

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»
Українська Академія наук національного прогресу

Проблеми екології та медицини

Том 19 N 3-4 2015

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

Виходить 1 раз на 2 місяці

Зміст

ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

ВИКОРИСТАННЯ ІНФОРМАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ ВИРІШЕННЯ ГІГІЄНИЧНИХ ПИТАНЬ В ГАЛУЗІ
АТМОСФЕРНОГО ПОВІТРЯ

Черненко Л.М.3

ENGLISH VERSION: USAGE OF INFORMATIONAL TECHNOLOGIES FOR SOLUTION OF HYGIENIC
CHALLENGES IN THE AREA OF ATMOSPHERIC AIR.

L.M. Chernenko5

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

РОЛЬ ДЕЯКИХ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ В РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

Савченко Л.В., Кайдашев І.П.7

ENGLISH VERSION: THE ROLE OF SOME INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ON THE BACKGROUND OF OBESITY.

Savchenko L. V., Kaidashev I.P.10

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПРОСТАТИТ З ТОЧКИ ЗОРУ СУЧАСНИХ ВИМОГ

Бачурін Г. В.12

ENGLISH VERSION: COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH PROSTATITIS FROM THE
VIEWPOINT OF MODERN REQUIREMENTS

H.V. Bachurin17

ОСОБЛИВОСТІ NF-КВ-ОПОСЕРЕДКОВАНОЇ СИГНАЛЬНОЇ ТРАНСДУКЦІЇ ТА РОЗВИТОК СИСТЕМНОГО
ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ВИЗНАЧАЮТЬСЯ
МІКРОБНИМ ФАКТОРОМ ТА ІНДИВІДУАЛЬНОЮ РЕАКТИВНІСТЮ ОРГАНІЗМУ
(ОГЛЯД ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

Весніна Л. Е., Шликова О. А., Ізмайлова О.В., Кайдашев І.П.23

ENGLISH VERSION: FEATURES OF NF-KB-MEDIATED SIGNAL TRANSDUCTION AND DEVELOPMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH DISEASES OF INTERNAL ORGANS ARE DETERMINED BY MICROBIAL FACTOR AND INDIVIDUAL REACTIVITY OF THE BODY
(REVIEW OF OWN RESEARCH FINDINGS)

L.E. Vesnina, O.V. Izmailova, O.A. Shlykova, I.P. Kaidashev30

ОЦІНКА ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ РІЗНИХ ГРУП ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ СУПУТНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Демчук А. В.38

ENGLISH VERSION: ESTIMATION OF USING MEDICATIONS OF DIFFERENT GROUPS FOR COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA TREATMENT OF PATIENTS WITH COMORBIDITIES

A.V. Demchuk.....44

ХОЗЛ: ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ НА УРОВЕНЬ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ

Перцева Т. А. , Гашинова Е. Ю. , Богацкая Е. Е. , Крыхтина М. А.49

ENGLISH VERSION: COPD: THE IMPACT OF COMORBID CARDIOVASCULAR DISEASE ON THE LEVEL OF FRACTIONAL EXHALED NITRIC OXIDE

T.A. Pertseva, Ye.Yu. Gashinova, Ye. Ye. Bogatskaya, M.A. Krykhtina52

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ АВТОРІВ

ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

© Черненко Л.М.
УДК [614.7; 504.06]

ВИКОРИСТАННЯ ІНФОРМАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ ВИРІШЕННЯ ГІГІЄНИЧНИХ ПИТАНЬ В ГАЛУЗІ АТМОСФЕРНОГО ПОВІТРЯ*

Черненко Л.М.

Санітарно – епідеміологічна станція Державного управління справами, Київ

Внедрение вероятностных оценок влияния загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения и использования информационно-аналитической системы гигиенической оценки качества атмосферного воздуха станет основой для обеспечения научного обоснования, системного и комплексного подхода к решению проблем охраны атмосферного воздуха. Использование информационно-аналитической системы для сбора и хранения информации (геокодирование стационарных источников, подготовка метеофайлов, внесение оцифрованных данных касательно рельефов, определение дистанции до размещения жилища и социальных объектов) позволяет проводить оценку риска для здоровья населения от загрязнения атмосферного воздуха на локальном уровне, определять перечни „приоритетных“ загрязняющих веществ, которые подлежат регулированию в конкретном исследуемом регионе при определении „горячих точек“ с учетом токсичных выбросов и территориальных особенностей загрязнения.

Ключевые слова: атмосферный воздух, информационные технологии, гигиенические вопросы.

Актуальність

Сучасний етап розвитку природоохоронної сфери характеризується зростанням її ролі в загальній системі заходів щодо збереження і зміцнення здоров'я населення України, яке суттєво погіршилось за останні десять років [1]. Реформування економіки та екстенсивний науково-технічний прогрес, призвели до збільшення навантаження на атмосферне повітря, що призвело у свою чергу до зміни якісного складу промислових викидів та використання широкого асортименту речовин природного та штучного походження у технологічних процесах багатьох промислових підприємств [2,3,4]. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, проведених в регіоні ЄЕК (враховуючи держави-члени ЄЕК Північної Америки) оцінено, що забруднення атмосферного повітря є причиною передчасних смертей 576000 осіб, пов'язаних із серцево-судинними та церебро-васкулярними захворюваннями, раком легенів та захворюваннями дихальної системи[5]. Найбільший внесок у загальне забруднення атмосферного повітря України вносять об'єкти промисловості [6], де за видами економічної діяльності провідна позиція належить металургійним виробництвам. Для зменшення викидів забруднюючих речовин в атмосферне повітря, в Україні впроваджено та імplementовано ряд багатосторонніх між-

народно-правових угод та нормативних актів, де основними завданнями є попередження впливу забруднення повітря на громадське здоров'я та боротьба з ним, а саме (основні): Конвенція про трансграничне забруднення повітря на великі відстані; Конвенції про оцінку впливу на навколишнє середовище у трансграничному контексті; Директива ЄС 2008/50/ЄС „Про якість атмосферного повітря та чистіше повітря для Європи“, ЗУ „Про основні напрямки державної політики України в галузі охорони довкілля, використання природних ресурсів та забезпечення екологічної безпеки (п. 29, Постанова Верховної Ради України від 05 березня 1998 р. № 188/98-ВР); Національний план дій з охорони навколишнього природного середовища України на період 2011-2015 роки (Розпорядження КМУ №577-р від 25.05.2011 р.), Стратегія національної екологічної політики України на період до 2020 року (ЗУ №2818-VI від 21.12.2010 р.) та Протокол про стратегічну екологічну оцінку (ЗУ №562-VIII від 01.07.2015 р.). Але на жаль, вони носять лише інформативний „популістський“ характер, що перш за все обумовлено недосконалістю ЗУ «Про дозвільну систему у сфері господарської діяльності» (№ 2806-IV від 06 вересня 2005 р.), де питання оцінки впливу забруднення атмосферного повітря на громадське здоров'я розглядається лише при отриманні промисловим підприємством дозволу на викид у розділі обґрунтування

* Цитування при атестації кадрів: Черненко Л.М. Використання інформаційних технологій для вирішення гігієнічних питань в галузі атмосферного повітря // Проблеми екології і медицини. – 2015. – Т. 19, № 3-4. – С. 3–4.

розміру санітарно-захисної зони. Подібні питання (щодо відсутності оцінок впливу на здоров'я населення) виникають і при розробці та затвердженні нормативів гранично допустимих викидів забруднюючих речовин із стаціонарних джерел та досягнення ними технологічних нормативів допустимих викидів, відповідно до міжнародних вимог [7]. При цьому оцінка токсичності викидів залишається поза увагою регулюючих та контролюючих органів [8]. Це обумовлено неефективністю системи моніторингу (розрізненість даних спостережень Гідрометцентру, ДСЕСУ та екологічних служб, недосконалість статистичних форм) та використанням для аналізу забруднення повітря критеріального підходу, який проводиться відповідно до концепції «нульового» ризику та не враховує хронічний аерогенний вплив забруднюючих речовин на здоров'я експонованого населення протягом життя.

Матеріали та методи дослідження:

- бібліографічний метод аналізу наукової інформації, системного та порівняльного аналізу;
- санітарно-епідеміологічна експертиза;
- математичні (оцінка ризику для здоров'я населення, моделювання);
- картографічні (геокодування стаціонарних джерел викидів та населення за допомогою геоінформаційних систем ArcGis 9.3, використовуючи дані високої роздільної здатності).

Основна частина

В світовій практиці (враховуючи практичний досвід США, країн ЄС та СНД) подібні питання ефективно вирішуються за допомогою використання методології оцінки ризику для здоров'я населення [BOO3, US EPA]. На підставі цього за допомогою методології оцінки ризику для здоров'я населення складаються прогнози, розробляються профілактичні та природоохоронні заходи, які найбільш ефективно знижують ризик для здоров'я населення (за рахунок загального скорочення обсягів викидів, розробки та обґрунтування технологічних нормативів допустимих викидів, гармонізації гігієнічних нормативів тощо) до прийняттого рівня шляхом врахування територіальних особливостей забруднення та мінімальних фінансових витрат. Аналізуючи вищевикладене, національна політика в галузі охорони та управління якістю атмосферного повітря, вимагає кардинальних змін щодо виконання Україною міжнародних зобов'язань. Перш за все, істотних змін повинні зазнати ЗУ «Про дозвільну систему у сфері господарської діяльності» (№ 2806-IV від 06 вересня 2005 р.), ЗУ «Про об'єкти підвищеної небезпеки» від (№ 2245-III 18 січня 2001 р.) та ЗУ «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення», шляхом впровадження ймовірнісних оцінок впливу забруднення атмосферного повітря на здоров'я населення та використання програмного забезпечення збирання, обробки, збереження та

аналізу інформації про формування аерогенного ризику для здоров'я населення.

Існуючі інформаційні джерела не дають можливості отримати дані для проведення оцінки та аналізу ризику для здоров'я населення, яке потрапляє в зони ризику.

Використання інформаційно - аналітичної системи для збирання та зберігання інформації (геокодування стаціонарних джерел, підготовка метеофайлів, внесення оцифрованих даних щодо рельєфів, визначення дистанції до розташування житла та соціальних об'єктів) дозволяє проводити оцінку ризику для здоров'я населення від забруднення атмосферного повітря на локальному рівні, визначати переліки «пріоритетних» забруднюючих речовин, що підлягають регулюванню в конкретному досліджуваному регіоні при визначенні так званих «гарячих точок» (hot spot) з врахуванням токсичності викидів та територіальних особливостей забруднення.

Висновки

Впровадження ймовірнісних оцінок впливу забруднення атмосферного повітря на здоров'я населення та використання інформаційно-аналітичної системи гігієнічної оцінки якості атмосферного повітря стане підґрунтям для забезпечення наукового обґрунтування, системного і комплексного підходу до вирішення проблем охорони атмосферного повітря

Література

1. Стратегія національної екологічної політики України на період до 2020 року.
2. Защита окружающей среды Европы. Четвертая оценка. – Копенгаген: ЕАОС, 2007. – 143 с.
3. Турос О.І. Розробка наукових підходів до гігієнічної оцінки небезпеки від джерел забруднення атмосферного повітря на основі показників ризику / О. І. Турос/: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. „14.02.01 (Гігієна та професійна патологія)”, К., 2008. — 42 с.
4. Петросян А.А. Оцінка ризику для здоров'я населення від забруднення атмосферного повітря викидами різних видів промислових підприємств /А.А. Петросян/: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня кандидата біол. наук: спец. „14.02.01 (Гігієна та професійна патологія)”, К., 2010. — 22 с.
5. Здоровье - 21: Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ / ВОЗ, Европейское региональное бюро. — Копенгаген : ВОЗ, 1999. — С. 98 - 153.
6. Статистичний щорічник України, К., 2014.- С. 4.
7. Використання оцінки ризику для здоров'я населення в пілотному проєкті Американської агенції з охорони довкілля щодо впровадження методології оцінки ризику в Україні / А. М. Сердюк, О. І. Турос, А. А. Петросян та інш. // Гігієна населених місць: зб. наук. праць. – К., 2006. - Вип. 48. – С. 39 - 43.
8. Методичні рекомендації з оцінки ризику для здоров'я населення від забруднення атмосферного повітря викидами промислових джерел / А. М. Сердюк, О. І. Турос, О. М. Картацев та інш. – Київ, 2005.- 38 с.

ENGLISH VERSION: USAGE OF INFORMATIONAL TECHNOLOGIES FOR SOLUTION OF HYGIENIC CHALLENGES IN THE AREA OF ATMOSPHERIC AIR*.

L.M. Chernenko

Sanitary-epidemiological station of the State Affairs Department (Kyiv)

Implementation of probabilistic evaluations of atmospheric air pollution impact on health of the population and information-analytical system usage for hygienic assessment of atmospheric air quality becomes the basis for scientific substantiation provision, system and complex approach to the solution of atmospheric air protection challenges. Application of information-analytical system for collecting and keeping of information (geocoding of stationary sources, meteorfiles preparation, inputting of digitized data about reliefs, determination of distance to locations of dwelling and social objects) allows to conduct evaluation of risk for health of the population from pollution of atmospheric air at local level, to determine the lists of "priority-driven" pollutants, which are subject of regulation in the specific region under consideration at determination of the so called "hot spots" taking into consideration the emissions' toxicity and territorial peculiarities of pollution.

Key words: atmospheric air, informational technologies, hygienic challenges.

Introduction

The current development stage of environmental protection sphere is characterized by increasing of its own role in general system for preservation and promotion measures in improvement of health of Ukrainian population which has significantly worsened over the last ten years [1]. Economic reforming and extensive scientific and technological progress brought increasing of air burden, that led in its turn to the changes in industrial emissions' qualitative structure and wider range of natural and artificial substances usage in many technological processes of industrial enterprises [2,3,4]. According to the World Health Organization estimates, which were done for EEC region (including EEC member States from North America), air pollution is the cause of 576.000 premature human deaths associated with cardiovascular and cerebrovascular diseases, lung cancer and diseases of the respiratory system [5]. The main contributors in overall air pollution of Ukraine are industrial utilities [6], among which according to the types of economic activity leading position belongs to the metallurgical industry. To reduce emissions of pollutants into atmospheric air, the series of multilateral international legal agreements and regulations were introduced and implemented in Ukraine. The main tasks of these documents are striving against atmospheric air pollution and preventing air pollution impact on public health. The basic documents among the above mentioned ones are the following: Convention on Long-range Transboundary Air Pollution, Convention on Environmental Impact Assessment in a Transboundary Context, Council Directive 2008/50/EC "On ambient air quality and cleaner air for Europe", Law of Ukraine "On the main directions of State policy of Ukraine in the area of environment protection, natural resources usage and ecological safety (paragraph 29, Resolution of the Verkhovna Rada of Ukraine as of 05.03.1998 No 188/98-VR); National Action Plan for Environmental Protection of Ukraine for the period of 2011-2015 (By-Law of Cabinet of Ministers of Ukraine 577-b as of 25.05.2011), National Environmental Policy Strategy of Ukraine on the period till 2020 (Law of Ukraine 2818-VI as of 21.12.2010) and Protocol on Strategic Environmental Assessment (law of

Ukraine 562-VIII as of 01.07.2015). But unfortunately, they are just of informative "populist" nature, which is primarily due to the imperfection of the Law of Ukraine "On system of licensing in the sphere of economic activity" (2806-IV as of 06 September 2005). According to this Law, the challenge of air pollution impact on public health assessment is considered only on the stage of obtaining by industrial enterprise of authorization for emissions under section for sanitary protection zone size substantiation. Similar issues (about the lack of assessments in impact on the health of population) arise during working out and approving of standards on maximum allowable emissions of pollutants from stationary sources and achieving by these sources of technological standards on allowable emissions, according to the international requirements [7]. At this, estimation of emissions' toxicity remains outside of regulatory and controlling authorities spotlight [8]. This is conditioned by inefficiency of the monitoring system (fragmentation of observation data obtaining by Hydrometeorological center, State Sanitary Epidemiological Service of Ukraine and environmental services, imperfect statistic forms) and usage for analysis of air pollution criteria approach, which is conducted in accordance with the concept of "zero" risk and ignores chronic aerogenic effects of pollutants on the health of exposed population over a lifetime.

Research methods:

- bibliographic method of scientific information analysis, system and comparative analysis;
- sanitary and epidemiological expertise;
- mathematical (assessment of risk for the health of population, modeling);
- mapping (geocoding of emissions' stationary sources and population by means of geoinformation systems of ArcGis 9.3, using high resolution data).

Results of the research

In the world practice (taking into consideration practical experience of the USA, EU and CIS countries) similar challenges receive effective solutions by means of methodology in assessment of risk for the health of

* To cite this English version: L.M. Chernenko. Usage of informational technologies for solution of hygienic challenges in the area of atmospheric air // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2015. - Vol 19, № 3-4. - P. 5-6.

population [WHO, US EPA]. For this reason, using the methodology in assessment of risk for the health of population, forecasts are made up, preventive and environment protection measures are worked out. These measures most effectively reduce the risk for the health of population (due to total reducing of emissions amount, working out and substantiation of technological standards on allowable emissions, harmonization of hygienic standards, etc.) up to acceptable level by the force of pollution territorial peculiarities and minimal financial expenses consideration. Analyzing the above mentioned aspects, we may affirm that national policy in the area of protection and governing of atmospheric air quality requires cardinal changes regarding the part of execution by Ukraine of its international obligations. First of all, considerable changes should be done in Law of Ukraine "On system of licensing in the sphere of economic activity" (2806-IV as of 06 September 2005), Law of Ukraine "On objects of increased hazard" (2245-III as of 18 January 2001) and Law of Ukraine "On provision of sanitary and epidemiological well-being of population", by implantation of probabilistic evaluation of air pollution impact on health of the population and using software for collecting, processing, keeping and analysis of information about formation of airogenic risk for the health of the population.

Existing informational sources do not provide possibility to receive necessary data for conducting of evaluation and analysis of risk for the health of populations who get involved in the risk zone.

Application of information-analytical system for collecting and keeping of information (geocoding of stationary sources, meteofiles preparation, inputting of digitized data about reliefs, determination of distance to locations of dwelling and social objects) allows to conduct evaluation of risk for health of the population from pollution of atmospheric air at local level, to determine the lists of "priority-driven" pollutants, which are subject of regulation in the specific region under consideration at determination of the so called "hot

spots" taking into consideration the emissions' toxicity and territorial peculiarities of pollution.

Conclusion.

Implementation of probabilistic evaluations of atmospheric air pollution impact on health of the population and information-analytical system usage for hygienic assessment of atmospheric air quality becomes the basis for scientific substantiation provision, system and complex approach to the solution of atmospheric air protection challenges.

References

1. Strategiya nacional'noi ekologichnoi politiki Ukraïni na period do 2020 roku.
2. Zashchita okruzhayuschej sredy Evropy. Chetvertaya ocenka. - Kopenhagen: EAOS, 2007. - 143 s.
3. Turos O.I. Rozrobka naukovih pidhodiv do gigienichnoi ocinki nebezpeki vid dzherel zabrudnennya atmosferного povitrya na osnovi pokaznikov riziku / O. I. Turos/: avtoref. dis. na здobuttya nauk. stupenya doktora med. nauk: spec. „14.02.01 (Gigiena ta profesijna patologiya)", K., 2008. - 42 s.
4. Petrosyan A.A. Ocinka riziku dlya zdorov'ya naselennya vid zabrudnennya atmosferного povitrya vikidami riznih vidiv promislovih pidpriemstv /A.A. Petrosyan/: avtoref. dis. na здobuttya nauk. stupenya kandidata biol. nauk: spec. „14.02.01 (Gigiena ta profesijna patologiya)", K., 2010. - 22 s.
5. Zdorov'e - 21: Osnovy politiki dostizheniya zdorov'ya dlya vseh v Evropejskom regione VOZ / VOZ, Evropejskoe regional'noe byuro. - Kopenhagen : VOZ, 1999. - S. 98 - 153.
6. Statistichnij schorichnik Ukraïni, K., 2014.- S 4.
7. Viktoristannya ocinki riziku dlya zdorov'ya naselennya v pilotnomu proekti Amerikans'koï agencii z ohoroni dovkillya schodo vprovadzhennya metodologii ocinki riziku v Ukraïni / A. M. Serdyuk, O. I. Turos, A. A. Petrosyan ta insh. // Gigiena naselenih misc': zb. nauk. prac'. - K., 2006. - Vip. 48. - S. 39 - 43.
8. Metodichni rekomendacii z ocinki riziku dlya zdorov'ya naselennya vid zabrudnennya atmosferного povitrya vikidami promislovih dzherel / A. M. Serdyuk, O. I. Turos, O. M. Kartavcev ta insh. - Kii, 2005.- 38 s

Матеріал надійшов до редакції 23.12.2015

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Савченко Л.В., Кайдашев І.П.

