів з прекапілярною легеневою гіпертензією. При цьому встановлено значне підвищення концентрації L-цитруліну в плазмі крові, що вказує на посилення продукції NO, зниження середнього легеневого артеріального тиску та резистентності легеневих судин.

Таким чином, після застосування курсу L-аргініну у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій спостерігалось усунення прихованого бронхоспазму у значної частини обстежених.

Аналіз результатів ультразвукового дослідження ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) великих судин (плечова артерія) за допомогою проби постоклюзійної реактивної гіперемії визначив достовірне збільшення середнього значення показника приросту діаметра плечової артерії в динаміці застосування L-аргініну.

Так, до застосування курсу L-аргініну цей показник становив $(13,14 \pm 1,42) \%$, після закінчення курсу донатора оксиду азоту підвищився до $(18,35 \pm 2,04) \%$, $p < 0,05$. Про посилення ендотелійзалежної вазодилатації великих судин при оклюзійній пробі після застосування L-аргініну свідчить також збільшення діаметра плечової артерії з $(3,10 \pm 0,05)$ до $(3,29 \pm 0,08)$ мм, $p < 0,05$. Вихідний показник діаметра плечової артерії до проведення оклюзійної проби в динаміці застосування L-аргініну суттєво не змінювався $(2,74 \pm 0,06)$ і $(2,78 \pm 0,08)$ мм, $p > 0,05$ (табл. 2).

Thus, in accordance with the opinion of T. V. Zvyagina et al. [17] the effective use of NO in pulmonology is associated with the possibility of targeted personal use of this gas inhalation and prescription of NO donators in the complex treatment that will give possibility to eliminate pulmonary vasoconstriction and create broncholytic effect in many cases.

A positive effect of L-arginine on hemodynamics and ability to endure the physical loading in patients with precapillary pulmonary hypertension was shown by A. V. Babushkina [13]. Established significant increase in the concentration of L-citrulline in blood plasma, indicates the increased production of NO, decreased average pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance.

Thus, the elimination of hidden bronchospasm was revealed in a large part of patients after L-arginine course in children-residents of radioactively contaminated areas.

Analysis of ultrasound examination of endothelium dependent vasodilatation (EDVD) of the large vessels (brachial artery) using tests of postocclusion reactive hyperemia has identified a significant increase in the mean growth index of brachial artery diameter in dynamics of L-arginine use.

Thus, this index was $(13.14 \pm 1.42) \%$ before the use of L-arginine course, and was increased to $(18.35 \pm 2.04) \%$, $p < 0.05$ after finishing the course of nitric oxide donator. The increased diameter of the brachial artery from (3.10 ± 0.05) to (3.29 ± 0.08) mm, $p < 0.05$ testifies about strengthening of endothelium dependent vasodilatation of the large vessels in occlusion test after L-arginine use too. The output index for the diameter of the brachial artery before the occlusive test in the dynamics of L-arginine use was substantially unchanged (2.74 ± 0.06) and (2.78 ± 0.08) mm, $p > 0.05$ (Table 2).

Таблиця 2

Динаміка показників ендотелійзалежної вазодилатації великих судин за даними УЗ-дослідження у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій в процесі застосування донатора оксиду азоту ($X \pm m$)

Table 2

Dynamics of endothelium dependent vasodilatation indices of the large vessels according to ultrasound examination in children-residents of radioactively contaminated areas in the process of nitric oxide donator use ($X \pm m$)

Показник / indices	До застосування / before use	Після застосування / after use	p
Діаметр a.brachialis до оклюзії, мм Diameter of a.brachialis before occlusion, mm	$2,74 \pm 0,06$	$2,78 \pm 0,08$	$> 0,05$
Діаметр a.brachialis після оклюзії, мм Diameter of a.brachialis after occlusion after occlusion, mm	$3,10 \pm 0,05$	$3,29 \pm 0,08$	$< 0,05$
Приріст діаметра a.brachialis при реактивній гіперемії, % The increase in the diameter of a.brachialis in reactive hyperemia, %	$13,14 \pm 1,42$	$18,35 \pm 2,04$	$< 0,05$

Результати наших досліджень узгоджуються з даними ряду авторів. Так, за даними В. А. Слободського [18] пероральне застосування L-аргініну аспартату (тівортін аспартат) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця достовірно поліпшило ендотеліозалежну вазодилатацію (ЕЗВД).

Аналіз результатів, отриманих Y. Bai et al. [5], A. V. Бабушкіною [13], Л. Ф. Конопльовою [6], показав, що пероральне приймання L-аргініну навіть короткими курсами суттєво збільшує ЕЗВД плечової артерії порівняно з показниками при прийманні плацебо, що свідчить про поліпшення функції ендотелію.

Ю. А. Хощенко і співавт. [19] з метою фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції застосували восьмиденний курс перорального прийому тівортину аспартату. В динаміці застосування препарату вазомоторну функцію ендотелію оцінювали в пробі з реактивною гіперемією методом візуалізації просвіту плечової артерії за допомогою ультразвукового апарату. Визначено, що Тівортін мав позитивний вплив на вазомоторну функцію ендотеліоцитів, який полягав у розширенні дилатаційного потенціалу судин, а також у збільшенні максимальної швидкості кровотоку та індексу ЕЗВД.

Отже, призначення L-аргініну додатково до базисної терапії призводить до суттєвого поліпшення ендотеліозалежної вазодилатації великих судин. Це свідчить про підвищення вазомоторної спроможності ендотелію.

ВИСНОВКИ

1. Визначення вмісту аргініну та стабільних метаболітів оксиду азоту в динаміці застосування курсу L-аргініну у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій виявило підвищення вмісту в сироватці крові аргініну, нітриту, нітрату, суми метаболітів NO у дітей з ендотеліальною дисфункцією.
2. Після застосування курсу L-аргініну для корекції ендотеліальної дисфункції у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій спостерігалось усунення прихованого бронхоспазму у значної частини обстежених.
3. Оцінка динаміки показників ендотеліозалежної вазодилатації великих судин за допомогою методу УЗ візуалізації просвіту плечової артерії показала збільшення діаметра плечової артерії і його приросту в пробі з постоклюзійною реактивною гіперемією після застосування курсу L-аргініну. Це свідчить про підвищення вазомоторної спроможності ендотелію.

Results of our studies are consistent with the data of several authors. Therefore, according to V. A. Slobofsky data [18], endothelium dependent vasodilatation (EDVD) was significantly improved by the oral administration of L-arginine aspartate (tyvortyn aspartate) in patients with ischemic heart disease.

Analysis of the results, obtained by Y. Baietal [5], A. V. Babushkina [13] L. F. Konoplyeva [6], showed that oral administration of L-arginine even by short courses significantly increases EDVD of the brachial artery compared with those receiving placebo that indicates an improvement of endothelial function.

Eight-day course of oral tyvortyn aspartate was used for pharmacological correction of endothelial dysfunction by Yu. A. Hoschenko et al. [19] The dynamics of the drug use the vasomotor endothelial function was assessed in the test of reactive hyperemia by visualizing the lumen of the brachial artery using ultrasound apparatus. It was determined that Tyvortyn had a positive effect on vasomotor function of endotheliocytes, that was to increase the dilatation potential of the vessels and also an increase in the maximum blood flow velocity and EDVD index.

Thus, the prescription of L-arginine in addition to basic therapy leads to a significant improvement of endothelium dependent vasodilatation of the large vessels. This indicates an increase in endothelial vasomotor capacity.