УДК:616.24-002.2-056.5

РОЛЬ ДЕЯКИХ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ В РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ*

Савченко Л.В., Кайдашев І.П.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава.

Системное воспаление является общей звеном в патогенезе развития хронического обструктивного заболевания легких и ожирения. При воспалении практически все клеточные элементы активируются и выделяют цитокины - факторы хемотаксиса воспалительных клеток или медиаторы воспаления. Цитокины индуцируют воспалительную реакцию и острофазный ответ организма, могут оказывать иммунопатологическое действие на клетки и ткани, обеспечивая последовательность, стройность и завершенность иммунного ответа. Особый интерес зарубежных и отечественных исследователей вызывает изучение роли интерлейкина-26 (ИЛ-26) в развитии и поддержании воспалительного процесса в организме при различных заболеваниях. ИЛ-26 (АК-155) - это гомодимерный белок, который относится к семейству цитокинов ИЛ-10. Экспрессируется Т-клетками, мононуклеарными клетками, натуральными киллерами (NK). Биологическое действие ИЛ-26 является малоизученной. Однако есть сведения о том, что несмотря на схожесть с ИЛ-10, ИЛ-26 не подавляет продукцию таких провоспалительных цитокинов как TNF- α , и IL-1 в моноцитах или макрофагах. В ответ на вторжение инфекционного агента альвеолярные макрофаги продуцируют в увеличенном количестве ИЛ-26. Считается, что в легочной ткани он повышает пул иммунных клеток и стимулирует рецепторный аппарат нейтрофилов, заставляя последних фокусироваться на бактериальной инвазии. Все выше сказанное свидетельствует о том, что ИЛ-26 активно участвует в развитии воспалительного процесса в качестве провоспалительного цитокина. Однако, отсутствие детальной информации о роли важного фактора ИЛ-26 в развитии бронхолегочной патологии на фоне ожирения определяет необходимость дальнейшего изучения его непосредственных функций.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, системное воспаление, интерлейкин-26.

Забруднення навколишнього середовища, куріння як активне так і пасивне, нераціональне харчування з використанням висококалорійних продуктів, малорухливий спосіб життя, урбанізація та старіння населення призводять до розвитку та зростання хвороб цивілізації, зокрема хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та ожиріння. Значна поширеність останніх серед населення зумовлює високу вірогідність їх поєданого перебігу, що є серйозною проблемою охорони здоров'я.

Ожиріння особливо його абдомінальна форма негативно впливає на перебіг ХОЗЛ. Серед основних патогенетичних механізмів, що відповідають за розвиток ХОЗЛ та ожиріння виділяють системне запалення [8,10,14,17,20,24]. Однак не дивлячись на вищезазначене багато питань в патогенезі та лікуванні цих захворювань є дискусійними та потребує подальших досліджень.

Накопичення жирової тканини пов'язане з розвитком хронічного запалення, яке при ожирінні характеризується як хронічне системне, низької інтенсивності, що не пов'язане з інфекцією [28]. Жирова тканина продукує адипоцитокіни (адипоцит подібний гормон, що структурно схожий на цитокіни), цитокіни, реаканти гострої фази запалення, простагландини та інші медіатори, які підвищують місцеві та системні запальні реакції [14,18,23,27]. Варто зазначити, що більша частина прозапальних факторів експресується макрофагами, котрі інфільтрують жирову тканину, кількість яких при ожирінні значно підвищується [4,26].

Під час формування ожиріння здатність жирової тканини виробляти адипоцитокіни, що мають прозапальні властивості такі як лептин, резистин збільшується, а синтез протизапальних адипоцитокінів, адипонектину зменшується [2,16,23]. Загалом в сироватці крові людей з ожирінням спостерігається підвищення рівня маркерів запалення, зокрема СРБ, ІЛ-6,

* Цитування при атестації кадрів: Савченко Л.В., Кайдашев І.П. Роль деяких прозапальних цитокинів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень на тлі ожиріння // Проблеми екології і медицини. – 2015. – Т. 19, № 3-4. – С. 7–9.

ФНП-α, ІЛ-8, ІЛ-18, антагоністу рецептора ІЛ-1, гаптоглобіну, білку амілоїду А [21].

Запалення жирової тканини пов'язано з розвитком гіпоксії. Внаслідок відкладення значної кількості ліпідів в адипоцитах, відбувається їхня гіпертрофія. Судини не можуть в достатній кількості забезпечити трофіку адипоцитів і як наслідок судинна недостатність призводить до розвитку гіпоксії та апоптозу клітин. Гіпертрофовані адипоцити індують вироблення хемокинів, котрі сприяють залученню макрофагів та Т-клітин з периферичної крові. Ці макрофаги виробляють ФНП-α, ІЛ-6 та інші цитокіни, котрі впливають на диференціювання адипоцитів, запобігають дозріванню преадипоцитів, збільшуючи тим самим надходження ліпідів. Як наслідок, збільшується маса жирової тканини та гіпоксія. Остання призводить до активації транскрипційних факторів NF-κB (nuclear factor-κB - ядерний фактор каппа В) і HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1) в адипоцитах, що призводить до розвитку хронічного запалення [4].

Незважаючи на доведений зв'язок ожиріння та системного запалення, роль жирової тканини в розвитку запалення у пацієнтів з ХОЗЛ є мало вивченою.

Однак є відомості про те, що жирова тканина може реагувати на прозапальні медіатори, котрі ініціюються в легенях, через системну циркуляцію виробляючи адипоцитокини та інші медіатори запалення. При дослідженні на тваринах різні інгаляційні подразники (зокрема бактерії, озон, різні алергени) активують жирову тканину, викликаючи виділення лептину, ІЛ-6 та інших імунних адипоцитокинів, котрі можуть впливати на запалення легень [23].

У осіб з ХОЗЛ під впливом факторів ризику, здебільшого тютюну, особливо ті, що мають генетичну схильність до захворювання (спадковий дефіцит α₁-антитрипсину) розвивається нейтрофільний запальний процес, що характеризується збільшенням нейтрофілів, макрофагів, Т-лімфоцитів у різних ділянках легень. При запаленні практично всі клітинні елементи респіраторної системи (альвеолярні макрофаги, епітеліальні та дендритні клітини) активуються та виділяють цитокіни – фактори хемотаксису запальних клітин чи медіатори запалення. Цитокіни індують запальну реакцію та гострофазну відповідь організму, чинять імунопатологічну дію на клітини та тканини [6], забезпечуючи послідовність, стрункість та завершеність імунної відповіді [7].

Запалення при ХОЗЛ не обмежується бронхолегеневою системою, а виходить за межі, поширюючись на системний кровотік. Про це свідчить підвищення рівня маркерів запалення (С-реактивний протеїн, фібриноген, прозапальні цитокіни ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-α) в периферичній крові [5]. Варто відзначити, що навіть в період клінічної ремісії ХОЗЛ в крові спостерігається підвищення рівня маркерів запалення, що свідчить про хронічний запальний процес [9].

Особливий інтерес зарубіжних та вітчизняних дослідників викликає вивчення ролі інтерлейкіну-26 (ІЛ-26) у розвитку та підтриманні запального процесу в організмі при різних захворюваннях.

Вперше Кнаре зі своїми колегами описали ІЛ-26 в якості нового клону кДНК (cDNA) під назвою AK-155 [15,22,28].

ІЛ-26 (AK-155) – це гомодимерний білок, котрий складаючись із 171 амінокислотного залишку має 25% ідентичності та 47% схожості з гомологічною послідовністю ІЛ-10 [12]. ІЛ-26 належить до родини цитокінів

ІЛ-10 [11,12,15,19,25], котра включає ІЛ-10, ІЛ-19, ІЛ-20, ІЛ-22, ІЛ-24, ІЛ-26 [15,22] та III тип інтерферонів (IFN_γ), а саме ІЛ-28А, ІЛ-28В, ІЛ-29 [12]. Ген, що кодує амінокислотну послідовність ІЛ-26 розташований в хромосомі 12q15, між генами IFNG (IFN-γ) та ІЛ-22 [11,12,15,19].

ІЛ-26 експресується Т-клітинами, моноклеарними клітинами, натуральними кілерами (NK), макрофагоподібними синовіоцитами при ревматоїдному артриті [12,15,28]. Механізми, які регулюють транскрипцію ІЛ-26 достеменно не відомі. Однак недавні дослідження продемонстрували, що ІЛ-26 ко-експресується з ІЛ-17 та ІЛ-22 за допомогою Th₁₇ клітин. Є імовірність того, що експресія гену ІЛ-26 здійснюється під дією ІЛ-23, оскільки саме останній індукуює диференціацію Th₁₇ клітин, посилюючи останніми експресію ІЛ-17 та ІЛ-22 [15,28].

Отже, незважаючи на те, що вперше ген ІЛ-26 був ідентифікований внаслідок підвищеної експресії в трансформованих герпес-вірусних Т-клітинах людини подібної мавпи [19], на сьогоднішній день ген ІЛ-26 експресується саме Th₁₇ клітинами після клонотипування Т-хелперних клітин, внаслідок антиген - специфічної стимуляції [15].

Для родини цитокінів ІЛ-10 характерна спільна генетична та білкова структура, використання гомологічних гетеродимерних рецепторів родини цитокінів класу II на клітинах-мішенях. Однак незважаючи на це біологічні ефекти окремих цитокінів різняться [12].

ІЛ-26, як інші цитокіни передає сигнал на клітину за допомогою рецепторного комплексу. Активний рецепторний комплекс ІЛ-26 – це гетеродимер, що складається з 2 ланцюгів, а саме ІЛ-20 рецептор₁ (IL-20R₁) та ІЛ-10 рецептор₂ (IL-10R₂) [11,15,25]. IL-20R₁ функціонує як специфічний лігандо-зв'язуючий ланцюг для ІЛ-26, а IL-10R₂ – для завершення складання активного рецепторного комплексу. ІЛ-26 спочатку зв'язується з IL-20R₁, формуючи подвійний комплекс: ІЛ-26 + IL-20R₁, викликаючи тим самим конформаційні зміни, що полегшують укомплектування ланцюга IL-10R₂, для завершення складання потрійного комплексу [15]. Повністю зібраний рецепторний комплекс зазнає конформаційних змін, які індукують активацію рецептор-асоційованих тирозинкіназ з подальшим перехідним скороченням та фосфорилуванням транскрипційних факторів STAT₃ та в меншій мірі STAT₁ в клітинах [1,11,15,25]. Внаслідок чого підвищується секреція ІЛ-10, ІЛ-8 та експресія CD54 на поверхні клітин [1].

IL-10R₂ широко експресується на поверхні різних тканин, в той час як IL-20R₁ на обмеженій кількості тканин, зокрема в шкірі, кишківнику та легеневій тканині, в незначній кількості експресується також в головному (мозочку, довгастому мозку) та спинному мозку [15,25].

Саме тому здатність реагувати на ІЛ-26 здійснюється в більшій мірі завдяки IL-20R₁. Також необхідно відмітити, що інтерлейкіни, котрі належать до родини цитокінів ІЛ-10 – ІЛ-10, ІЛ-19, ІЛ-20, ІЛ-22, ІЛ-24 не передають сигнали за допомогою комбінації IL-20R₁ та IL-10R₂ білків, демонструючи тим самим, що саме ця комбінація рецептора є унікальною та специфічною для ІЛ-26 [25].

Біологічна дія ІЛ-26 є маловивченою. Однак є відомості про те, що не дивлячись на схожість з ІЛ-10 ІЛ-26 не пригнічує продукцію таких прозапальних цитокінів як TNF-α, та IL-1 в моноцитах чи макрофагах.

Це пов'язано з відсутністю експресії останніми ІЛ-26 зв'язуючого ланцюга - IL-20R1. Більш того дослідження показали, що ІЛ-26 насправді підвищує регуляцію експресії декількох прозапальних цитокінів, а саме ІЛ-6 та ІЛ-8 в кератоцитах та епітеліальних клітинах кишківника [15].

У відповідь на вторгнення інфекційного агента альвеолярні макрофаги продукують у збільшеній кількості ІЛ-26. Вважається, що в легеневій тканині він підвищує пул імунних клітин та стимулює рецепторний апарат нейтрофілів, змушуючи останніх фокусуватися на бактеріальній інвазії [13].

Все вище зазначене свідчить про те, що ІЛ-26 бере активну участь у розвитку запального процесу в якості прозапального цитокіну. Однак, відсутність детальної інформації про роль важливого фактора ІЛ-26 в розвитку бронхо-легеневої патології на тлі ожиріння визначає необхідність подальшого вивчення його безпосередніх функцій.

Література:

1. Белова О.В. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи /О.В.Белова, В.Я.Арион, В.И.Сергиенко//Иммунопатология, аллергология, инфектология.-2008.-№1.-С.41-55.
2. Іманова Н.І. Ожиріння, як фактор ризику розвитку патології респіраторного тракту/ Н.І.Іманова//Вісник проблем біології і медицини.-2013.-Вип.2(100).-С.16-22.
3. Кайдашев І.П. Изменение образа жизни как часть комплексной терапии хронического системного воспаления при метаболическом синдроме /И.П.Кайдашев//Міжнародний ендокринологічний журнал.-2012.-№2.-С.143-148.
4. Кайдашев І.П. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как факторы развития болезней цивилизации /И.П.Кайдашев//Український медичний часопис.-2013.-№5(97).-С.103-108.
5. Крахмалова О.О. Системне запалення як фактор розвитку позалегеневих ускладнень ХОЗЛ/ О.О. Крахмалова, Л.С.Воейкова, І.В.Талалай// Український терапевтичний журнал. – 2011. – № 2. – С.79 – 83.
6. Нікітін Є.В. Сучасні уявлення про систему цитокінів/Є.В.Нікітін, Т.В.Чабан, С.К.Сервецький/2007.-С.64-68.
7. Панасюкова О.Р. Цитокіни і туберкульоз (огляд літератури) /О.Р. Панасюкова, Л.П. Кадан.- [Електронний ресурс].-Режим доступу: [FTP архів]. URLftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2008/panasiukova2008.pdf
8. Ступницька Г. Я. Хронічне обструктивне захворювання легень: дві сторони однієї медалі/ Г. Я. Ступницька, О. І. Федів, О.В.Питуляк, В.В. Юхимчук // Український терапевтичний журнал. – 2013. – № 4. – С.85 – 92.
9. Ячник А. І. Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця: паралелі і перехрестя коморбідності/ А. І. Ячник, А. С. Свінціцький, С. В. Шупер//Український пульмонологічний журнал. – 2014.- № 4.- С.38-42.
10. Яшина Л.А. Опережая ХОЗЛ на шаг: прогнозирование и предупреждение будущих рисков заболевания/Л.А.Яшина//Здоров'я України.-2012.-Тематичний номер.-С.8-10.
11. Braum O. Interleukin-26, a highly cationic T-cell cytokine targeting epithelial cells / O. Braum , H. Pirzer, H. Fickenscher // Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.- 2012.-Vol. 11(3).-P.221-229.
12. Braum O. The Cationic Cytokine IL-26 Differentially Modulates Virus Infection in culture / O. Braum, M. Klages, H. Fickenscher // PLoS One. -2013. - Vol.8(7).-e70281.
13. Che KF. Interleukin-26 in antibacterial host defense of human lungs. Effects on neutrophil mobilization / KF. Che, S. Tengvall, B. Levänen, E. Silverpil, ME. Smith, M. Awad, M. Vikström, L. Palmberg, I. Qvarfordt, M. Sköld, A. Lindén // Am J Respir Crit Care Med. -2014- Vol.190(9).-P.1022-1031.
14. Cheryl W. Obesity, inflammation, and lung injury (OILI): the good/ W. Cheryl // Mediators Inflamm. 2014; 2014: 978463.
15. Donnelly RP. Interleukin-26: an IL-10-related cytokine produced by Th17 cells / R.P. Donnelly, F. Sheikh, H. Dickensheets, R. Savan, HA Young, MR. Walter // Cytokine Growth Factor Rev.- 2010.-Vol.21(5).-P.393-401.
16. Dubey A. Leptin level correlates with obesity and health related quality of life in obstructive sleep apnea syndrome patients / A. Dubey, S. Kant, S. Tiwari, S. Agarwal, A. Mahdi // Indian J Tuberc. -2015.-Vol.62(2).-P.105-109.
17. Dukhabandhu N. Chronic obstructive pulmonary disease and the metabolic syndrome: consequences of a dual threat / N. Dukhabandhu , J. Anjali, V. P.Thomas, N. Thomas // Indian J. Endocrinol Metab.- 2014.- Vol.18(5).-P.608-616.
18. Fantuzzi G. Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases /G. Fantuzzi // Cytokine.-2013. - Vol.64(1).-P.1-10.
19. Fickenscher H. Interleukin-26/ H. Fickenscher , H.Pirzer // Int Immunopharmacol.- 2004.- Vol.4(5).-P.609-13.
20. Franssen FM. Obesity and the lung: 5 Obesity and COPD/ FM. Franssen, DE.O'Djnnell, GH Goossens, EE. Blaak, AM. Schols // Thorax.-2008.-Vol.63(12).-P. 1110-1117.
21. Giugliano F., Erectile dysfunction associates with endothelial dysfunction and raised proinflammatory cytokine levels in obese men/ F.Giugliano, K.Esposito, C.Di Palo et al. // J. Endocrinol. Invest.-2004.-Vol.27(7).-P. 665-669.
22. Knappe A. Induction of a novel cellular homolog of interleukin-10, AK155, by transformation of T lymphocytes with herpesvirus saimiri /A. Knappe, S. Hör, S. Wittmann, H. J. Fickenscher // J.Virol.- 2000.- Vol.74(8).-P.3881-3887.
23. Mancuso P. Obesity and lung inflammation / P.Mancuso // J.Appl.Physiol.-2010.-Vol.108.-P.722-728.
24. Nussbaumer-Ochsner Y. Systemic manifestation of COPD/ Y. Nussbaumer-Ochsner, K.F.Rabe//Chest.-2011.-Vol.139.-P.165-173.
25. Sheikh F. Cutting edge: IL-26 signals through a novel receptor complex composed of IL-20 receptor 1 and IL-10 receptor 2 / F. Sheikh, V.V.Baurin, A. Lewis-Antes, NK. Shah, S.V. Smirnov, S.Anantha, H.Dickensheets, L. Dumoutier, JC. Renaud, A.Zdanov, RP.Donnelly, SV.Kotenko // J.Immunol.- 2004.- Vol.172(4).-P.2006-2010.
26. Subramanian V. Obesity, inflammation, and macrophages / V. Subramanian, A.W. Jr. Ferrante // Nestle Nutr. Workshop Ser Pediatr Program.- 2009.-Vol.63.-P151-159.
27. Tkacova R. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: May Adipose Tissue Play a Role? Review of the Literature and Future Perspectives /R. Tkacova // Mediators Inflamm. 2010;2010:585989. Epub 2010 Apr 20.
28. You W. IL-26 promotes the proliferation and survival of human gastric cancer cells by regulating the balance of STAT1 and STAT3 activation/ W. You, Q. Tang, C. Zhang, J. Wu, C. Gu, Z. Wu, X .Li // PLoS One.- 2013.-Vol.8(5):e63588.

ENGLISH VERSION: THE ROLE OF SOME INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ON THE BACKGROUND OF OBESITY*.

Savchenko L. V., Kaidashev I.P.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Systemic inflammation is a common link in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and obesity. During inflammation all cellular elements are activated and secrete cytokines - factors chemotaxis of inflammatory cells or mediators of inflammation. Cytokines induce acute inflammatory response, may have immunopathological effects on cells and tissues, providing consistency, harmony and completeness of the immune response. Of particular interest is foreign and domestic researchers is to study the role of interleukin-26 (IL-26) in the development and maintenance of inflammation in the body in various diseases. IL-26 (AK-155), is a homodimer protein, which belongs to the family of cytokines IL-10. Expressed by T cells, mononuclear cells, natural killer (NK). Biological activity of IL-26 is poorly understood. However, there is evidence that despite the similarity of IL-10, IL-26 does not inhibit production of inflammatory cytokines such as TNF- α , and IL-1 in monocytes or macrophages. In response to invading infectious agent alveolar macrophages produce increased amounts of IL-26. It is believed that in the lung tissue it increases the pool of immune cells and stimulates neutrophils receptor apparatus, causing the latter to focus on bacterial invasion. All the above-mentioned shows that IL-26 is actively involved in the inflammatory process as proinflammatory cytokines. However, the lack of detailed information on the role of an important factor IL-26 in the development of broncho-pulmonary pathology on the background of obesity determines the need for further study of its direct functions.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, obesity, systemic inflammation, interleukin-26.

Environmental pollution, smoking, both active and passive, poor nutrition with the use of high calorie foods, sedentary lifestyle, urbanization and population aging lead to the development and growth of civilization diseases, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obesity. More recent prevalence among the population leads to a high probability of their combined flow, which is a serious public health problem.

Obesity, especially the abdominal form, negatively affects the course of COPD. The main pathogenic mechanisms responsible for the development of COPD and obesity distinguish systemic inflammation [8,10,14,17,20,24]. However, despite the above, many questions in the pathogenesis and treatment of these diseases are controversial and they require further research.

The accumulation of adipose tissue is associated with the development of chronic inflammation, which is characterized by obesity as a chronic systemic, low intensity, not associated with infection [28]. Adipose tissue produces adipocytokines (adipocyte hormone structurally similar to cytokines), cytokines, acute phase reagents, prostaglandins and other mediators that enhance local and systemic inflammatory reactions [14,18,23,27]. It should be noted that most of the pro-inflammatory factors are expressed by macrophages that infiltrate adipose tissue, which significantly increased during obesity [4,26].

At the same time ability of adipose tissue to produce adipocytokines with proinflammatory properties such as leptin and resistin increases and synthesis of inflammatory adipocytokines and adiponectin decreases [2,16,23]. On the whole in the serum of people with obesity occurs the rise in markers of inflammation, including CRP, IL-6, TNF- α , IL-8, IL-18 receptor antagonist IL-1, haptoglobin, protein amyloid A [21].

Inflammation of adipose tissue is associated with the development of hypoxia. Because of a significant number of lipid deposition in adipocytes, their hypertrophy occurs. The vessels may not be sufficient to provide trophic adipocytes and vascular insufficiency consequently leads to hypoxia and apoptosis of cells. Hypertrophic adipocytes induce the production of chemokines, which promote the involvement of macrophages and T cells from peripheral blood. These macrophages produce TNF- α , IL-6 and other cytokines that are influencing the differentiation of adipocytes, prevent preadipocytes maturation, thereby increasing the flow of lipids. As a result, increased fat mass and hypoxia, which leads to activation of transcription factor NF- κ B (nuclear factor-kappa B - nuclear factor kappa B) and HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1) in adipocytes, leading to chronic inflammation [4].

Despite the proven link obesity and systemic inflammation, the role of adipose tissue in the development of inflammation in patients with COPD is poorly understood.

However, there is evidence that the fat tissue may respond to proinflammatory mediators, originating in the lungs, producing systemic circulation through adipocytokines and other mediators of inflammation. In animal studies varied inhaled irritants (such as bacteria, ozone and various allergens) activate adipose tissue, causing a selection of leptin, IL-6 and other immune adipocytokines that can affect pneumonia [23].

In persons with COPD under the influence of risk factors, primarily tobacco, especially those with a genetic predisposition to the disease (hereditary α 1-antitrypsin deficiency) develops neutrophilic inflammation which is characterized by an increase in neutrophils, macrophages and T-lymphocytes in different parts of the lungs. Because of inflammation almost all the cellular elements of the respiratory system (alveolar macrophages, epithelial and dendritic cells) are activated and secrete cytokines - factors chemotaxis of inflammatory cells or media-

* To cite this English version: Savchenko L. V., Kaidashev I.P. The role of some inflammatory cytokines in the development of chronic obstructive pulmonary disease on the background of obesity // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2015. - Vol 19, № 3-4. - P. 10-12.

tors of inflammation. Cytokines induce an inflammatory reaction and acute response, providing immunopathological effects on cells and tissues [6], ensuring consistency, harmony and perfection of the immune response [7].

Inflammation in COPD is not limited broncho-pulmonary system, but goes beyond, extending to the systemic circulation. This is evidenced by increase in markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, proinflammatory cytokines IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) in peripheral blood [5]. It should be noted that even during clinical remission COPD is observed increasing levels of inflammatory markers, indicating a chronic inflammatory process [9].

In particular, foreign and domestic researchers are interested in the study of the role of interleukin-26 (IL-26) in the development and maintenance of inflammation in the body in various diseases.

For the first time Knappe with their colleagues described IL-26 as a new cDNA clone (sDNA) called the AK-155 [15,22,28].

IL-26 (AK-155), a protein homodimer, consists of 171 amino acid residue and has 25% identity and 47% similarity with homologous sequence IL-10 [12]. IL-26 belongs to a family of cytokines IL-10 [11,12,15,19,25], which includes IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26 [15, 22] and type III interferon (IFN γ), namely IL-28A, IL-28V, IL-29 [12]. The gene encoding the amino acid sequence of IL-26 is located on chromosome 12q15, between genes IFNG (IFN- γ) and IL-22 [11,12,15,19].

IL-26 is expressed by T cells, mononuclear cells, natural killer (NK), like macrophages synoviocytes in rheumatoid arthritis [12,15,28]. The mechanisms that regulate the transcription of IL-26 are not exactly known. However, recent studies have demonstrated that IL-26 co-expressed with IL-17 and IL-22 using Th17 cells. There is the probability that the gene expression of IL-26 is under the action of IL-23, because it induces differentiation of Th17 cells, exacerbating expression of IL-17 and IL-22 [15,28].

Thus, despite the fact that the first gene IL-26 has been identified as a result of increased expression in the transformed herpes viral T cells apes [19], to date, gene IL-26 expressed in Th17 cells after klonotypuvannya T-helper cells, due to antigen - specific stimulation [15].

For cytokine IL-10 is typical common genetic and protein structure, the use of heterodimer homologous cytokine receptor family class II on target cells. However, despite that some biological effects of cytokines are different [12].

IL-26, like other cytokines in cell transmits a signal via the receptor complex. The active receptor complex of IL-26 - a heterodimer composed of two chains, such as IL-26 receptor1 (IL-20R1) and IL-10 receptor2 (IL-10R2) [11,15,25]. IL-20R1 is functioning as a specific ligand-binding chain for IL-26 and IL-10R2 for the completion of the active receptor complex. IL-26 initially binds to IL-20R1, forming a dual complex: IL-26 + IL-20R1, thus causing conformational changes that facilitate staffing chain IL-10R2, for completion of the ternary complex [15]. Fully assembled receptor complex undergoes conformational changes induced activation of receptor-associated tyrosine kinases, followed by a transitional reduction and phosphorylation of transcription factors STAT3 and STAT1 to a lesser extent in cells [1,11,15,25]. Thereby increasing the secretion of IL-10, IL-8 and expression of CD54 on the cell surface [1].

IL-10R2 is widely expressed on the surface of various tissues, while IL-20R1 on a limited number of tissues, including the skin, intestine and lung tissue in small amounts expressed also in the main (cerebellum, medulla of the brain) and the spinal cord [15, 25].

That is why the ability to respond to IL-26 carried a greater extent due to IL-20R1. It is also necessary to note that interleukins, belonging to the family of cytokines IL-10 - IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 does not transmit signals through a combination of IL-20R1 and IL-10R2 proteins thereby demonstrating that this receptor combination is unique and specific to IL-26 [25].

Biological activity of IL-26 is poorly understood. However, there is evidence that despite the similarity of IL-10, IL-26 does not inhibit production of inflammatory cytokines such as TNF- α , and IL-1 in monocytes or macrophages. This is due to the lack of recent expression of IL-26 binding chain - IL-20R1. Further studies have shown that IL-26 actually increases the regulation of the expression of several inflammatory cytokines, such as IL-6 and IL-8 in keratocytes and intestinal epithelial cells [15].

In response to invading infectious agent alveolar macrophages produce increased amounts of IL-26. It is believed that in the lung tissue it increases the pool of immune cells and stimulates receptor apparatus neutrophils, causing the latter to focus on bacterial invasion [13].

All the above mentioned shows that IL-26 is actively involved in the inflammatory process as proinflammatory cytokines. However, the lack of detailed information on the role of an important factor IL-26 in the development of broncho-pulmonary pathology on the background of obesity determines the need for further study of its direct functions.

References

1. Belova O.V. Rol' zitokinov v immunologicheskoy funkzii kozhi /O.V.Belova, V.Ya.Arion, V.I.Sergienko//Immunopatologiya, alergologiya, infek-tologiya.-2008.-№1.-S.41-55.
2. Imanova N.I. Ozhirinnaya, yak faktor riziku rozvitku patologii respiratornogo traktu/ N.I.Imanova/Visnik problem biologii i medizini.-2013.-Vip.2(100).-S.16-22.
3. Kaydashev I.P. Izmenenie obraza zhizni kak chast' kompleksnoy terapii khronicheskogo sistemnogo vospaleniya pri meta-bolicheskom sindrome /I.P.Kaydashev//Mizhnarodniy endokrinologichniy zhurnal.-2012.-№2.-S.143-148.
4. Kaydashev I.P. Izmenenie obraza zhizni, narushenie energeticheskogo metabolizma i sistemnoe vospaleniye kak faktory razvitiya bolezney zivilizatsii /I.P.Kaydashev/Ukrains'kiy medichniy chasopis.-2013.-№5(97).-S.103-108.
5. Krachmalova O.O. Sistemne zapalennya yak faktor roz-vitku pozalegenevich uskladnen' ChOZL/ O.O. Krachmalova, L.S.Voeykova, I.V.Talayay// Ukrains'kiy terapevtichniy zhurnal. - 2011. - № 2. - S.79 - 83.
6. Nikitin E.V. Suchasni uyavleniya pro sistemu zitokiniv/E.V.Nikitin, T.V.Chaban, S.K.Servez'kiy/2007.-S.64-68.
7. Panasyukova O.R. Zitokini i tuberkul'oz (oglyad literaturi) /O.R. Panasyukova, L.P. Kadan.- [Elektronniy resurs].- Rezhim dostupu: [FTP archiv]. URL:ftp1.ifp.kiev.ua/original/2008/panasyukova2008.pdf
8. Stupniz'ka G. Ya. Chronichne obstruktyvne zachvoryuvannya legen': dvi storoni odniei medali/ G. Ya. Stupniz'ka, O. I. Fediv, O.V.Pritulyak, V.V. Yuchimchuk // Ukrains'kiy terapevtichniy zhurnal. - 2013. - № 4. - S.85 - 92.
9. Yachnik A. I. Chronichne obstruktyvne zachvoryuvannya legen' ta ishemichna chvorooba serzya: paraleli i perechresta-nya komorbidnosti/ A. I. Yachnik, A. S. Svinziz'kiy, S. V. Shuper//Ukrains'kiy pul'monologichniy zhurnal. - 2014.- № 4.- S.38-42.

10. Yashina L.A. Operezhaya ChOZL na shag: prognozirovaniye i preduprezhdeniye buduschich riskov zabolevaniya/L.A.Yashina//Zdorov'ya Ukraini.-2012.-Tematichniy nomer.-S.8-10.
11. Braum O. Interleukin-26, a highly cationic T-cell cytokine targeting epithelial cells / O. Braum, H. Pirzer, H. Fickenscher // Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.-2012.-Vol. 11(3).-P.221-229.
12. Braum O. The Cationic Cytokine IL-26 Differentially Modulates Virus Infection in culture / O. Braum, M. Klages, H. Fickenscher // PLoS One. -2013. - Vol.8(7).-e70281.
13. Che KF. Interleukin-26 in antibacterial host defense of human lungs. Effects on neutrophil mobilization / KF. Che, S. Tengvall, B. Levänen, E. Silverpil, ME. Smith, M. Awad, M. Vikström, L. Palmberg, I. Qvarfordt, M. Sköld, A. Lindén // Am J Respir Crit Care Med. -2014- Vol.190(9).-P.1022-1031.
14. Cheryl W. Obesity, inflammation, and lung injury (OILI): the good/ W. Cheryl // Mediators Inflamm. 2014; 2014: 978463.
15. Donnelly RP. Interleukin-26: an IL-10-related cytokine produced by Th17 cells / R.P. Donnelly, F. Sheikh, H. Dickensheets, R. Savan, HA Young, MR. Walter // Cytokine Growth Factor Rev. - 2010.-Vol.21(5).-P.393-401.
16. Dubey A. Leptin level correlates with obesity and health related quality of life in obstructive sleep apnea syndrome patients / A. Dubey, S. Kant, S. Tiwari, S. Agarwal, A. Mahdi // Indian J Tuberc. -2015.-Vol.62(2).-P.105-109.
17. Dukhabandhu N. Chronic obstructive pulmonary disease and the metabolic syndrome: consequences of a dual threat / N. Dukhabandhu, J. Anjali, V. P.Thomas, N. Thomas // Indian J. Endocrinol Metab.- 2014.- Vol.18(5).-P.608-616.
18. Fantuzzi G. Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases /G. Fantuzzi // Cytokine.-2013. - Vol.64(1).-P.1-10.
19. Fickenscher H. Interleukin-26/ H. Fickenscher, H.Pirzer // Int Immunopharmacol.- 2004.- Vol.4(5).-P.609-13.
20. Franssen FM. Obesity and the lung: 5 Obesity and COPD/ FM. Franssen, DE.O'Dinnell, GH Goossens, EE. Blaak, AM. Schols // Thorax.-2008.-Vol.63(12).-P. 1110-1117.
21. Giugliano F. Erectile dysfunction associates with endothelial dysfunction and raised proinflammatory cytokine levels in obese men/ F.Giugliano, K.Esposito, C.Di Palo et al. // J. Endocrinol. Invest.-2004.-Vol.27(7).-P. 665-669.
22. Knappe A. Induction of a novel cellular homolog of interleukin-10, AK155, by transformation of T lymphocytes with herpesvirus saimiri /A. Knappe, S. Hör, S. Wittmann, H. J. Fickenscher // J.Virol.- 2000.- Vol.74(8).-P.3881-3887.
23. Mancuso P. Obesity and lung inflammation / P.Mancuso // J.Appl.Physiol.-2010.-Vol.108.-P.722-728.
24. Nussbaumer-Ochsner Y. Systemic manifestation of COPD/ Y. Nussbaumer-Ochsner, K.F.Rabe//Chest.-2011.-Vol.139.-P.165-173.
25. Sheikh F. Cutting edge: IL-26 signals through a novel receptor complex composed of IL-20 receptor 1 and IL-10 receptor 2 / F. Sheikh, V.V.Baurin, A. Lewis-Antes, NK. Shah, S.V. Smirnov, S.Anantha, H.Dickensheets, L. Dumoutier, JC. Renaud, A.Zdanov, RP.Donnelly, SV.Kotenko // J.Immunol.- 2004.- Vol.172(4).-P.2006-2010.
26. Subramanian V. Obesity, inflammation, and macrophages / V. Subramanian, A.W. Jr. Ferrante // Nestle Nutr. Workshop Ser Pediatr Program.- 2009.-Vol.63.-P151-159.
27. Tkacova R. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: May Adipose Tissue Play a Role? Review of the Literature and Future Perspectives /R. Tkacova // Mediators Inflamm. 2010;2010:585989. Epub 2010 Apr 20.
28. You W. IL-26 promotes the proliferation and survival of human gastric cancer cells by regulating the balance of STAT1 and STAT3 activation/ W. You, Q. Tang, C. Zhang, J. Wu, C. Gu, Z. Wu, X .Li // PLoS One.- 2013.-Vol.8(5):e63588.

Матеріал надійшов до редакції 22.12.2015

© Бачурін Г. В.
УДК 616.65-002-035-0.8

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПРОСТАТИТ З ТОЧКИ ЗОРУ СУЧАСНИХ ВИМОГ*

Бачурін Г. В.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Обследовано 118 больных, которые поступили в урологическую клинику по поводу простатитов. Из них у 63 был острый простатит, а у 55 больных – хронический. Наряду с общеклиническими проведены бактериологические обследования с целью определения микрофлоры в моче. При этом выявилось, что бактериурия положительной была у 96 больных (81,3%), и почти поровну между моно инфекцией (50 человек) и микс-инфекцией (46 человек). Кроме этого у 18 больных приведено исследование простатического сока. Выяснилось что основным источником инфекции была кишечная палочка, как моноинфекция - 20 человек (20,7%) и в составе микс-инфекции – в 25 случаях (26,1%). Второй причиной простатита были стафилококки эпидермальные и гемолитические, всего у 31 больного. Четко определены возможности воздействия препаратов на микрофлору. При этом преобладают ванкомицин, лизезалид, и антибиотики цефалоспоринового ряда. Для достижения стойкого успеха предлагается целый ряд фитосборов для включения их в комплексное лечение простатитов.

Ключевые слова: комплексное лечение, простатит, антибиотики, фитосборы.

Вступ.

Гострі та особливо хронічні запалення передміхурової залози (простатит) найчастіше зустрічаються в основному у осіб молодого віку. У осіб похилого віку та у ді-

тей ця хвороба зустрічається рідше. Особливістю являється те, що ця патологія викликає цілий ряд змін з боку сечової та особливо статевих систем. Слід зазначити, що простатит може призвести до появи порушень з боку емоційного стану, зниженню працездатності, ураженню

* Цитування при атестації кадрів: Бачурін Г. В. Комплексне лікування хворих на простатит з точки зору сучасних вимог // Проблеми екології і медицини. – 2015. – Т. 19, № 3-4. – С. 12–17.

сексуальної сфери, еректильної функції, навіть до безпліддя [1,2,4,11]. А це все веде до виникнення цілого ряду проблем особливо у соціальній сфері то що. Спроби боротися з цим недугом почалися з того моменту, коли було вперше його діагностовано. Застосування різних препаратів таких як загальнозмцнюючих, імуностимулюючих, антизапальних дає короточасний ефект. Хворі знову і знову повертаються до урологів за медичною допомогою.

На сьогоднішній пошуки різних антибіотиків, масажу простати, застосування фізіотерапевтичних процедур, також не призводять до бажаного результату. В зв'язку з цим автори все частіше почали застосовувати препарати рослинного походження в комплексній терапії простатитів [3,7,8,10]. Отримані результати дають основу для сподівання про більш успішне лікування у щонайближчому майбутньому. Застосування рослинних препаратів, а особливо при поєднанні декількох рослин (фітозбори) сприяють більш ефективному лікуванню простатитів. Зараз спостерігається велика кількість фітозборів, котрі застосовуються в урологічній практиці і зокрема при лікуванні як гострого так і хронічного простатитів. Справа в тім, що із рослин можна комбінувати фітозбори підбираючи їх індивідуально для кожного хворого окремо [5,6,9].

Мета нашого повідомлення – покращити ефект лікування хворих на простатити. Ознайомити урологів з можливістю застосування фітотерапії в комбінації з антибіотикотерапією.

Матеріал та методи дослідження.

Під наглядом було 118 чоловік. Вік їх коливався від 22 до 45 років. З гострим простатитом госпіталізовано 63 чоловіка, з хронічним простатитом - 55 чоловік. З метою визначити стан здоров'я були застосовані клініко-лабораторні обстеження (загальний аналіз крові, сечі, біохімічні аналізи крові з визначенням рівнів креатиніну, білірубину, електролітів то що). Окрім того за обов'язкове ми вважали провести УЗД сечостатевої системи, і зробити аналізи сечі для виявлення інфекції, та її чутливості до конкретного виду антибіотиків. Посіви сечі проводили за відповідних вимог дотримання стерильності, відбору середньої частки сечової струї.

Результати та їх обговорення

Всього зроблено посівів у всіх 118 чоловіків, а у 18 окремо додатково зроблено посіви простатичного соку. При цьому установлено, що різного роду інфекція в сечі була виявлена у 96 чоловіків (82,1%). «Стерильною» сеча була у 22 чоловіків. Слід зазначити, що у 40 (41,6%) випадках спостерігалася мікст-інфекція з двома, або навіть трьома компонентами (табл.1). Особливістю було те, що чим більш короткий строк від початку хвороби, тим частіше спостерігалася мікст-інфекція, але більша була і кількість антибіотиків до котрих визначалася чутливість інфекції.