CONCLUSIONS

1. The increased content in serum arginine, nitrite, nitrate, the amount of NO stable metabolites in children with endothelial dysfunction was revealed by the determination of nitric oxide system in dynamics of L-arginine treatment course.
2. The hidden bronchospasm elimination was noted in a large part of patients after the L-arginine course for correcting the endothelium dependent vasodilatation in children-residents of radioactively contaminated areas.
3. An increase in diameter of the brachial artery and its growth in the test of postocclusion reactive hyperemia was revealed after L-arginine course by an evaluation of dynamics of endothelium dependent vasodilatation indices of the large vessels using the method of ultrasound imaging of the brachial artery lumen. This indicates an increase in endothelial vasomotor capacity.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Степанова Є. І. Ендотеліалезалежна реакція судин та вегетативний го-меостаз у дітей, які проживають на радіоактивно забруднених тери-торіях / Є. І. Степанова, В. Я. Березовський, І. Є. Колпаков, В. Г. Конд-рашова, О. М. Литвинець // Лікарська справа. – 2013. – № 2. – С. 32–38.
2. Степанова Є.І. Оцінка змін метаболітів оксиду азоту у дітей – меш-канців радіоактивно забруднених територій / Є. І. Степанова, Є. І. Кол-паков, Г. Й. Лавренчук, В. Г. Кондрашова, О. М. Литвинець // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – Київ, 2013. – Вип. 22 (кн. 3). – С. 299–304.
3. Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотели-альной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – № 11. – С. 38–40.
4. Бойчак М. П. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердеч-но-сосудистой системы и возможности ее коррекции ингибиторами ан-гиотензинпревращающего фермента / М. П. Бойчак // Therapia. – 2010. – № 9. – С. 79–82.
5. Bai Y. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Bai, L. Sun, T. Yang [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89, no. 1. – P. 77–84.
6. Коноплева Л. Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердеч-но-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Л. Ф. Конопле-ва // Therapia. – 2011. – Т. 56, № 3. – С. 26–30.
7. Спосіб формування груп ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції серед дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях : патент № 93262 UA : МПК G01N 33/48 (2006.01) / Є. І. Степанова, І. Є. Колпаков, В. В. Василенко, В. Ю. Вдовенко, О. М. Литвинець, В. Г. Кондрашова, О. С. Леонович ; заявник Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України. – № u201403793 ; заявл. 11.04.2014 ; опубл. 25.09.2014, Бюл. №18, 2014 р.
8. Green L. C. Analisis 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. Веремеенко К. Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медици-нской практике / К. Н. Веремеенко. – Київ : Здоров'я, 1971. – 216 с.
10. Celermajer D. S. Non-invasive detection in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340, no. 8828. – P. 1111–1115.
11. Савельев Б. П. Функциональные параметры системы дыхания у де-тей и подростков : руководство для врачей / Б. П. Савельев, И. С. Ши-ряева. – М. : Медицина, 2001. – 231 с.
12. Вцгер R. H. The pharmacodynamics of L-arginine / R. H. Вцгер // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137, no. 6. – P. 1650S–1655S.
13. Бабушкина А. В. Эффективность перорального применения L-арги-нина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией / А. В. Бабушкина // Укр. мед. журн. – 2010. – Т. 75, № 1. – С. 24–30.
14. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease / R. K. Oka [et al.] // Vasc. Med. – 2005. – Vol. 10, no. 4. – P. 265–274.