Таблиця 1
Кількісна характеристика мікрофлори хворих на простатит

Моно інфекції		Мікст-інфекції	
Enterococcus faecalis	15	Enterococcus faecalis Streptococcus pneumoniae	5
Ent. durans	1	Enterobacter faecalis Kl. pneumoniae	1
Staphylococcus epidermidis	9	Staphylococcus epidermidis Streptococcus pneumoniae	4
Escherichia coli	5	Streptococcus pyogenes Str. mitis	1
Staphylococcus haemolyticus	7	Staphylococcus epidermidis Cor. cistitis	1
Streptococcus pneumoniae	4	Enterobacter aerogenosae Enterococcus faecalis	1
Ps. aerogenosae	1	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus pneumoniae	4
Streptococcus pyogenes	1	Enterococcus faecalis Ps. aerogenosae	1
St. saprophyticus	1	Enterococcus faecalis Staphylococcus haemolyticus	4
Str. agalactios	2	Streptococcus pyogenes Enterococcus faecalis	3
P. mirabilis	1	Escherichia coli Streptococcus epidermidis	1
Enterobacter agglomerans	1	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus pyogenes	2
St. aureus	4	Escherichia coli Enterococcus faecalis	1
Kl. pneumoniae	3	Enterococcus faecalis Streptococcus epidermidis	10
Str. agalactiae	1	Enterococcus faecalis Cor. amylolacum	1
Всього	56	Всього	40

Серед 63 чоловіків з гострим простатитом інфекція була виявлена у 41 випадках (65,1%). Серед них з моно інфекцією було 30 чоловік (73,2%), та з мікст-інфекцією було 11 чоловік (26,8%). При цьому серед моно інфекції переважала кишкова паличка у 6 осіб

(20%), та гемолітичний стафілокок – 6 чоловік (20%). В той же час при наявності мікст-інфекції до їх складу також переважно входили кишкова паличка та гемолітичний стафілокок (9 із 11 осіб). Інша інфекція спостерігалась у поодиноких випадках (табл 2).

Таблиця 2
Характеристика бактеріурії у хворих на гострий простатит і її чутливість до антибіотиків

Назва антибіотиків	<i>Enterococcus faecalis</i> Streptococcus pneumoniae	<i>Enterobacter faecalis</i> Kl. pneumoniae	<i>Enterococcus faecalis</i> P. mirabilis, Kl. oxyloca	<i>S. aureus</i> Staphylococcus haemolyticus Enterococcus faecalis	Cor. неопределенной группы	<i>Enterobacter aerogenosae</i> Enterococcus faecalis	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus pneumoniae	<i>Enterococcus faecalis</i> Staphylococcus haemolyticus	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus pyogenes	<i>Enterococcus faecalis</i> Streptococcus epidermidis	<i>Enterococcus faecalis</i> Cor. amycolacum	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus epidermidis
Ванкоміцин		1		2				1		2	1	
Лінезолід			1	2		1		1		2		
Фурагін	1	1	2			1		1		3	1	
Моксифлоксацин												
Гентаміцин		1	1				1					
Амікацин						1						
Тігециклін						1						
Лінкоміцин	1			2			1	1	2	3	1	1
Гатіфлоксацин												
Азітроміцин	1						1	1	1	1		1
Ціпрофлоксацин	1		1		1	1	1			2		1
Кларітроміцин					1				1	3		1
Доксіциклін						1	1			1	1	
Сультбакмакс		1										
Ріфампіцин				2				1	1			1
Кліндаміцин					1		1	1	1	1		1
Оксацилін				2			1		1			
Офлоксацин	1	1	1							2		
Цефтріаксон	1	1					1					
Левоміцетин		1	1	1		1	1					
Левовфлак			1									
Левовфлоксацин				1						2		
Іміпінем		1		1						1		
Доріпенем												1
Цифізім		1										
Амоксиклав				1								
Тобраміцин				1								
Цефазолін									1			
Всього	6	9	8	15	3	7	9	7	8	23	4	7

Слід зазначити, що відповідний вплив антибіотиків був таким: ванкоміцин, лінезолід, фурагін були ефективними у п'яти випадках кожний при наявності кишкової палички як моно інфекції, а левоміцетин і левофлоксацин відповідно тільки у трьох випадках кожний. При наявності мікст-інфекції з участю кишкової палички більш пріоритетними антибіотиками були визначені фурагін (10 випадків), лінезолід (7 випадків), ванкоміцин (7 випадків), ціпрофлоксацин (8 випадків), кліндаміцин (6 випадків), а такий препарат як іміпінем був корисним у 6 випадках при моно інфекції і тільки у 3 випадках при мікст-інфекції. Якщо до складу мікст-інфекції входили *Staphylococcus haemolyticus*, то з більшим ефектом застосовували лінкоміцин (12 випадків), ціпрофлоксацин (8 випадків), левоміцетин (5 випадків).

У хворих на хронічний простатит інфекція висіяна у 44 випадках (80%). При чому моно інфекція виявлена у 30 осіб (68,2%), у вигляді мікст-інфекції – у 14 осіб (31,8%). Кишкова паличка як моно інфекція виявлена у 12 осіб (27,2%), поруч з кишковою паличкою спостерігалася *Staphylococcus epidermidis* і

haemolyticus у 11 чоловік (25%). Але слід зазначити, що у 8 осіб у складі мікст-інфекції теж входили кишкова паличка та стафілококи. Таким чином, основними причинами простатиту була грампозитивна інфекція. Інші види інфекції були поодинокі.

Слід зазначити, що при наявності моно інфекції найбільш ефективними були ванкоміцин, лінезолід, фурагін по 8 чоловік кожного, а лінкоміцин та левофлоксацин відповідно по 7 чоловік. Ціпрофлоксацин та доксіциклін були ефективними відповідно у 4 та 3 осіб. Серед хворих з *Staphylococcus epidermidis* в поєднанні з *haemolyticus* найбільш ефективними були лінкоміцин, кліндаміцин, іміпінем та ціпрофлоксацин, офлоксацин (усього 20 випадків). Серед хворих з мікст-інфекцією вказані препарати значно менше ефективні. Так, тільки ванкоміцин ефективний у 13 випадках, лінкоміцин у 9, лінезолід ефективний у 7 випадках, фурагін у 7 випадках. Такі препарати як цефтріаксон, тобраміцин, амоксиклав ефективні у поодиноких випадках (табл.3).

Таблиця 3
Характеристика бактеріурії у хворих на хронічний простатит і її чутливість до антибіотиків

Назва антибіотиків	Enterococcus faecalis Streptococcus pneumoniae	Enterococcus faecalis Streptococcus pyogenes Streptococcus epidermidis Cor. Pylorum	Streptococcus pyogenes Str. mitis	Staphylococcus epidermidis Cor. cutitidis	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus pneumoniae	Enterococcus faecalis Staphylococcus haemolyticus	Streptococcus pyogenes Enterococcus faecalis	Escherichia coli Enterococcus faecalis	Enterococcus faecalis Streptococcus epidermidis	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus epidermidis
Ванкоміцин	1	1		1	1	1	1	1	5	1
Лінезолід	1						1	1	3	1
Фурагін	1	1					1	2	2	
Лінкоміцин	1	1	1	1	1	1			1	2
Гатіфлоксацин	1		1						1	2
Азітроміцин	1		1		1	1				1
Ціпрофлоксацин		1			1	2			1	
Кларітроміцин	1		1						1	1
Доксіциклін		1				1	1	2	2	
Цефоперазон								1		
Ріфампіцин				1					1	2
Міропінем					1					
Кліндаміцин				2					1	2
Оксацилін				2		1			1	1
Офлоксацин		1	1		1				1	
Цефтріаксон	1		1		1			1	1	
Левоміцетін		1				1		1	2	
Левовфлакс										
Левовфлоксацин	1	1				1	1		4	
Іміпінем									1	
Цефепім								1		
Цефтазідім				1						
Цефтріаксон			1							
Тобраміцин				1						
Амоксиклав				2					1	2
Всього	9	9	7	11	7	9	5	10	29	15

Одержавши такий результат по інфекції було вирішено перевірити наявність інфекції у простатичному соку та порівняти з інфекцією отриманої в сечі.

Серед 96 хворих, у 18 чоловік (18,7%) було простежено стан інфікованості простатичного соку. При цьому виявилися декотрі особливості. Перша полягала у тому, що серед моно інфекції була зафіксована майже тільки кишкова паличка – 4 чоловіки і в одному випадку були визначені *Enterobacter agglomerans*. Друга особливість полягала у тому, що у 11 чоловік була виявлена мікст-інфекція до складу котрих у 8 осіб входила і кишкова паличка.

Мікст-інфекція складалася із 3 або 4 мікробів (в основному із стафілококів та стрептококів) але тільки в одному випадку кишкова паличка була у поєднанні з гемолітичним стафілококом. Порівнюючи з результа-

тами аналізів сечі маємо розходження так як у сечі стафілокок гемолітичний поєднується з кишковою паличкою більш ніж у 32%. Слід зазначити, що серед 5 осіб з моно інфекцією (кишковою паличкою) відчутно впливали на останню фурагін у 3 осіб, цефтріаксон (2). В останніх випадках антибіотики були ефективними у поодиноких моментах і тільки левоміцетин був корисним двічі. Зате у хворих з мікст-інфекцією спостерігається значно інша клінічна картина. Кількість препаратів, котрі досить ефективно використовували значно збільшувалася. Так серед 13 хворих з мікст-інфекцією досить успішно використовували цефтріаксон (9 чоловік), азітроміцин (6), ванкоміцин (6), лінезолід (6), кларітроміцин (6), офлоксацин (5) то що. Однак слід зазначити, що такий «старий» препарат як левоміцетин був ефективним у 5 випадках (табл. 4).

Таблиця 4
Мікст-інфекція у соку простати та її чутливість до антибіотиків

Назва антибіотиків	Enterococcus faecalis Streptococcus pneumoniae	Enterococcus faecalis Streptococcus epidermidis H. parainfluenzae	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus pyogenes Enterococcus faecalis	Streptococcus pneumoniae Staphylococcus haemolyticus Ec. Gergoviae	Str. mitis Streptococcus epidermidis Enterococcus faecalis Cor. minutissimus	Streptococcus pneumoniae Enterococcus faecalis St. aureus	Streptococcus pyogenes Streptococcus epidermidis	Streptococcus pyogenes Enterococcus faecalis	Escherichia coli Streptococcus epidermidis	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus pyogenes	Enterococcus faecalis Streptococcus epidermidis
Ванкоміцин	1				1	1		1		1	1
Лінезолід	1	1			1			1		1	1
Фурагін	1							1	1		1
Гентаміцин				1					1		1
Лінкоміцин				1	1	1	1			1	
Гатіфлосаксин						1	1	1		1	
Азітроміцин	1	1	1				2			1	
Ціпрофлосаксин	1	1			1		1				1
Кларітроміцин	1		1			1	1	1		1	
Доксіциклін		1	2								
Сульбактам									1		
Ріфампіцин					1	1			1	1	
Міропінем				1				1		1	
Кліндаміцин		2									
Оксацилін					1		1				
Офлоксацин	1					1	1			1	1
Цефтріаксон	1		1	1	1	1	1	1	1	1	
Левоміцетин	1		1	1	1				1		
Левовлак		1									
Левовфлоксацин	1				1						1
Іміпінем						1			2		1
Доріпенем									1		
Цефазолін			1	1				1			
Цефоперазон			1								
Амоксиклав		1			1						
Всього	10	8	8	6	10	8	9	8	9	10	8

Постійні пошуки у проблемі лікування простатиту призвели до того, що лікарі почали не без успіху застосовувати природні компоненти рослинного походження. Постійне спостереження привело до висновку, що не окремі рослинні компоненти, а їх збори більш ефективні. На сьогодні в світі вже існують тисячі таких фітозборів, котрі застосовуються в урології зокрема при лікуванні простатитів.

Застосовуючи в основному при амбулаторному лікуванні хворих на простатит ми підібрали на наш погляд найбільш корисні фітозбори:

Збір: Трава звіробою звичайного 35,0

Трава чистотілу великого 15,0

Квітки ромашки аптечної 35,0

Квітки липи серцелистої 15,0

2 столових ложки суміші залити 0,5 л окропу в термосі, настояти 1 годину, процідити. Вживати теплим по 0,5 склянки вранці і ввечері після їжі (при гострому простатиті).

Збір: Листя шавлії лікарської 20,0

Трава звіробою звичайного 20,0

Трава хвоща польового 20,0

Коріння петрушки посівної 20,0

Лущиння квасолі звичайної 20,0

1 столову ложку збору залити склянкою холодної води, настояти 6 годин, прокип'ятити 5-7 хвилин, процідити, вживати по 1 склянці на день.

Збір: Листя берези висячої 10,0

Листя брусниці 10,0

Трава хвоща польового 10,0

Корінь валеріани лікарської 10,0

Корінь селери пахучої 10,0

2 столові ложки суміші залити 300 мл окропу, прокип'ятити на водяній бані 10 хв., процідити. Вживати в теплому вигляді по ¼ -1/2 склянки 3 рази на день за 1 годину до прийому їжі.

Збір: Листки мати-й-мачухи 15,0

Листки подорожника великого 35,0

Квітки ромашки лікарської 35,0

Трава чистотілу великого 15,0

Квітки липи серцелистої 15,0

2 столові ложки суміші залити 0,5 л окропу в термосі, настояти 1 годину, процідити. Вживати теплим по 0,5 склянки уранці та увечері після їжі.

У багатьох хворих простатит супроводжується запаленням уретри, при цьому необхідно застосовувати траву фіалки триколірної 15,0. Її залити в термосі 200 мл окропу, настояти 6 годин. Вживати по 1 столовій ложці 3 рази на день після їжі.

Збір: Трава спорішу звичайного 50,0

Трава хвоща польового 25,0

1 столову ложку збору залити склянкою холодної води, настояти 6 годин, прокип'ятити 5-7 хв, процідити. Вживати по 1 склянці на день.

На наш погляд введення фітозбору у вигляді мікроклізми більш ефективне. Клінічні прояви покращуються при гострому простатиті вже через 2-3 доби від початку лікування. Провівши аналіз відповідної літератури ми прийшли до висновку, що застосування мікроклізми у такому складі: одна чайна ложка сухої ро-

машки та одна чайна ложка чистотілу заливають 200-250 мл окропом. Розчин настояти та охолодити до 40°C та за допомогою резинової «груші» вводиться у порожнину прямої кишки. Чоловік має право сидіти, стояти, ходити, але не лежати. За 1 годину, а то і більше (в залежності від реакції слизової оболонки кишки) кишка випорожнюється і після цього можна застосовувати ректальні свічки. Таку мікроклізму можливо робити одну-дві на добу. Свічки краще ставити не менше 2-3 разів на добу (з метилурацилом, прополісом, анестезином то що).

Піднята проблема далека від завершення. Треба продовжувати досліджувати та аналізувати клінічний матеріал.

Висновки

1. Гострий простатит супроводжується як досить великою кількістю інфекції, але і багатьма антибіотиками до котрих вона чутлива.
2. При хронічному простатиті визначається досить велика кількість мікст-інфекції але кількість антибіотиків до котрих вона чутлива незначна.
3. Поміж інфекцією соку та сечі мають місце досить значні розбіжності в тім, що у простатичного соку переважає мікст-інфекція.
4. До комплексного лікування хворих на простатит доцільно включати фітозбори з дотриманням необхідних правил. Так фітозбори слід змінювати не рідше 3-4 тижнів від початку застосування кожного.

Література

1. Бреусов А. А., Кульчавеня Е. В. Влияние комбинированной фитотерапии на сексуальную функцию больных хроническим абактериальным простатитом / А. А. Бреусов, Е. В. Кульчавеня // Урология. - 2014. - №6. - С. 24-26.
2. Горпиченко И. И., Гурженко Ю. Н. Современный комплексный подход в лечении мужчин с эректильной дисфункцией / И. И. Горпиченко, Ю. Н. Гурженко // Здоровье мужчины. - 2015. - №2 (53). - С. 18-22.
3. Горпиченко И. И., Литвинцев Е. А. Сучасні підходи та шляхи оптимізації лікування хворих на хронічний простатит / И. И. Горпиченко, Е. А. Литвинцев // Здоровье мужчины. - 2007. - №3 (22). - С. 48-56.
4. Гурженко Ю. Н. Возможности влияния тамсулозина на рецидивы в осіб з хронічним простатитом / Ю. Н. Гурженко // Здоровье мужчины. - 2015. - №2 (53). - С. 87-90.
5. Кузнецов В. Ф., Давидов М. Н., Соколов А. П., Кузнецов С. В. Повышение эффективности и безопасности антибактериальной терапии хронического инфекционного простатита при применении БАД рекецен – РД / В. Ф. Кузнецов, М. Н. Давидов, А. П. Соколов, С. В. Кузнецов // Урология. - 2015. - №1. - С. 83-89.
6. Куцарь И. П., Сахибязарова В. М., Швеце В. Д., Криловская В. А. Нестандартное нетрадиционное лечение хронического простатита / И. П. Куцарь, В. М. Сахибязарова, В. Д. Швеце, В. А. Криловская // Здоровье мужчины. - 2008. - №2 (25). - С. 56-59.
7. Литвинцев Е. А. Застосування препарату Канефрон Н у лікуванні хворих на хронічний простатит / Е. А. Литвинцев // Здоровье мужчины. - 2007. - №3 (22). - С. 96-98.
8. Мазо Е. Б., Стеценский А. Б. Новое в фитотерапии хронического простатита / Е. Б. Мазо, А. Б. Стеценский // Здоровье мужчины. - 2004. - №3 (10). - С. 95.
9. Неймарк А. И., Неймарк Б. А., Ноздрачев Н. А. Возможности использования комплексных препаратов в лечении больных хроническим абактериальным простатитом / А. И. Неймарк, Б. А. Неймарк, Н. А. Ноздрачев // Урология. - 2014. - №6. - С. 33-37.
10. Пепенин В. Р., Пепенин С. В., Фельдман О. В. Свечи Диклоберл в терапии хронического простатита / В. Р. Пепенин, С. В. Пепенин, О. В. Фельдман // Здоровье мужчины. - 2004. - №3 (10). - С. 57-60.
11. Попов С. В., Мазо Е. Б. Этиотропная терапия хронического бактериального простатита / С. В. Попов, Е. Б. Мазо // Урология. - 2008. - №3. - С. 36-41.

ENGLISH VERSION: COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH PROSTATITIS FROM THE VIEWPOINT OF MODERN REQUIREMENTS*

H.V. Bachurin

Zaporizhia State Medical University, Zaporizhia

118 patients with prostatitis were examined in our urological clinic. 63 of them had acute prostatitis, and 55 patients – chronic prostatitis. In addition to common clinical examinations, bacteriological investigations were conducted to determine microorganisms in urine. Bacteriuria was revealed in 96 patients (81.3%), almost equally between the mono-infection (50 patients) and mixed infection (46 patients). Besides, prostatic fluid was examined in 18 patients. It was revealed that Escherichia coli was the main source of infection, and as mono-infection it was found in 20 patients (20.7%), and in the composition of mixed infections – in 25 cases (26.1%). The second causes of prostatitis were Staphylococcus epidermidis and hemolyticus in 31 patients. The opportunities of drug influence on microorganisms were clearly defined. The most effective antibiotics are vancomycin, linezolid and cephalosporin. In order to achieve the lasting success, we offer a wide range of herbal medicines to include them in comprehensive treatment of prostatitis.

Key words: comprehensive treatment, prostatitis, antibiotics, phytotherapy.

Introduction

Acute and especially chronic inflammation of prostatic gland (prostatitis) often occur mostly in young people. In the elderly people and in children, the disease is less common. The peculiarity is that this condition causes a variety of changes in the urinary and especially genital

system. It should be noted that prostatitis can lead to the disorders of emotional state, decrease in performance efficiency, impaired sexuality, erectile function, and even infertility [1,2,4,11]. All the above leads to a number of problems, especially in the social sphere. Attempts to overcome this disease began from the moment when it was first diagnosed. The use of various drugs such as

* To cite this English version: H.V. Bachurin. Comprehensive treatment of patients with prostatitis from the viewpoint of modern requirements // Problemy ekologiyi ta medytsyny. - 2015. - Vol 19, № 3-4. - P. 17-22.

systemic, immunostimulatory and antiinflammatory medications provides a short-term effect. Patients keep returning to urologists for medical help.

At present the search for different antibiotics, prostate massage, physiotherapy application also do not lead to the desired result. In this regard, authors have begun to use herbal medicines in the treatment of prostatitis [3,7,8,10]. The results provide a basis for hope of a successful treatment in the nearest future. The use of herbal medicines, especially in combination of several plants (phytomixture of herbs) contributes to more effective treatment of prostatitis. Currently there is a wide variety of phytomixtures which are used in urological practice and particularly in the treatment of both acute and chronic prostatitis. The fact is that plants can be combined into phytomixtures selected for each patient individually [5,6,9].

The aim of our research is to improve the effect of treatment of prostatitis; to familiarize urologists with the possibility of using herbal medicines in combination with antibiotic therapy.

Material and methods

118 patients were monitored. The age of patients ranged from 22 to 45 years. 63 patients were hospitalized with acute prostatitis, and 55 patients – with chronic

prostatitis. In order to determine the health status, clinical and laboratory tests were applied (complete blood count, urinalysis, blood chemistry with determining the levels of creatinine, bilirubin, electrolytes, etc.). In addition, we considered mandatory to conduct ultrasound of the genitourinary system, and make urine tests to detect infection, and its sensitivity to specific type of antibiotic. Urine culture analysis was performed in compliance with the relevant requirements of sterility, collecting the mid-portion of urine.

Results of the research

Urine culture analysis was performed in all 118 men and in 18 patients the analysis of prostatic fluid was additionally performed. In this respect, various kinds of urinary infection were found in 96 men (82.1%). "Sterile" urine was in 22 men. It should be noted that in 40 (41.6%) cases, there was a mixed infection with two or even three components (Table 1). The peculiarity consisted in the fact that the shorter the period of disease's onset was, the oftener there was a mixed infection, but there were also more antibiotics to which the sensitivity of infection was determined.

Table 1
Quantitative characteristics of microflora in patients with prostatitis

Mono-infections		Mixed infections	
Enterococcus faecalis	15	Enterococcus faecalis Streptococcus pneumoniae	5
Ent. durans	1	Enterobacter faecalis Kl. pneumoniae	1
Staphylococcus epidermidis	9	Staphylococcus epidermidis Streptococcus pneumoniae	4
Escherichia coli	5	Streptococcus pyogenes Str. mitis	1
Staphylococcus haemolyticus	7	Staphylococcus epidermidis Cor. cystitidis	1
Streptococcus pneumoniae	4	Enterobacter aerogenosae Enterococcus faecalis	1
Ps. aerogenosae	1	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus pneumoniae	4
Streptococcus pyogenes	1	Enterococcus faecalis Ps. aerogenosae	1
St. saprophyticus	1	Enterococcus faecalis Staphylococcus haemolyticus	4
Str. agalactios	2	Streptococcus pyogenes Enterococcus faecalis	3
P. mirabilis	1	Escherichia coli Streptococcus epidermidia	1
Enterobacter agglomerans	1	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus pyogenes	2
St. aureus	4	Escherichia coli Enterococcus faecalis	1
Kl. pneumoniae	3	Enterococcus faecalis Streptococcus epidermidia	10
Str. agalactiae	1	Enterococcus faecalis Cor. amylolacum	1
Total	56	Total	40

Among 63 men with acute prostatitis, infection was found in 41 cases (65.1%). Among them, mono infection was found in 30 patients (73.2%), and mixed infection – in 11 patients (26.8%). In mono infection, E. coli was prevalent in 6 patients (20%), and hemolytic staphylo-

coccus – in 6 patients (20%). At the same time, in the presence of mixed infections, they also included E. coli and hemolytic staphylococcus (9 out of 11 patients). Another infection was observed in isolated cases (Table 2).

Table 2
Characteristics of bacteriuria in patients with acute prostatitis and its sensitivity to antibiotics

Name of antibiotics	Enterococcus faecalis Streptococcus pneumoniae	Enterobacter faecalis Kl. pneumoniae	Enterococcus faecalis P. mirabilis, Kl. oxyloca	S. aureus Staphylococcus haemolyticus Enterococcus faecalis	Сог. неопределенной группы	Enterobacter aerogenosae Enterococcus faecalis	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus pneumoniae	Enterococcus faecalis Staphylococcus haemolyticus	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus pyogenes	Enterococcus faecalis Streptococcus epidermidis	Enterococcus faecalis Cor. amycolacum	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus epidermidis
Vancomycin		1		2				1		2	1	
Linezolid			1	2		1		1		2		
Furagin	1	1	2			1		1		3	1	
Moxifloxacin												
Gentamicin		1	1				1					
Amikacin						1						
Tigecycline						1						
Lincomycin	1			2			1	1	2	3	1	1
Gatifloxacin												
Azithromycin	1						1	1	1	1		1
Ciprofloxacin	1		1		1	1	1			2		1
Clarithromycin					1				1	3		1
Doxycycline						1	1			1	1	
Sulbactam		1										
Rifampicin				2				1	1			1
Clindamycin					1		1	1	1	1		1
Oxacillin				2			1		1			
Ofloxacin	1	1	1							2		
Ceftriaxone	1	1					1					
Levomycetin		1	1	1		1	1					
Levofloxacin			1									
Imipenem		1		1						2		
Doripenem										1		
Cefixime		1										
Amoksislav				1								
Tobramycin				1								
Cefazolin									1			
Total	6	9	8	15	3	7	9	7	8	23	4	7

It should be noted that the influence of antibiotics was as follows: vancomycin, linezolid, furagin were effective in every five cases in the presence of E. coli as a mono infection, while chloramphenicol and levofloxacin were effective only in three cases respectively. In the presence of mixed infection involving E. coli, prioritized antibiotics were furagin (10 cases), linezolid (7 cases), vancomycin (7 cases), ciprofloxacin (8 cases), clindamycin (6 cases), while imipenem was useful in 6 cases by mono infection and only in 3 cases by mixed infection. If the mixed infection contained *Staphylococcus haemolyticus*, better effect was demonstrated by lincomycin (12 cases), ciprofloxacin (8 cases), chloramphenicol (5 cases).

In patients with chronic prostatitis, infection was screened in 44 cases (80%). Moreover, mono infection was diagnosed in 30 individuals (68.2%), in the form of mixed infections – in 14 patients (31.8%). E. coli as mono infection was diagnosed in 12 individuals (27.2%), along with E. coli *Staphylococcus epidermidis* and *haemolyti-*

cus it was observed in 11 patients (25%). However, it should be noted that in 8 patients mixed infection also included E.coli and *Staphylococcus*. Thus, the main cause of prostatitis was Gram-positive infection. Other infections were rare.

It should be noted that in the presence of mono infection, vancomycin, linezolid, furagin each in 8 patients were the most effective; lincomycin and levofloxacin in 7 patients, respectively. Ciprofloxacin and doxycycline were effective in 4 and 3 patients, respectively. Among patients with *Staphylococcus epidermidis* in combination with *haemolyticus*, lincomycin, clindamycin, imipenem, ciprofloxacin, ofloxacin were the most effective (20 cases in total). Among patients with mixed infection, these drugs were much less effective. Thus, only vancomycin was effective – in 13 cases, lincomycin – in 9 cases, linezolid – in 7 cases, furagin – in 7 cases. Such drugs as ceftriaxone, tobramycin, amoksislav were effective in isolated cases (Table 3).

Table 3
Characteristics of bacteriuria in patients with chronic prostatitis and its sensitivity to antibiotics

Name of antibiotics	Enterococcus faecalis Streptococcus pneumoniae	Enterococcus faecalis Streptococcus pyogenes Streptococcus epidermidis Cor. Pylorum	Streptococcus pyogenes Str. mitis	Staphylococcus epidermidis Cor. cistitis	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus pneumoniae	Enterococcus faecalis Staphylococcus haemolyticus	Streptococcus pyogenes Enterococcus faecalis	Escherichia coli Enterococcus faecalis	Enterococcus faecalis Streptococcus epidermidis	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus epidermidis
Vancomycin	1	1		1	1	1	1	1	5	1
Linezolid	1						1	1	3	1
Furagin	1	1					1	2	2	
Lincomycin	1	1	1	1	1	1			1	2
Gatifloxacin	1		1						1	2
Azithromycin	1		1		1	1				1
Ciprofloxacin		1			1	2			1	
Clarithromycin	1		1						1	1
Doxycycline		1				1	1	2	2	
Cefoperazone								1		
Rifampicin				1					1	2
Meropenem					1					
Clindamycin				2					1	2
Oxacillin				2		1			1	1
Ofloxacin		1	1		1				1	
Ceftriaxone	1		1		1			1	1	
Levomycetin		1				1		1	2	
Levofloxacin	1	1				1	1		4	
Imipinem									1	
Cefepime								1		
Ceftazidime				1						
Ceftriaxone			1							
Tobramycin				1						
Amoxiclav				2					1	2
Total	9	9	7	11	7	9	5	10	29	15

Having received such a result as to infection, it was decided to check for infection in the prostatic fluid and compare it with the infection screened in the urine.

Among 96 patients, in 18 men (18.7%) the infection status of prostatic fluid was detected. In addition, several features were detected. The first one was that in mono infection, *Escherichia coli* was screened almost exclusively (in 4 men) and in one case *Enterobacter agglomerans* was identified. The second feature was the fact that in 11 patients mixed infection was found and among them in 8 patients it included *E. coli*.

Mixed infection consisted of 3 or 4 bacteria (mainly streptococci and staphylococci) but only in one case, *E. coli* was combined with hemolytic staphylococcus. Comparing the results with urine tests, one can observe dif-

ferences, since hemolytic streptococcus in combined in urine with *E. coli* in more than 32%. It should be noted that among 5 patients with mono infection (*E. coli*) the latter was significantly influenced by furagin in 3 patients, and by ceftriaxone (2). In the latter cases, antibiotics were effective in single moments and chloramphenicol was useful only twice. However, in patients with mixed infection, a significantly different clinical picture was observed. The number of effectively used drugs was considerably increased. Thus, among 13 patients with mixed infection, ceftriaxone was successfully used (9 patients), azithromycin (6), vancomycin (6), linezolid (6), clarithromycin (6), ofloxacin (5), etc. It should be noted, however, that such an "outdated" drug as chloramphenicol was effective in 5 cases (Table 4).

Table 4
Mixed infection in the prostatic fluid and its sensitivity to antibiotics

Name of antibiotics	Enterococcus faecalis Streptococcus pneumoniae	Enterococcus faecalis Streptococcus epidermidis H. parainfluenzae	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus pyogenes Enterococcus faecalis	Streptococcus pneumoniae Staphylococcus haemolyticus Ec. Gergoviae	Str. mitis Streptococcus epidermidis Enterococcus faecalis Cor. minutissimus	Streptococcus pneumoniae Enterococcus faecalis St. aureus	Streptococcus pyogenes Streptococcus epidermidis	Streptococcus pyogenes Enterococcus faecalis	Escherichia coli Streptococcus epidermidis	Staphylococcus haemolyticus Streptococcus pyogenes	Enterococcus faecalis Streptococcus epidermidis
Vancomycin	1				1	1		1		1	1
Linezolid	1	1			1			1		1	1
Furagin	1							1	1		1
Gentamicin				1					1		1
Lincomycin				1	1	1	1			1	
Gatifloxacin						1	1	1		1	
Azithromycin	1	1	1				2			1	
Ciprofloxacin	1	1			1		1				1
Clarithromycin	1		1			1	1	1		1	
Doxycycline		1	2								
Sulbactam									1		
Rifampicin					1	1			1	1	
Meropenem				1				1		1	
Clindamycin		2									
Oxacillin					1		1				
Ofloxacin	1					1	1			1	1
Ceftriaxone	1		1	1	1	1	1	1	1	1	
Levomycetin	1		1	1	1				1		
Levofloxacin		1									
Levofloxacin	1				1						1
Imipenem						1			2		1
Doripenem									1		
Cefazolin			1	1				1			
Cefoperazone			1								
Amoxiclav		1			1						
Total	10	8	8	6	10	8	9	8	9	10	8

The ongoing research in the treatment of prostatitis led to the fact that doctors began to some purpose use natural ingredients of plant origin. Constant observation led to the conclusion that not individual plant components but their mixtures are more efficient. Currently in the world there are thousands of phytomixtures that are used in urology including the treatment of prostatitis.

Using phytomixtures mainly in the outpatient treatment of prostatitis, we selected in our view the most useful ones:

Phytomixture of herbs: Herba Hyperici 35.0

Herba Chelidonii majoris 15.0

Flores Chamomillae officinalis 35.0

Flores Tiliae cordatae 15.0

Add 2 tablespoons of mixture to 0.5 liters of boiling water in a thermos, leave for 1 hour, and then sift. Take warm half a glass in the morning and evening after meals (acute prostatitis).

Phytomixture of herbs: Folia Salviae officinalis 20.0

Herba Hyperici 20.0

Herba Equiseti arvensis 20.0

Radix Petroselinii sativi 20.0

Cortex fructus Phaseoli vulgaris 20.0

Add 1 tablespoon of phytomixture to a glass of cold water, leave for 6 hours, boil for 5-7 minutes, sift, take 1 glass per day.

Phytomixture of herbs: Folia Betulae pendulae 10.0

Folia Vaccinii vitis-idaea. 10.0

Herba Equiseti arvensis 10.0

Radix Valerianae officinalis 10.0

Radix Apii graveolentis 10.0

Add 2 tablespoons of phytomixture to 300 ml of boiling water, boil on water-bath for 10 min, sift. Take warm 1/4-1/2 glass 3 times a day, 1 hour before meal.

Phytomixture of herbs: Folia Tussilaginis farfarae 15.0

Folia Plantaginis majoris 35.0

Flores Chamomillae officinalis 35.0

Herba Chelidonii majoris 15.0

Flores Tiliae cordatae 15.0

Add 2 tablespoons of the phytomixture to 0.5 liters of boiling water in a thermos, leave for 1 hour, sift. Take warm half a glass in the morning and evening after meals.

In many patients prostatitis is accompanied by inflammation of the urethra, thus it is necessary to apply herb of heartsease (Viola tricolor) 15.0. Add herb of heartsease to 200 ml of boiling water in a thermos, leave for 6 hours. Take 1 tablespoon 3 times a day after meals.

Phytomixture: Herba Polygoni avicularis 50.0

Herba Equiseti arvensis 25.0

Add 1 tablespoon of the phytomixture to a glass of cold water, leave for 6 hours, boil for 5-7 minutes, sift. Take 1 glass per day.

In our opinion, administering phytomixtures in the form of microclysters is more efficient. Clinical manifestations of acute prostatitis improve after 2-3 days of treatment. Upon the analysis of relevant literature, we concluded that the following use of microclysters is the most effective: one teaspoon of dry chamomile and one teaspoon of celandine are added to 200-250 ml of boiling water. The solution is left and cooled to 40°C, then using a rubber enema it is administered into the cavity of the rectum. The patient can be seated, can stand, walk, but must not lie down. Within 1 hour, or even more (depending on the response of mucosa) the intestine is emptied and thereafter you can apply rectal suppositories. Such microclysters can be applied once or twice a day. It is better to apply suppositories at least 2-3 times a day (with methyluracil, propolis, anesthesin, etc.).

The issued discussed is far from being over. It is necessary to continue to explore and analyze the clinical material.

Conclusions.

1. Acute prostatitis is accompanied by a sufficiently large number of infections, as well as many antibiotics to which they are sensitive.

2. In chronic prostatitis, quite a number of mixed infections are determined, however, the amount of antibiotics to which they are sensitive is negligible.

3. There are very significant differences between infection in fluid and urine which consist in the fact that mixed infection prevails in the prostatic fluid.

4. It is appropriate to include phytomixtures into the comprehensive treatment of prostatitis in compliance with necessary regulations. Hence, phytomixtures should be changed at least every 3-4 weeks from the beginning of each application.

References

1. Breusov A. A., Kul'chavenya Ye. V. Vliyaniye kombinirovannoy fizioterapii na seksual'nyu funktsiyu bol'nykh

- khronicheskim abakterial'nym prostatitom / A. A. Breusov, Ye. V. Kul'chavenya // Urologiya. - 2014.- №6.- S. 24-26.
2. Gorpichenko I. I., Gurzhenko Yu. N. Sovremennyy kompleksnyy podkhod v lechenii muzhchin s erektil'noy disfunktsiyey / I. I. Gorpichenko, Yu. N. Gurzhenko // Zdorov'ye muzhchiny.- 2015.- №2 (53).- S. 18-22.
3. Horpynchenko I. I. Lytvynets' Ye. A. Suchasni pidkhody ta shlyakhy optymizatsiyi likuvannya khvorykh na khronichnyy prostatyt / I. I. Horpynchenko, Ye. A. Lytvynets' // Zdorov'ye muzhchiny.- 2007.- №3 (22).- S. 48-56.
4. Hurzhenko Yu. N. Mozhlyvosti vplyvu tamsulozynu na retsydyvy v osib z khronichnym prostatytem / Yu. N. Hurzhenko // Zdorov'ye muzhchiny.- 2015.- №2 (53).- S. 87-90.
5. Kuznetsov V. F., Davidov M. N., Sokolov A. P., Kuznetsov S. V. Povysheniye effektivnosti i bezopasnosti antibakterial'noy terapii khronicheskogo infektsionnogo prostatita pri primenenii BAD rekitsen – RD / V. F. Kuznetsov, M. N. Davidov, A. P. Sokolov, S. V. Kuznetsov // Urologiya.- 2015.- №1.- S. 83-89.
6. Kutsar' I. P., Sakhibiazarova V. M., Shvets V. D., Krilovskaya V. A. Nestandartnoye netraditsionnoye lecheniye khronicheskogo prostatita / I. P. Kutsar', V. M. Sakhibiazarova, V. D. Shvets, V. A. Krilovskaya // Zdorov'ye muzhchiny.- 2008.- №2 (25).- S. 56-59.
7. Lytvynets' Ye. A. Zastosuvannya preparatu Kanefron N u likuvanni khvorykh na khronichnyy prostatyt / Ye. A. Lytvynets' // Zdorov'ye muzhchiny.- 2007.- №3 (22).- S. 96-98.
8. Mazo Ye. B., Stetsenskiy A. B. Novoye v fitoterapii khronicheskogo prostatita / Ye. B. Mazo, A. B. Stetsenskiy // Zdorov'ye muzhchiny.- 2004.- №3 (10).- S. 95.
9. Neymark A. I., Neymark B. A., Nozdrachov N. A. Vozmozhnosti ispol'zovaniya kompleksnykh preparatov v lechenii bol'nykh khronicheskim abakterial'nym prostatitom / A. I. Neymark, B. A. Neymark, N. A. Nozdrachov // Urologiya. - 2014.- №6.- S. 33-37.
10. Pepenin V. R., Pepenin S. V., Fel'dman O. V. Svechi Dikloberl v terapii khronicheskogo prostatita / V. R. Pepenin, S. V. Pepenin., O. V. Fel'dman // Zdorov'ye muzhchiny.- 2004.- №3 (10).- S. 57-60.
11. Popov S. V., Mazo Ye. B. Etiotropnaya terapiya khronicheskogo bakterial'nogo prostatita / S. V. Popov, Ye. B. Mazo // Urologiya. - 2008.- №3.- S. 36-41.

Матеріал надійшов до редакції 18.11.2015

© Весніна Л. Е., Шликова О. А., Измайлова О.В., Кайдашев І.П.
УДК 616.1/9 – 002 – 008.9

ОСОБЛИВОСТІ NF-КВ-ОПОСЕРЕДКОВАНОЇ СИГНАЛЬНОЇ ТРАНСДУКЦІЇ ТА РОЗВИТОК СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ВИЗНАЧАЮТЬСЯ МІКРОБНИМ ФАКТОРОМ ТА ІНДИВІДУАЛЬНОЮ РЕАКТИВНІСТЮ ОРГАНІЗМУ (ОГЛЯД ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)*

Весніна Л. Е., Шликова О. А., Измайлова О.В., Кайдашев І.П.
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

В работе определена этиологическая значимость пародонтопатогенной микрофлоры в инициации низкоинтенсивного системного воспаления, которое, вместе с инсулинорезистентностью и нарушением липидного обмена, определяет развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца. На основе полученных данных обоснована концепция перманентной активации транскрипционного фактора NF-κB как молекулярной основы системного воспаления и других компонентов, формирующих метаболический синдром. Определена роль полиморфных вариантов генов TLR2, 4, 3, 6 в формировании индивидуальной реактивности больных. Обосновано участие генетической изменчивости рецепторных и структурных белков в определении индивидуальной восприимчивости, течении и развитии осложнений инфекционной патологии - вирусного гепатита С, гриппа, EBV-вирусной инфекции. Раскрыта новая роль фундаментальных процессов врожденного и приобретенного иммунитета в патогенезе атопического дерматита, аллергического ринита и бронхиальной астмы. Показана эффективность использования разработанных методик терапии с дополнительным включением метформина и пиоглиитазона, обосновано использование фармакогенетического подхода к лечению. Полученные результаты будут способствовать формированию системного подхода к разработке и использованию новейших технологий профилактики и эффективной фармакогенетической терапии болезней, в основе которых лежит хроническое воспаление.