REFERENCES

1. Stepanova Yel, Berezovskij Vy, Kolpakov IYe, Kondrashova VG, Lytvynets OM [Endothelium dependent vascular reaction and veg- etative homeostasis in children living in radioactively contaminated areas]. Likars'ka sprava. 2013;(2):32-38. Ukrainian.
2. Stepanova Yel, Kolpakov IYe, Lavrenchuk HYO, Kondrashova VG, Lytvynets OM . [Evaluation of changes in nitric oxide metabolites in children - residents of radioactively contaminated areas]. Zbirnyk naukovykh prats' spivrobotnykiv NMAPO imeni P.L. Shupyka. 2013;22(kn. 3):299-304. Ukrainian.
3. Holovchenko YuY, Treshchynskaia MA. [The review of modern concepts of endothelial dysfunction]. Consilium medicum of Ukraine. 2008;(11):38-40. Ukrainian.
4. Boichak MP. [Endothelial dysfunction in diseases of the cardio- vascular system and the possibility of its correction with angiotensin converting enzyme]. Therapia. 2010;(9):79-82. Russian.
5. Bai Y, Yang, T, Sun K et al. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr. 2009;89(1):77-84.
6. Konopleva LF. [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular disease and methods of its correction]. Therapia. 2011; 56 (3): 26-30. 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 radia- tion contaminated areas]. Ukraine patent 93262 UA, 2014 September 25. Ukrainian.
8. Green LC, Wagner DA, Glogowski JA. Analisis of nitrite and nitrate in biological fluids. Anal. Biochem. 1982;126(1):131-8.
9. Veremeyenko KN. [Proteolytic enzymes and their inhibitors in medical practice]. Kyiv: Zdorov'ya; 1971; 216 p. Russian.
10. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992;340(8828):1111-5.
11. Saveliev BP, Shiryayeva IS. [Functional parameters of the res- piratory system in children and adolescents: a guide for physi- cians]. Moscow: Meditsine; 2001. 231 p. Russian.
12. Вцгер RH. The pharmacodynamics of L-arginine. J Nutr. 2007;137(6):1650-5.
13. Babushkina AB. [Effeciency of oral L-arginine in patients with endothelial disfuncin]. Ukrainskyi Medychnyi Chasopys. 2010;75(1):24-30. Russian.
14. Oka RK, Szuba A, Giacomini JC et al. A pilot study of L-argi- nine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease. Vasc Med. 2005;10(4):265-74.
15. Babushkina AB. [L-arginine in terms of evidence-based medi- cine (literature review)]. Ukrainskyi Medychnyi Chasopys. 2009;74(6):11-6. Russian.

15. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины (обзор литературы) / А. В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. – 2009. – Т. 74, № 6. – С. 11–16.
16. Коноплева Л. Ф. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются / Л. Ф. Коноплева, Е. В. Андреев // Therapie. – 2010. – Т. 51, № 10. – С. 64–68.
17. Звягина Т. В. Клиническое значение изменений метаболизма оксида азота в пульмонологии / Т. В. Звягина, Т. В. Анисеева, Т. М. Белоконь // Український пульмонологічний журнал. – 2002. – № 1. – С. 66–68.
18. Слободський В. А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження / В. А. Слободський // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 5 (73). – С. 40–43.
19. Хощенко Ю. А. Эффективность препарата Тивортин аспартат для коррекции функционального состояния эндотелиальных клеток у лиц, перенесших отравление продуктами горения / Ю. А. Хощенко, В. В. Россихин, М. Г. Яковенко, С. М. Яковенко // Кровообіг та гемостаз (Circulation and haemostasis). – 2015. – Т. 47–48, № 1–2. – С. 159–160.
16. Konoplyova LF, Andreev EB. [L-arginine in patients with coronary heart disease: studies are continued]. Therapie. 2010;51(10):64-8. Russian.
17. Zviyagina TV, Anikeeva TV, Belokon TM. [The clinical significance of changes in the metabolism of nitric oxide in pulmonology]. Ukrayins'kyi Pul'monolohichnyy Zhurnal. 2002;(1):66-8. Russian.
18. Slobodsky VA. [Experience in the Tivortin® aspartate use in patients with stable angina pectoris]. Ukrainnyi Medychnyi Chasopys. 2009;5(73):40-3. Ukrainian.
19. Hoschenko YuA., Rossikhin BB, Yakovenko MG, Yakovenko SM. [Efficacy of Tivortin aspartate for correcting functional state of endothelial cells in patients undergoing to poisoning by combustion products]. Krovoobih ta gemostaz. 2015;47-48(1-2):159-60. Russian.

Стаття надійшла до редакції 06.07.2016

Received: 06.07.2016