Ключевые слова: системное воспаление, транскрипционный фактор NF-κB, пародонтопатогенная микрофлора, фармакогенетика.

І. Роль пародонтопатогенної мікрофлори в ініціації системного запалення, етіології та патогенезі атеросклерозу

Дослідження останніх років привернули увагу науковців до специфічного джерела системного інфікування. Виявилось, що за певних умов відбувається зміна біоценозу і мікрофлора ротової порожнини змінює свій спектр у бік високої патогенності, стаючи не тільки причиною запальних захворювань зубощелепної системи, але, що є надзвичайно негативним явищем, – запальних захворювань інших органів і систем [26].

Визначення провідних етіопатогенетичних факторів розвитку найпоширеніших серцево-судинних захворювань, таких як ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда, стенокардія, артеріальна гіпертензія, захворювання периферичних артерій, інсульт, показало, що серед цілого комплексу факторів, ключовими є хронічна інфекція і запалення [8,9]. Наявність пародонтопатогенної мікрофлори в надмірній кількості при різних запальних захворюваннях ротової порожнини стала основою припущення, що при захворюваннях зубощелепної системи, патогенетичні механізми

яких містять виражені імунологічні компоненти, у свою чергу, спостерігаються зміни в органах або тканинах серцево-судинної системи.

Подальші дослідження підтвердили, що пародонтопатогенна мікрофлора не тільки є ключовим джерелом та виконує тригерну роль в розвитку локального та системного хронічного запалення, а також виступає в якості незалежного фактора ризику ІХС.

При обстеженні хворих на ІХС із запальними захворюваннями зубощелепної системи визначений цілий ряд факторів ризику, зокрема, чоловіча стать (63,5 %), спадковий характер ІХС (41,3 %) і артеріальна гіпертензія – АГ (76 %), наявність в анамнезі АГ (57%), надлишкова маса тіла і ожиріння (85,7 %), цукровий діабет 2-го типу (31,7%), запальні захворювання зубощелепної системи (3,2–84,1 %), куріння (49,2%), психоемоційний стрес (100 %), системне запалення, порушення толерантності до глюкози (49,2 %), дисліпідемія, мікроальбумінурія (23,8 %). Наявність запальної патології зубощелепної системи (моно- або поєднану патологію) відзначено у 95,3 % пацієнтів: середній карієс у 44,4 %, хронічний періодонтит у 36,5%, локальний пародонтит у 84,1 %, хронічний генералізований пародонтит у 3,2 % осіб.

* Цитування при атестації кадрів: Весніна Л. Э., Шликова О. Л., Измайлова О.В., Кайдашев И.П. Особенности NF-κB-опосредствованной сигнальной трансдукции та развитие системного воспаления у пациентов із захворюваннями внутрішніх органів визначаються мікробним фактором та індивідуальною реактивністю організму (огляд власних досліджень) // Проблеми екології і медицини. – 2015. – Т. 19, № 3-4. – С. 23–30.

Результати підтверджують, що поряд з вже відомими факторами ризику (ожиріння, дисліпідемія, АГ, порушення вуглеводного обміну) у пацієнтів із ІХС питома вага запальних захворювань зубощелепної системи становить 95,2 %. Встановлений взаємозв'язок між захворюваннями пародонта та чинниками ризику розвитку ІХС за даними кореляційного аналізу впливає на розвиток атеросклеротичного процесу.

Результати свідчать, що порушення метаболічних процесів, які відбуваються при ІХС (порушення вуглеводного обміну, дисліпідемія, системне запалення) та чутливість пародонту та його структур до дії факторів, які формують проатерогенний спектр метаболічних порушень стають основою тісного взаємозв'язку зі станом мікрофлори порожнини рота і обґрунтовують ризик розвитку патології із системним запальним компонентом, зокрема серцево-судинних захворювань [37].

Дослідження зразків коронарних судин, отриманих при аутопсії померлих від ІХС та здорових людей показало наявність пародонтопатогенних мікроорганізмів в атеросклеротичних бляшках у 83,9%. При визначенні ДНК збудників методом полімеразної ланцюгової реакції у 51,6% випадків виявлялось 2 і більше мікроорганізмів, з них найчастіше - *Porphyromonas gingivalis* (64,5%), *Treponema denticola* (41,9%), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (32,3%), рідше - *Bacteroides forsythus* та *Prevotella intermedia* (відповідно 12,9 та 6,5%). Слід відзначити, що тільки в 11,1% зразків коронарних судин, у бляшках яких були присутніми мікроорганізми, вони були визначені у неушкоджених тканинах [34, 36].

Отримані дані потребували визначення максимальної кількості мікроорганізмів мікрофлори та кількісного складу окремих видів умовно та умовно-патогенних мікроорганізмів в атеросклеротично уражених судинах, оцінки стану мікроцитозу, рівня дисбалансу мікрофлори, що призвело до розробки методу визначення мікрофлори в атеросклеротично уражених судинах з виділенням мікробної ДНК з наступною ампліфікацією та детекцією результатів [35].

Дослідження наявності різних видів пародонтопатогенної мікрофлори в кровоносних судинах при ІХС дозволило дійти до висновку, що рівень виявлення їх ДНК досягає 100% в зразках тканин атеросклеротичних бляшок коронарних артерій. Аналіз власних даних та даних інших авторів дозволив виділити основні механізми, ініційовані впливом постійно персистоючої оральної мікробіоти на шляху розвитку атеросклерозу: прямий - проникнення бактерій з кровотоком в клітини ендотелію судин; та / або опосередкований - стимулювання бактеріями продукції медіаторів із атерогенним і прозапальним системними ефектами. Обидва шляхи викликають розвиток основних проявів атеросклерозу, таких як ендотеліальна дисфункція, системне запалення, агрегація тромбоцитів і формування атероматозних бляшок та потребують сучасних підходів до профілактики та лікування захворювань серцево-судинної системи з урахуванням механізмів впливу бактеріальної інфекції на розвиток атеросклерозу [26].

II. Генетична мінливість як фактор впливу на імунологічну реактивність організму на мікробні чинники

Сучасні дослідження свідчать, що індивідуальна реактивність та схильність до інфікування мікробними

та вірусними патогенами у великій мірі залежить від генетичних процесів реалізації спадкової інформації та епігенетичних впливів.

Враховуючи наявність пародонтопатогенних мікроорганізмів у атеросклеротичних бляшках та прилеглих тканинах у хворих, які померли від ІХС, постало питання можливого зв'язку розвитку атеросклерозу та генетичних чинників, зокрема, поліморфних варіантів генів, які опосередковують процеси імунної відповіді, таких як гени Toll-подібних рецепторів (TLR). Як відомо, TLRs відносяться до патерн-розпізнавальної групи рецепторів. Зокрема, TLR2 розпізнає пептидоглікани – головний структурний компонент клітинної стінки грампозитивних бактерій і мікробних ліпопептидів грампозитивних та грамнегативних бактерій. TLR4 - взаємодіє з ліпополісахаридом (ЛПС) і ліпоейхоєвою кислотою – основними компонентами клітинних мембран бактеріальних клітин.

Проведено дослідження зразків коронарних судин хворих, які померли від ІХС та осіб, які померли від інших причин, не пов'язаних з ІХС. Поліморфну ділянку Asp299Gly гена TLR4 ампліфікували з використанням специфічних праймерів. Дослідження показали, що у хворих, які померли від ІХС, достовірно частіше зустрічалась поліморфна аллель гену G 896 TLR4 ($p = 0,04$), ОШ 2,92 (1,15-7,41).

Також виявилось, що наявність в генотипі індивідуумів поліморфного алеля G гена TLR4 визначає підвищену контамінацію тканин бляшки представниками певних видів одонтогенних збудників: *Lactobacillus* зр., *Enterobacterium* зр., *Sneathia* зр. / *Leptotrichia* зр. / *Fusobacterium* зр., *Mobiluncus* зр. / *Corynebacterium* зр., *Peptostreptococcus* зр. Отримані результати свідчили про участь зазначених груп мікроорганізмів у патогенезі атеросклерозу, та визначили етіологічну роль поліморфного варіанту гена TLR4 в підвищеній мікробній контамінації тканин коронарних артерій [36].

Встановлено, що в групі пацієнтів з атеросклеротично зміненими коронарними судинами 15 індивідумів із генотипом AA (Asp299Asp) гену TLR4, 3 – генотипом AG і 2 – з GG. Генотипи AG і GG були об'єднані в одну групу як носії мутантної алелі G. Носії алелі G (AG і GG) мали достовірно більш високий вміст мікробної ДНК групи *Lactobacillus* spp. $4,20 \pm 0,62$ проти $3,01 \pm 0,14$ у носіїв алелі A (AA) ($p < 0,05$), *Enterobacterium* spp. – $4,68 \pm 0,87$ проти $3,09 \pm 0,17$ ($p < 0,05$), *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. – $3,47 \pm 0,60$ проти $1,78 \pm 0,16$ ($p < 0,05$), *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp. – $3,06 \pm 0,46$ проти $2,18 \pm 0,10$ ($p < 0,05$), *Peptostreptococcus* spp. – $3,08 \pm 0,67$ проти $2,00 \pm 0,11$ ($p < 0,05$) [35].

Було підтверджено, що досліджені одонтогенні збудники відіграють важливу роль в патогенезі атеросклеротичного ураження коронарних судин та розвитку ІХС. Важливим виявилась роль поліморфізму гена TLR4, коли особи, які мають алель 299Gly, мають шанс захворіти ІХС у 2,92 рази частіше, ніж особи з наявністю алеля 299Asp [34].

Отримані дані спонукали звернути увагу на зв'язок мікробного чинника зі зміною генетичного статусу елементів імунної системи уже в інших патологічних станах.

Враховуючи можливу участь TLR у механізмах імунопатогенезу урогенітальних інфекцій, досліджено популяційну розповсюдженість ОНП генів TLR2 Arg753Gln із заміною G на A в позиції 2258

(rs5743708) та TLR4 Asp299Gly із заміною А на G в позиції 1187 (rs4986790) і Thr399Ile із заміною С на Т в позиції 1487 (rs4986791) серед практично здорових осіб Полтавської популяції та серед хворих на поширені урогенітальні захворювання, та уточнено роль функціонального поліморфізму в генах, що кодують TLR у розвитку схильності до інфікування найбільш поширеними збудниками урогенітальних інфекцій [5].

Генотипування досліджуваних груп по поліморфізмам гена TLR2 Arg753Gln та гена TLR4 Asp299Gly, Thr399Ile проводили з використанням ПЛР і наступним рестрикційним аналізом. Встановлений статистично значимий зв'язок алелю А гена TLR2 ($p=0,0018$) і алелю G гена TLR4 ($p=0,085$) із наявністю урогенітальних захворювань.

Аналіз отриманих даних дозволив зробити припущення про достовірну асоціацію між наявністю мутантних алелей генів TLR2 Arg753Gln та TLR4 Asp299Gly і підвищеним ризиком інфікування поширеними урогенітальними інфекціями, зокрема, збудниками яких є *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*.

Пошук патогенетичних факторів, які б обґрунтували механізм підвищеного ризику інфікування спрямував увагу до вивчення синтезу прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α)) та протизапального цитокіну – ІЛ-10 мононуклеарними клітинами периферичної крові (МНПК) у осіб із різними поліморфними варіантами 896A/G гена TLR4 (rs4986790) під дією лігандів TLR (ЛПС та зимозан) [6].

Результати засвідчили недостатню продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ФНП- α . Було зроблено висновки, що знижена здатність продукувати прозапальні цитокіни (ІЛ-6 та ФНП- α) у відповідь на дію ЛПС та зимозану в пацієнтів із наявною алеллю 896G гена TLR4 (rs4986790) може обумовлювати схильність до інфікування грамнегативними (зокрема урогенітальними) збудниками та викликати імунодефіцитний стан, що носить спадковий характер, пов'язаний, щонайменше, із функціональним поліморфізмом TLR4 (rs4986790).

Важливим етапом стало дослідження механізмів імунорегуляції у хворих на atopічну бронхіальну астму (АБА) залежно від поліморфізму 2258G/A гена TLR-2 (rs5743708) [24]. Дослідження представників полтавської популяції хворих на АБА показали, що у них частіше, ніж у здорових осіб, виявляється одонуклеотидний поліморфізм 2258G/A гена TLR2.

Було визначено чітку залежність імунного статусу пацієнтів від генотипу TLR2. У хворих з компенсованим перебігом АБА, які несуть гомозиготну алель G формується широкий спектр позитивних кореляційних взаємозв'язків на фоні підвищеного рівня ІЛ-4. Гетерозиготний варіант гена TLR2 у пацієнтів з компенсацією АБА сприяє дисбалансу імунної системи з активацією продукції ІЛ-10, значним зменшенням кількості кореляційних взаємозв'язків імунозалежних структур та прямими лінійними зв'язками між натуральними Т-регуляторними клітинами з Т-хелперами і лімфоцитами.

Було припущено, що контрольованість перебігу АБА за умов гетерозиготного генетичного апарату TLR-2 та певного зниження активності вродженого імунітету, можлива завдяки прямій взаємодії Т-регулюючих клітин з іншими видами лімфоцитів, що

створює баланс між ефекторними та регуляторними механізмами імунної відповіді. Підвищений рівень індуцибельних ІЛ-10 Т-рег клітин при АБА дозволили підтвердити їх важливу роль в діагностиці та перспективність лікування atopічних станів, особливо у пацієнтів з функціональними генетичними вадами.

Враховуючи мультифакторіальність АБА як патології, було досліджено поліморфізм гена білку клітин Клара (A38G), питомою вагою 16 кДа, (CC16) у дорослих Полтавської популяції, особливості клінічного перебігу АБА та рівня загального ІgЕ в залежності від змін в геномі [25].

Визначено, що поліморфний варіант 38G гена CC16 достовірно частіше зустрічається у хворих з АБА ніж в групі популяційного контролю ($p=0,019$), а рівень загального ІgЕ статистично вірогідно вищий у осіб з гетерозиготним (AG) та гомозиготним (GG) варіантом гена CC16. Носійство поліморфної алелі 38G гена CC16 відобразилось на клінічних проявах АБА: у пацієнтів спостерігались грибкаво сенсibiliзація, atopічний дерматит та туберкульоз в анамнезі, виникала необхідність в частішому прийомі глюкокортикостероїдів.

Важливим етапом стало сукупне вивчення поліморфізмів 2258G/A гена TLR2 (rs5743708) та 896A/G гена TLR4 (rs4986791), гена білку клітин Клара (A38G), питомою вагою 16 кДа, (CC16) серед дорослого населення Полтавської популяції та визначення особливостей імунологічного статусу та клінічного перебігу БА в залежності від змін в геномі [23].

Результати свідчать, що в групі хворих на БА на фоні більш вірогідного виявлення генотипу GA (11,1%) гена TLR2 ($p = 0,04$) у пацієнтів, які є носіями мутантної алелі А гена TLR2 в анамнезі частіше відмічались пневмонії ($p = 0,046$), а також були ознаки кандидозу ($p = 0,034$) в порівнянні з пацієнтами без поліморфізму.

При вивченні поліморфізму гена TLR 4 з'ясовано, що генотип AG статистично вірогідніше ($p=0,04$) зустрічається в групі з БА (15,6%) ніж в контрольній групі. У хворих з поліморфізмом 896A/G гена TLR4 захворювання починалось з дитинства ($p=0,03$), в спектрі сенсibiliзації були харчові чинники ($p=0,02$) та мали місце прояви іншої алергічної патології ($p=0,045$).

Результати надали нам можливість стверджувати про важливе значення дослідження поліморфізмів 896A/G гена TLR4 та 2258G/A гена TLR2, A38G гена CC16 для діагностики, профілактики та лікування БА.

Новітні дані, які стосувались важливої ролі гена TLR2 як гена-кандидата при розвитку астми у дітей, можливого зв'язку поліморфізму гена TLR2 з алергічною астмою сприяли визначенню наявності взаємозв'язку поліморфізму TLR2 Arg753Gln (NP_003255.2) із підвищеним рівнем синтезу специфічних імунoglobulinів Е у хворих з алергічними захворюваннями [4].

Підтверджено, що поліморфізм Arg753Gln TLR2 пов'язаний із підвищеним рівнем продукції ІgЕ у пацієнтів із алергічними захворюваннями, також, поліморфізм TLR2 може впливати на багаточисленні функціональні наслідки активації TLR2, що пов'язані із сигнальними шляхами NF- κ B та MAPK, у тому числі на продукцію ІgЕ. Наявні результати дозволили розглядати даний поліморфізм у якості додаткового прогностичного показника при проведенні генетичних досліджень алергічної патології.

Подібні результати були отримані нами також при дослідженні асоціації поліморфізму Toll-подібного рецептора 4 (NP_612564.1) із підвищеними рівнями продукції специфічних IgE у пацієнтів із алергічними захворюваннями [15]. Визначено, що поліморфізм Asp299Gly гена TLR4 пов'язаний із підвищеним рівнем продукції IgE у пацієнтів із алергічними захворюваннями.

В цілому, результати досліджень не тільки демонструють зв'язок поліморфізмів TLR2 (rs5743708) та TLR4 (rs4986790) із підвищеним рівнем продукції специфічних IgE у пацієнтів із алергічними захворюваннями, але й дозволяють використовувати дані однонуклеотидні заміни у якості додаткової прогностичної ознаки індивідуальної схильності до цих захворювань [14].

Важлива властивість TLR не тільки як центральної ланки вродженого імунітету в протівірусній імунній відповіді організму, але й здатність взаємодіяти зі структурами вірусів – білками, глікопротеїдами, ліпопротеїдами, РНК та ДНК сприяла наступному дослідженню. Респіраторні віруси – грипу, парагрипу, аденовіруси, риновіруси та респіраторно-синцитіальний вірус є найчастішими причинами гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у дітей. Вірусні інфекції є одним з неспецифічних факторів, що посилюють дію причинних факторів при atopічному дерматиті, та й найзначнішим фактором ризику розвитку atopічного синдрому.

Тому на наступному етапі було вивчено асоціації поліморфізму 896A/G гена TLR4 з особливостями перебігу atopічного дерматиту у дітей зі схильністю до частих ГРВІ [21].

Аналіз отриманих даних показав, що у групі дітей, хворих на atopічний дерматит зі схильністю до частих ГРВІ достовірно частіше виявлена мутантна алель 896G гена TLR4 (9,3%) в порівнянні з групою контролю ($\chi^2=4,33$; ВШ=5,06; ДІ=1,28-20,08; $p=0,038$). Наявність мутантної алелі 896G гена TLR4 асоційовалась із тяжким перебігом захворювання ($p=0,0485$); наявність супутніх аденоїдних вегетацій у поєднанні з алергічним ринітом та/або БА ($p=0,0248$) та алергічним ринітом ($p=0,0053$); полівалентною алергією на 4 види алергенів ($p=0,0485$). Зроблено висновок, що наявність поліморфізму 896A/G гена TLR4 має важливе значення у визначенні тяжкості перебігу atopічного дерматиту та розвитку ускладнень.

Визначення наявності поліморфізмів 1196C/T гена TLR4 (rs4986791) та 2258G/A гена TLR2 (rs5743708) у дітей хворих на atopічний дерматит та можливого зв'язку даних поліморфізмів із підвищеною сприйнятливостю до інфекцій не дало вірогідних результатів [22].

Дослідженнями визначено, що поліморфізм 2258G/A гена TLR2 (rs5743708) має важливе значення в визначенні перебігу алергічного риніту (АР), що підтверджує патогенетичний взаємозв'язок між вродженим та адаптивним імунітетом при АР [30,32].

Зокрема, виявлено достовірну різницю між групами хворих на АР з наявністю мутантної алелі 2258G/A гена TLR2 та гомозиготними носіями «дикої» алелі за показником $CD4^+$ ($U(n=42; n=3)=12,00$; $p=0,020$). У хворих на АР з мутантною алеллю 2258G/A гена TLR2 рівень лімфоцитів достовірно перевищував показники хворих на АР гомозиготних носіїв «дикої» алелі ($U(n=42; n=3)=11,50$; $p=0,019$).

Більш ширше дослідження стосувалось визначення ролі поліморфізмів генів, не тільки 2258G/A гена TLR2 (rs5743708), а також 896A/G гена TLR4 (rs4986790) та гена галектину-10 (rs420297 C/T)) у патогенезі АР, для поглиблення знань про імунологічні механізми розвитку цього захворювання [29, 33].

Дослідженням алергологічного анамнезу було показано, що у хворих АР у 76% випадків має спадкову природу переважно з боку матері (36%), розпочинається переважно в дитячому і підлітковому віці (88%) і в 44% супроводжується іншою алергічною патологією. У 89% хворих на АР були позитивними шкірні проби на побутові, епідермальні, пилові, харчові та грибові алергени, у 82% – полівалентна сенсibiliзація до двох і більше груп алергенів.

При дослідженні імунного статусу хворих АР у 15% хворих спостерігали еозинофілію, підвищення середнього рівня загального імуноглобуліну Е, зростання відносної кількості $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Трег клітин із зниженням вмісту IL-10 та підвищенням IL-4.

У групі хворих на АР встановлена розповсюдженість поліморфізму гена TLR2 (rs5743708): генотип GG становив 93,3%, генотип GA – 6,6%, генотип AA не зустрічався.

Розповсюдженість поліморфізму гена TLR 4 (Asp299Gly): генотип AA становив 92,3%, генотип AG – 7,7%, генотип GG не зустрічався. Виявлена достовірна різниця між частотами генотипів у групах контролю та хворих на АР ($p=0,03$). У хворих на АР носіїв алелю G за поліморфізмом 896A/G гена TLR4 виявлена atopічна патологія: супутня БА ($p=0,0003$), супутній АД (0,0031) та БА у поєднанні з АД ($p=0,0005$).

Розповсюдженість поліморфізму rs420297 гена галектину-10 серед осіб, що проживають в Полтавській області складає CC-76%; CT-22%; TT-2%. Виявлена достовірна різниця між частотами генотипів у групах контролю та хворих на АР ($p=0,04$) та за частотою алелю T CLC-10 в групі хворих на АР 30%, у порівнянні з групою контролю-13% ($\chi^2=6,42$; $p=0,011$), поліморфізм rs420297 гена CLC-10 достовірно частіше зустрічається в групі хворих на АР. Розвиток та перебіг алергічного риніту асоційований з поліморфізмом rs420297 гена CLC-10 (достовірно частіше у хворих на АР з мутантною алеллю CLC-10 є цілорічна форма АР ($p=0,0001$)).

Також виявлена достовірна асоціація між наявністю поліморфної алелі гена CLC-10 та рівнями $CD4^+$ ($p=0,014$), $CD4^+CD25^+$ ($p=0,012$), в групі гомозиготних носіїв поліморфної алелі T та алелі C гена CLC-10, встановлена достовірна асоціація між наявністю поліморфної алелі гена CLC-10 та рівнями $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ ($p=0,037$), $CD4^+$ ($p=0,014$). Встановлено, що особи які несуть поліморфну алель гена CLC-10 мають достовірно вищі рівні IgE ($p=0,013$) та IL-4 ($p=0,004$) та нижчий рівень IL-10 ($p=0,038$) [31].

Одна з найбільш поширених бактеріальних інфекцій викликається *Helicobacter pylori* (H.pylori), сприяючи розвитку захворювань шлунка, імунних і запальних відповідей. Але вираженість запалення може залежати від взаємодії певних чинників, таких, як вірулентність патогену, реактивність організму, впливу зовнішніх факторів. Серед етіопатогенетичних чинників певну роль відіграють генетичні впливи.

Було досліджено особливості хелікобактерної інфекції у дітей із поліморфізмом ASP299GLY гена TLR4 [1].

У дітей із генотипом Asp/Gly SNP Asp299Gly гена TLR4 відзначалось зниження експресії TLR4 у біоптаті слизової оболонки шлунку і рівня водорозчинного sCD14 при збереженні виражених запальних змін слизової оболонки. Визначено, що серед дітей із хронічними запальними гастроудоденальними захворюваннями вірогідно частіше, ніж серед здорових, зустрічається генотип Asp/Gly SNP Asp299Gly гена TLR4. Зроблено висновок, що наявність у дітей генотипу Asp/Gly SNP Asp299Gly гена TLR4 зумовлює схильність до інфікування *H. pylori*.

Наукові здобутки колективу авторів свідчать, що клінічний перебіг ВІЛ-інфекції у хворих з поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 може мати певні особливості, що потребує продовження досліджень у цьому напрямку [13].

Визначено, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів поліморфізм Asp299Gly гена TLR4 визначається вірогідно частіше, чим у здорових осіб (12,0% та 2,1% відповідно, $p < 0,005$).

Порівняння клініко-імунологічних характеристик ВІЛ-інфекції у хворих в залежності від наявності поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 свідчать, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з наявним поліморфізмом відмічаються особливості клінічного перебігу та імунного статусу, які слід враховувати при обстеженні та лікуванні. Зокрема, при ВІЛ-інфекції гетерозиготний генотип (AG) гену TLR4 асоціюється з підвищеним ризиком розвитку мікст-патологій вірусної, бактеріальної та паразитарної етіології. Розвиток опортуністичних інфекцій за наявності поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 реалізується при більш високому рівні CD4 лімфоцитів, що ставить питання про доцільність перегляду показань для призначення антиретровірусної терапії та хіміопрофілактики опортуністичних інфекцій.

Не менш важливою медичною проблемою залишається пошук етіопатогенетичних маркерів розвитку такої поширеної та непередбачуваної за клінічним перебігом вірусної патології, як грип. Сучасний етап досліджень визначає основним напрямком дослідження генетичних факторів, асоційованих із розвитком грипу та його ускладнень.

Досліджено поширеність та прогностичну значимість поліморфізмів Arg753Gln гену TLR2, Leu412Phe гену TLR3, Asp299Gly гену TLR4 при грипі [3].

Дослідження показали, що частота гетерозиготного генотипу Asp/Gly TLR4 у хворих на грип становить 12,69%, грип-асоційовану пневмонію -14,28%, що перебільшує популяційний контроль у 3,8-4,3 рази (3,33%, $p < 0,005$). Визначено, що гомозиготний генотип Phe/Phe TLR3 у хворих на грип-асоційовану пневмонію є у 18,37%, що більше, ніж хворих без ускладнень грипом (4,76%, $p = 0,02$) та у здорових (5,0%, $p = 0,03$).

Визначено комбінацію мутантних генотипів TLR2, TLR3 та TLR4 лише у хворих на грип та грип-асоційовану пневмонію із частотою 11,11-14,28% ($p < 0,005$).

Зроблено висновок, що наявність поліморфнозмінених генотипів TLR3 та TLR4, їх комбінацій з TLR2 дозволяє прогнозувати розвиток грипу та грип-асоційованої пневмонії. Ризик розвитку грипу за співвідношенням шансів у 4,2 рази вищий у людей із генотипом Asp/Gly TLR4, у 15 – при комбінації мутантних генотипів TLR2, TLR3 та TLR4, а ризик розвитку грип-асоційованої пневмонії у 4,5 рази вищий у хво-

рих із мутантним гомозиготним генотипом Phe/Phe TLR3.

III. Ядерний фактор транскрипції κB з позиції синтропії інфекційної та неінфекційної патології

Дослідження останніх десятиліть показали, що у центрі багатьох патологічних станів знаходиться ядерний фактор транскрипції κB , сигнальний шлях якого, отримуючи сигнали від багатьох подразників як інфекційної, так і неінфекційної природи, виконує роль провідного прозапального шляху.

Ціла низка літературних даних та результати власних досліджень дозволили сформулювати концепцію тривалої та низькоінтенсивної активації NF- κB як можливої молекулярної основи синтропії захворювань внутрішніх органів, що ґрунтується на еволюційному аспекті та умовах дії вже новітніх сучасних причинних факторів [7,12].

Відповідно до концепції синтропії та синтропічної патології, найбільш поширені захворювання та патологічні стани, такі як інсулінорезистентність, хронічне системне запалення, цукровий діабет 2 типу, гепатоцелюлярна недостатність, атеросклероз, остеопороз, бронхіальна астма, хронічні обструктивні захворювання легень, хвороби Альцгеймера та Паркінсона мають загальні патогенетичні механізми, або окремі елементи цих механізмів [9].

На користь концепції свідчать позитивні результати цілеспрямованої терапії з використанням препаратів, які впливають на активність NF- κB та експресію його генів-мішеней (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНО- α), впливають на процес інсулінорезистентності (бігуаніди, активатори PPAR- γ).

Зокрема, отримані дані про зниження активності NF- κB , концентрації прозапальних цитокінів та СРБ при використанні бігуанідів (метформін) та активатори PPAR- γ (піоглітазон) [2,16,18,19].

Слід зазначити, що отримані результати, які підтверджують, що генетичний поліморфізм білків, які пов'язані із каскадом NF- κB -опосередкованих реакцій - PPAR- $\gamma 2$, рецептору ангіотензину II 1 типу, TLR 2 та 4 - може впливати на розвиток захворювань внутрішніх органів [8], стають підґрунтям подальшим дослідженням, які пов'язують у певний патогенетичний каскад наступні елементи: патоген – сприймаючий (рецепторний) апарат клітини – взаємодія із сигнальним каскадом NF κB – реалізація запальної реакції.

IV. Прекондиціонування прозапального шляху NF- κB як механізм впливу на синтропію

Отримані нами дані свідчать, що поліморфізм генів, які забезпечують імунну відповідь організму лежить в основі генетичної схильності до розвитку імунноопосередкованих захворювань та визначає високу сприйнятливості до інфекційних і алергічних захворювань. Відповідно до концепції тривалої та низькоінтенсивної активації NF- κB як можливої молекулярної основи синтропії захворювань внутрішніх органів, нами проведено дослідження, які стосуються механізмів прекодиціонування прозапального шляху NF- κB .

Стратегічна мішень терапії цілої низки захворювань, в яких задіяний сигнальний каскад NF- κB - є системна запальна відповідь і пов'язані з нею гіперліпідемія та інсулінорезистентність. Сьогодні в терапії для регуляції даних процесів успішно використовують

тіазолідиніони - агоністи рецепторів, що активують проліферацію пероксисом- γ (PPAR- γ).

Додавання до стандартної терапії пацієнтів з ІХС та метаболічним синдромом піоглітазону призвело до зниження концентрації в сироватці крові тригліцеридів, б-ліпопротеїдів, загального холестерину і загальних ліпідів, причому не тільки в порівнянні з вихідними показниками цих пацієнтів до лікування, але і з показниками групи порівняння після стандартної терапії [2].

Отримані дані підтверджують, що призначення піоглітазону ефективно впливає на процеси, пов'язані з інсулінорезистентністю, сприяє значному зниженню концентрації імунореактивного інсуліну і достовірно - рівню глюкози в крові, що свідчить про зменшення ступеня вираженості інсулінорезистентності.

Застосування піоглітазону в комплексній терапії хворих з ІХС та метаболічним синдромом знижує рівень системного запалення, ліпідного обміну та істотно знижує інсулінорезистентність. Включення піоглітазону в комплексну терапію пацієнтів з ІХС (стенокардія напруги) на тлі метаболічного синдрому не призводить до зростання серцево-судинних ризиків і покращує клінічний перебіг захворювань, підвищує ефективність стандартної терапії ІХС. Проведене дослідження дозволяє рекомендувати включення піоглітазону в комплексну терапію ІХС та метаболічного синдрому.

Інший препарат, що володіє протизапальною та інсуліносенситайзерною активністю – метформін. Проведено оцінку його впливу на NF- κ B-сигнальний шлях у хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому. Включення щомісячного курсу метформіну в комплексну терапію ІХС знижувало продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α і зменшувало концентрацію С-пептиду в сироватці [18].

Зроблено висновок, що включення метформіну в комплексну терапію ІХС при метаболічному синдромі перешкоджає активації NF- κ B під дією ендогенних прозапальних цитокінів.

Враховуючи отримані результати, було розглянуто дані літератури, що стосуються молекулярних механізмів дії метформіну і піоглітазону і ролі ядерних чинників транскрипції: NF- κ B і PPAR- γ .

Результати власних досліджень свідчать про значне зниження рівня цитокінів запалення при включенні метформіну і піоглітазону в комплексну терапію ІХС у осіб з метаболічним синдромом. У жінок похилого віку це мало місце як за наявності абдомінального ожиріння, так і без нього, що свідчить про визначальну роль системного запалення і інсулінорезистентності в патогенезі метаболічного синдрому.

Представляється ймовірним, що загальним механізмом дії зазначених препаратів, незважаючи на їх приналежність до груп з різними механізмами дії є їх вплив на пригнічення хронічного системного низькоінтенсивного запалення, що є основою розвитку всієї хронічної патології людини. Дані підтверджують, що є доцільним ввести визначення маркерів запалення і інсулінорезистентності в панель необхідних досліджень для встановлення ступеня ризику схильності сучасної людини до розвитку найбільш поширених захворювань, таких як серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2 типу, хронічні обструктивні захворювання легень, пухлинні захворювання та інші.

Вже є загальноприйнятною думкою, що інсулінорезистентність є патогенетичною основою метаболіч-

ного синдрому. Передбачається (Egger G., 2011), що гіпертрофована метаболічно активна жирова тканина продукує прозапальні цитокіни і ангиотензиноген, що обумовлює блокаду внутрішньоклітинних сигнальних шляхів інсуліну з розвитком інсулінорезистентності, активацію ренін-ангіотензинової системи з розвитком артеріальної гіпертонії, ендотеліальну дисфункцію, гіперліпідемію і запальне пошкодження стінки артерій з розвитком атеросклерозу.

Зроблено висновок про необхідність зміщення акценту на вивчення молекулярних механізмів активації імунної системи, припускаючи відносно інсулінорезистентності етіологічну роль хронічного системного запального процесу. Визнання хронічного системного запалення етіологічним фактором інсулінорезистентності, будь хронічне системне запалення набутих або генетично детермінованим, дозволяє, на наш погляд, остаточно закріпити за метаболічним синдромом статус нозологічної форми, а не синдрому (сукупності тільки патогенетично пов'язаних симптомів, що не мають загальної етіології) і, тим більш, не «сукупності окремих, нічим не пов'язаних факторів ризику серцево-судинних захворювань». У свою чергу, вивчення зовнішніх, генетичних і молекулярних факторів хронічного системного запалення і інсулінорезистентності дозволить відкрити нові шляхи профілактики та лікування хронічної патології людини [17].

В подальших дослідженнях показано, що застосування комбінації метформіну і раміприлу (відповідно 1000 мг і 5 мг на день) у комплексному лікуванні метаболічного синдрому протягом 6 міс призводить до покращення клінічного перебігу ІХС, зменшення кількості та тривалості больових серцевих приступів, зниження функціонального класу стенокардії напруги, зменшення проявів хронічної серцевої недостатності, нормалізації артеріального тиску та зменшення абдомінального ожиріння.

Такий вплив можна розглядати як профілактику розвитку цукрового діабету 2 типу та його серцево-судинних ускладнень. Комбінація метформіну і раміприлу в комплексному лікуванні метаболічного синдрому є ефективним і безпечним варіантом терапії [27,28].

Для підтвердження отриманих даних було вивчено ефективність середньострокового включення метформіну в комплексну терапію хворих з цукровим діабетом 2 типу в поєднанні з ІХС для обґрунтування раціональних термінів та доз застосування препарату. У 52 пацієнтів, що страждають на цукровий діабет 2 типу та ІХС досліджено вплив включення метформіну (1 г на добу) до комплексної терапії протягом 3-х місяців, порівняно з вихідним рівнем та результатами, отриманими через 1 місяць лікування.

Отримані результати показали, що через 3 місяці у хворих зберігається тенденція до поліпшення клінічних показників: зниження функціонального класу стенокардії напруги, ступеня тяжкості серцевої недостатності, артеріального тиску, а також зберігається досягнуте зниження індексу маси тіла. Відзначається подальше поліпшення показників ліпідного обміну: зниження рівня загального холестерину, тригліцеридів та індексу атерогенності. Зберігається досягнутий за 1 місяць рівень глікозильованого гемоглобіну, С-пептиду, індексу інсулінорезистентності та системного запалення. Результати свідчать про те, що призначення метформіну пацієнтам, які страждають на цукровий діабет 2 типу та ІХС протягом 3 місяців, є ефек-

тивним і безпечним методом лікування таких пацієнтів [20].

Таким чином, сигнальна трансдукція ядерного фактору транскрипції κB , яка є критичним пунктом, в якому перехрещуються основні прозапальні, метаболічні та регуляторні шляхи, задіяні при розвитку хронічного запалення підлягає корекції стану прекодиціювання регуляторних систем, особливо за наявності поліморфних варіантів генів, що кодують основні ферменти, рецептори та регуляторні білки [10,11].

Отримані результати сприятимуть формуванню системного підходу до розробки та використання новітніх технологій профілактики та ефективної фармакогенетичної терапії хвороб, в основі яких лежить хронічне запалення,

Література

- Абатуров О.Є. Генетичний поліморфізм Asp299Gly гена Толл-подібного рецептора 4 в дітей із хелікобактерною інфекцією / О.Є. Абатуров, О.М. Герасименко, О.А. Шликова, І.П. Кайдашев // Здоров'я ребенка. – 2013. – № 6 (49). – С. 14-18.
- Винник Н. И. Особенности клинической эффективности пиоглитазона в комплексной терапии больных с ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома / Н.И. Винник, Л.А. Куценко, Н.Л. Куценко, Т.В. Мамонтова, И.П. Гординская, М.В. Микитюк, О.А. Шлыкова, Л.Е. Веснина, И.П. Кайдашев // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 1 (15). – С. 79–86.
- Дубинская Г.М. Роль полиморфизма генов TLR-2, TLR-3, TLR-4 при гриппе / Г.М. Дубинская, Н.О. Приймченко, И.П. Кайдашев, В.И. Похилько, К.Ф. Чуб // Georgian medical news (Медицинские новости Грузии). – 2014. – № 7-8 (232-233). – С. 51-55
- Измайлова О.В. Полиморфизм Toll-подобного рецептора 2Arg753Gln связан с повышенным уровнем синтеза специфических иммуноглобулинов Е у больных аллергическими заболеваниями / О.В. Измайлова, Н.Л. Куценко, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев // Аллергология и иммунология. – 2011. – Т.12, №3. – С.233 – 236.
- Измайлова О.В. Зв'язок поліморфізмів генів TLR2 та TLR4 зі схильністю до окремих урогенітальних інфекцій / О.В. Измайлова, О.А. Шликова, Н.О. Боброва, І.П. Кайдашев // Цитология и генетика. – 2011. – № 4. – С. 29–35.
- Измайлова О.В. Наявність поліморфної алелі 896G гена TLR4 (rs4986790) визначає знижену продукцію прозапальних цитокінів IL-6 та ФНП- α / О.В. Измайлова, О.А. Шликова, І.П. Кайдашев // Імунологія та алергологія: Наука і практика. – 2013. – № 4. – С. 91-94.
- Кайдашев И. П. NF- κB -сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза / И. П. Кайдашев // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 3 (35). – С. 35 – 43.
- Кайдашев И. П. Активация NF- κB при метаболическом синдроме / И. П. Кайдашев // Физиологический журнал. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 93 – 101.
- Кайдашев И.П. Роль NF- κB в функционировании отдельных тканей, развитии и синтропии заболеваний основных систем организма / И.П. Кайдашев // Журн. НАМН України. – 2012. – 18(2). – С. 186–198.
- Кайдашев И.П. Сиртуины – универсальные регуляторы клеточных функций / И.П. Кайдашев // Biopolymers and Cell. – 2012. – Vol. 28, № 2. – P.93-102.
- Кайдашев И.П. Система сиртуинов и возможности регулирования ее состояния в клинической практике (обзор литературы) // Журнал НАМН України. – 2012. – Т. 18, № 4. – С. 418-429.
- Кайдашев И.П. Активация ядерного фактора κB как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома / И.П. Кайдашев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 3. – С. 65-72.
- Кириченко Т.С. Клинико-иммунологическая характеристика ВИЧ-инфекции у больных с полиморфизмом Asp299Gly гена Толл-подобного рецептора 4 / Т.С. Кириченко, Т.И. Коваль, И.П. Кайдашев, Г.М. Дубинская // Georgian medical news (Медицинские новости Грузии). – 2013. – № 11 (224). – С. 30-35.
- Куценко Н.Л. Связь полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов 2 и 4 с аллергическими заболеваниями с повышенными уровнями специфических иммуноглобулинов Е / Н.Л. Куценко, О.В. Измайлова, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев // Цитология и генетика. – 2012. – № 6. – С. 59-66.
- Куценко Н.Л. Ассоциация полиморфизма Toll-подобного рецептора 4 Asp299Gly с повышенным уровнем продукции алергенспецифических иммуноглобулинов Е у пациентов с аллергическими заболеваниями / Н.Л. Куценко, О.В. Измайлова, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев // Иммунология. – 2011. – Т. 32, №6. – С. 310 – 313.
- Лавренко А.В. Эффективность метформина как начальной сахароснижающей терапии больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом типа 2 / А.В. Лавренко, Л.А. Куценко, И.Л. Солохина, И.П. Кайдашев // Лікарська справа. – 2011. – № 1/2. – С. 89-95.
- Лавренко А.В. Метформин и пиоглитазон как средства борьбы с системным воспалением низкой интенсивности / А.В. Лавренко, Н.И. Винник, С.М. Расин, М.С. Расин, И.П. Кайдашев // Проблемы экологии та медицини. – 2012. – № 3-4. – С. 3-8.
- Лавренко А.В. Влияние метформина на продукцию провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентность (NF- κB -сигнальный путь) / А.В. Лавренко, Н.Л. Куценко, Л.А. Куценко, Т.В. Мамонтова, И.П. Кайдашев // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 2. – С. 25-28.
- Лавренко А.В. Фармакогенетические особенности действия метформина у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, с учетом полиморфизма гена PPAR- γ 2 / А.В. Лавренко, О.А. Шлыкова, Л.А. Куценко, Т.В. Мамонтова, И.П. Кайдашев // Терапевтический архив. – 2012. – № 9. – С.35-40
- Лавренко А.В. Результаты 3 месячного лечения метформином пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца / А.В. Лавренко, М.С. Расин, Л.Г. Савченко, Т.В. Мамонтова, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев // Проблемы экологии та медицини. – 2014. – Т. 18, № 3-4. – С. 71 – 74
- Левченко Л.Ю. Асоціація поліморфізму 896A/G гена TLR4 з перебігом atopічного дерматиту у дітей зі схильністю до гострих респіраторних вірусних інфекцій / Левченко Л.Ю., Измайлова О.В., Шликова О.А., Кайдашев І.П. // Проблемы экологии та медицини. – 2012. – № 3-4. – С.9-12.
- Левченко Л.Ю. Поліморфізм 896A/G гена TLR4, а не 1196C/T гена TLR4 та 2258G/A гена TLR2 визначає тяжкий та ускладнений перебіг atopічного дерматиту у дітей / Л.Ю. Левченко, О.В. Измайлова, О.А. Шликова, І.П. Кайдашев // Цитология и генетика. – 2013. – Т. 47, № 3. – С. 46-53.
- Ляховська Н.В. Роль поліморфізмів генів Толл-подібних рецепторів 2, 4 та білка клітин Клара в розвитку бронхіальної астми у дорослих / Н.В. Ляховська, О.В. Измайлова, О.А. Шликова, І.П. Кайдашев // Проблемы экологии та медицини. – 2013. – Т. 17, № 5-6. – С. 71-80.
- Ляховська Н.В. Вміст медіаторів алергічного запалення в сироватці крові у хворих на atopічну бронхіальну астму залежно від поліморфізму 2258G/A гена TLR-2 / Н. В. Ляховська, О. А. Шликова, Н. О. Боброва, О. В. Измайлова, І. П. Кайдашев // Астма та алергія. – 2013. – № 3. – С. 43-46.
- Ляховська Н.В. Поліморфізм гена білка клітин Клара у хворих на atopічну бронхіальну астму / Н.В. Ляховська, О.А. Шликова, О.В. Измайлова, І.П. Кайдашев // Імунологія та алергологія: Наука і практика. – 2013. – № 4. – С. 25-29.
- Мамонтова Т.В. Микрофлора ротової порожнини як фактор розвитку захворювань серцево-судинної системи / Т.В. Мамонтова, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев // Укр. мед. часопис. – 2014. – Т. 102, № 4. – С. 186-192.
- Савченко Л.Г. Клінічна характеристика ефективності комбінації метформіну та раміприлу в комплексній терапії хворих з метаболічним синдромом / Л.Г. Савченко, Е.І. Кайдашева, Л.О. Куценко, Н.Л. Куценко, І.Л. Гординська, Т.В. Мамонтова, Т.М. Маркіна, І.П. Кайдашев // Лікарська справа. – 2013. – № 1. – С. 109-117.

28. Савченко Л.Г. Значення метформіну та раміприлу у вторинній профілактиці ішемічної хвороби серця і цукрового діабету 2 типу / Л.Г. Савченко, А.В. Лавренко, Н.Д. Герасименко, М.С. Расін, І.П. Кайдашев // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 1, Вип. 3(110). – С. 304-307.
29. Сакевич В. Д. Розповсюдженість гаплотипів поліморфних генів TLR 2, TLR 4, CLC-10 та їх зв'язок з окремими імунологічними показниками у хворих на алергічний риніт / В.Д. Сакевич // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 5-6. – С. 16 –20.
30. Сакевич В. Д. Поширеність поліморфних алелей 2258G/A гена TLR2 та їх зв'язок з окремими імунологічними показниками серед хворих на алергічний риніт / В. Д. Сакевич, О. А. Шликова, Н. О. Боброва, І. П. Кайдашев // Астма та алергія. – 2013. – № 3. – С. 51-55.
31. Сакевич В.Д. Розповсюдженість поліморфної алелі rs420297 C/T гену галектину-10 (CLC-10) та її зв'язок з окремими імунологічними показниками серед хворих на алергічний риніт / Сакевич В.Д., Шликова О.А., Ізмайлова О.В. // Імунологія та алергологія: Наука і практика. – 2013. - № 3. – С. 8-13.
32. Сакевич В.Д. Клінічний перебіг та особливості стану клітинного й гуморального імунітету у хворих на алергічний риніт / В.Д. Сакевич, Н.Л. Куценко, М.В. Микитюк, І.П. Кайдашев // Лікарська справа. – 2014. – № 1-2. – С. 15-20.
33. Сакевич В.Д. Особливості імунного статусу хворих на алергічний риніт у залежності від поліморфізму генів TLR 2, 4 та галектину-10 / В.Д. Сакевич, О.А. Шликова, І.П. Кайдашев // Проблеми екології та медицини. – 2014. – Т. 18, № 3-4. – С. 34-39 (англ. 39-43).
34. Скочко О.В. Роль некоторых пародонтопатогенных микроорганизмов и Asp299Gly полиморфизма гена TLR4 в патогенезе атеросклероза / О.В. Скочко, Н.А. Боброва, О.В. Измайлова, И.П. Кайдашев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. - № 5.- С. 83-86.
35. Скочко О. В. Количественный анализ отдельных групп микроорганизмов выделенных из атеросклеротически измененных коронарных артерий пациентов в зависимости от Asp299Gly полиморфизма гена TLR4 / О. В. Скочко, Л. Э. Веснина, Н. А. Боброва, О.А. Шликова, Т.В. Мамонтова, О.В. Измайлова, И.П. Кайдашев // Лікарська справа. – 2012. - № 3-4. – С. 82-86.
36. Скочко О.В. Аналіз окремих груп мікроорганізмів, виділених із атеросклеротично змінених коронарних артерій хворих, в залежності від Asp299Gly поліморфізму гена TLR4 / О.В. Скочко, Л.Е. Весніна, Н.О. Боброва, О.А. Шликова, Т.В. Мамонтова, О.В. Измайлова, І.П. Кайдашев // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 3-4. – С. 56 –58.
37. Скочко О.В. Взаимосвязь заболеваний пародонта с факторами риска развития ишемической болезни сердца / О.В. Скочко, Т.В. Мамонтова, Л.Е. Веснина, И.П. Кайдашев // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 2. – С. 87 – 94.

ENGLISH VERSION: FEATURES OF NF-KB-MEDIATED SIGNAL TRANSDUCTION AND DEVELOPMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH DISEASES OF INTERNAL ORGANS ARE DETERMINED BY MICROBIAL FACTOR AND INDIVIDUAL REACTIVITY OF THE BODY (REVIEW OF OWN RESEARCH FINDINGS)*

L.E. Vesnina, O.V. Izmailova, O.A. Shlykova, I.P. Kaidashev

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

The paper identifies the etiological significance of periodontopathogenic microflora in the initiation of low-intensity systemic inflammation, which together with insulin resistance and lipid metabolism determines the development of atherosclerosis and coronary heart disease. On the basis of obtained data, the paper substantiates the concept of permanent activation of transcription factor NF-κB as the molecular foundation of systemic inflammation and other components that form the metabolic syndrome. The role of polymorphic variants of TLR 2,4,3,6 genes in shaping the individual reactivity of patients has been determined. The participation of genetic variation of receptor and structural proteins in determining the individual sensitivity, clinical course and complications of infectious diseases – hepatitis C, influenza, and EBV-viral infection has been justified. The up-to-date role of fundamental processes of innate and acquired immunity in the pathogenesis of atopic dermatitis, allergic rhinitis and bronchial asthma has been demonstrated. The efficiency of developed methods of therapy with additional inclusion of metformin and pioglitazone has been demonstrated, the application of pharmacogenetic approach to treatment has been substantiated. The obtained results will contribute to the formation of a systematic approach to the development and use of new technologies for prevention and effective pharmacogenetic treatment of diseases which are based on chronic inflammation.

Key words: systemic inflammation, transcription factor NF-κB, periodontopathogenic microflora, pharmacogenetic

I. The role of periodontal pathogenic microflora in the initiation of systemic inflammation, etiology and pathogenesis of atherosclerosis

Recent studies have attracted the attention of scientists to the specific source of systemic infection. It has

been found that under certain conditions a change in biocenosis occurs and oral microflora changes its range toward the high pathogenicity, becoming not only the cause of inflammatory diseases of the dentition, but of inflam-

* To cite this English version: L.E. Vesnina, O.V. Izmailova, O.A. Shlykova, I.P. Kaidashev. Features of NF-κB-mediated signal transduction and development of systemic inflammation in patients with diseases of internal organs are determined by microbial factor and individual reactivity of the body (review of own research findings // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2015. - Vol 19, № 3-4. - P. 30–37.

matory diseases of other organs and systems as well, which is an extremely negative phenomenon [26].

Identifying the leading etiopathogenetic factors of the most common cardiovascular diseases such as coronary heart disease (CHD), myocardial infarction, angina pectoris, hypertension, peripheral vascular disease, stroke, has shown that among the entire range of factors, chronic infection and inflammation are the key ones [8, 9]. The presence of excessive quantities of periodontopathogenetic microflora in various inflammatory diseases of the mouth was the basis of assumption that in the diseases of dentition, the pathogenetic mechanisms of which involve the expressed immunological components, changes in organs or tissues of the cardiovascular system are observed.

Further research confirmed that not only periodontopathogenetic microflora is a key source which performs the triggering role in the development of local and systemic chronic inflammation, but also acts as an independent risk factor for CHD.

During examination of CHD patients with inflammatory diseases of the dentition, a number of risk factors were identified, including male sex (63.5%), hereditary nature of coronary heart disease (41.3%) and arterial hypertension – AH (76%), AH in anamnesis (57%), overweight and obesity (85.7%), diabetes mellitus type 2 (31.7%), inflammatory diseases of the dentition (3.2-84.1%), smoking (49.2 %), psycho-emotional stress (100%), systemic inflammation, impaired glucose tolerance (49.2%), dyslipidemia, microalbuminuria (23.8%). The presence of inflammatory pathology of the dentition (mono- or comorbidity) was observed in 95.3% of patients, median caries in 44.4%, chronic periodontitis in 36.5%, local periodontal disease in 84.1%, chronic generalized periodontitis in 3.2% of patients.

The results confirm that along with the already known risk factors (obesity, dyslipidemia, hypertension, carbohydrate metabolism) in patients with CHD the proportion of inflammatory diseases of the dentition is 95.2%. The established relationship between periodontal diseases and risk factors of CHD according to the correlation analysis influences the development of atherosclerotic process.

The results show that disorders of metabolic processes that occur in CHD (carbohydrate metabolism disturbance, dyslipidemia, systemic inflammation) and sensitivity of periodontium and its structures to the factors that form proatherogenic range of metabolic disorders are the basis for a close relationship with the condition of oral microflora and justify the risk of the pathology of systemic inflammatory component, including cardiovascular disease [37].

Investigation of coronary artery samples obtained at autopsy of patients who died of coronary artery disease and healthy people showed the presence of periodontopathogenetic microorganisms in atherosclerotic plaques of 83.9%. In determining the DNA of pathogens by polymerase chain reaction, in 51.6% of cases 2 or more microorganisms were manifested, among them most often – *Porphyromonas gingivalis* (64.5%), *Treponema denticola* (41.9%), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (32.3%), and less frequently – *Bacteroides forsythus* and *Prevotella intermedia* (12.9 and 6.5% respectively). It should be noted that only in 11.1% of coronary vessels samples, in plaques of which microorganisms were present, they were identified in intact tissues [34, 36].

The obtained data required to determine the maximum number of microbial flora and quantification of certain types of pathogenic and opportunistic microorganisms in atherosclerotic lesions of vessels, assessment of microcytosis, level of microflora imbalance which led to the development of the method for determining the microflora in atherosclerotic lesions of vessels with the release of microbial DNA followed by amplification and detection of the results [35].

Investigating the presence of different types of parodontopathogenic microorganisms in the blood vessels in CHD enabled us to come to the conclusion that their DNA detection rate reaches 100% in tissue samples of atherosclerotic plaques in coronary arteries. Analysis of own data and the data of other authors allowed us to identify the main mechanisms initiated by the impact of long-persistent oral microbiota in the development of atherosclerosis: the direct one – bacterial penetration with the bloodstream into the cells of vascular endothelium; and / or indirect one – bacterial stimulation of the production of mediators with atherogenic and pro-inflammatory systemic effects. Both ways cause the development of main manifestations of atherosclerosis, such as endothelial dysfunction, systemic inflammation, platelet aggregation and the formation of atheromatous plaques and require the modern approaches to prevention and treatment of diseases of the cardiovascular system, taking into account the mechanisms of influence of the bacterial infection in the development of atherosclerosis [26].

II. Genetic variability as a factor of influence on immune reactivity of the body to microbial factors

Recent studies show that individual reactivity and susceptibility to microbial infection and viral pathogens to a large extent depends on the genetic processes of implementation of hereditary information and epigenetic influences.

Taking into account the presence of parodontopathogenic microorganisms in atherosclerotic plaques and the surrounding tissues of patients who died of ischemic heart disease, there has been raised a question of possible connection of atherosclerosis and genetic factors, in particular the polymorphic variants of genes that mediate the processes of immune response, such as genes of Toll-like receptors (TLR). As is known, TLRs belong to the pattern-recognizing group of receptors. In particular, TLR2 recognizes peptidoglycan – the main structural component of the cell wall of gram-positive bacteria and microbial lipopeptides of gram-positive and gram-negative bacteria. TLR4 interacts with lipopolysaccharide (LPS) and lipoteichoic acid which is the main component of cell membranes of bacterial cells.

The study of coronary artery samples of patients who died of ischemic heart disease and those who died due to other causes, not related to coronary artery disease, was conducted. Asp299Gly polymorphic area of TLR4 gene was amplified using specific primers. Studies have shown that in patients who died of ischemic heart disease, the polymorphic allele of the gene TLR4 G 896 was significantly more common ($p = 0.04$), OR 2.92 (1.15-7.41).

Moreover, it was found that the presence of the polymorphic allele G of TLR4 gene in individual genotype determines the increased contamination of the plaque tissue by representatives of certain types of odontogenic pathogens: *Lactobacillus* spp., *Enterobacterium* spp., *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp.,

Mobiluncus spp. / *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. The results showed the participation of these groups of microorganisms in the pathogenesis of atherosclerosis, and identified the etiologic role of polymorphic variant of TLR4 gene in increased microbial contamination of tissues of coronary arteries [36].

It was found that in the group of patients with atherosclerotically modified coronary vessels, there were 15 individuals with genotype AA (Asp299Asp) of TLR4 gene, 3 – with genotype AG and 2 – with genotype GG. Genotypes AG and GG were combined into one group as the carriers of mutant allele G. The carriers of allele G (AG and GG) had a significantly higher content of microbial DNA of *Lactobacillus* spp. 4.20 ± 0.62 as against 3.01 ± 0.14 in carriers of allele A (AA) ($p < 0.05$), *Enterobacterium* spp. – 4.68 ± 0.87 as against 3.09 ± 0.17 ($p < 0.05$), *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. – 3.47 ± 0.60 as against 1.78 ± 0.16 ($p < 0.05$), *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp. – 3.06 ± 0.46 as against 2.18 ± 0.10 ($p < 0.05$), *Peptostreptococcus* spp. – 3.08 ± 0.67 as against 2.00 ± 0.11 ($p < 0.05$) [35].

It was confirmed that investigated odontogenic pathogens play an important role in the pathogenesis of atherosclerotic lesions of the coronary vessels and the development of coronary artery disease. Important is the role of TLR4 gene polymorphism, when individuals with 299Gly allele have a chance of contracting CHD by 2.92 times more likely than those with the presence of 299Asp allele [34].

The data prompted us to pay attention to the relationship of microbial genetic factors with the change of genetic status of the immune system elements already in other pathological conditions.

Taking into account the possible involvement of TLR in the immunopathogenesis mechanisms of urogenital infections, we studied the population prevalence of SNP of TLR2 Arg753Gln genes with the replacement of G to A in position 2258 (rs5743708) and TLR4 Asp299Gly with the replacement of A for G in position 1187 (rs4986790), as well as Thr399Ile with the replacement of C to T in position 1487 (rs4986791) among the apparently healthy individuals of Poltava population and among patients with common urogenital diseases. We clarified the role of functional polymorphism in genes that encode TLR in the development of susceptibility to infection with the most common causative agents of urogenital infections [5].

Genotyping of the studied groups as to the polymorphisms of TLR2 Arg753Gln gene and TLR4 Asp299Gly gene, Thr399Ile was conducted using PCR and subsequent restriction analysis. Statistically significant association between A allele of TLR2 gene ($p = 0.0018$) and G allele of TLR4 gene ($p = 0.085$) with the presence of urogenital diseases was determined.

Analysis of the obtained data led us to the assumption of a reliable association between the presence of mutant alleles of TLR2 Arg753Gln and TLR4 Asp299Gly genes and increased risk of contracting common urogenital infections, in particular whose causative agents are *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*.

The search for pathogenetic factors that would substantiate the mechanism of increased risk of infection directed the attention to the study of synthesis of pro-inflammatory cytokines (interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α)) and anti-inflammatory cytokines – IL-10 by mononuclear cells of peripheral blood (MCPB) in

patients with various 896A/G polymorphic variants of TLR4 gene (rs4986790) under TLR ligands (LPS and zymosan) [6].

The results displayed the insufficient production of inflammatory cytokines IL-6 and TNF- α . It was concluded that the reduced ability to produce inflammatory cytokines (IL-6 and TNF- α) in response to LPS and zymosan in patients with existing 896G allele of TLR4 gene (rs4986790) can cause susceptibility to infection with gram-negative (in particular, urogenital) pathogens and cause immunodeficient condition that is of hereditary nature, involving at least the functional polymorphism of TLR4 (rs4986790).

An important step was the study of the mechanisms of immunoregulation in patients with atopic bronchial asthma (ABA) depending on the polymorphism 2258G/A of TLR-2 gene (rs5743708) [24]. The examination of representatives of patients with ABA from Poltava population showed that single-nucleotide polymorphism 2258G/A of TLR2 gene is revealed in them more often than in healthy individuals.

It was determined that there is a clear dependence of patients' immune status on TLR2 genotype. In patients with compensated course of ABA who carry homozygous allele G, a wide range of positive correlation relationships against the background of increased IL-4 level is formed. Heterozygous variant of TLR2 gene in patients with compensated ABA promotes the imbalance of immune system with activation of IL-10 production, a significant decrease in the number of correlation relationships of immune-dependent structures and direct linear relations between natural regulatory T cells and T-helper cells and lymphocytes.

It was suggested that controllability of ABA course under conditions of heterozygous TLR-2 genetic apparatus and certain decrease in activity of innate immunity, is possible due to the direct interaction between regulatory T cells with other types of lymphocytes which creates a balance between effector and regulatory mechanisms of the immune response. The increased level of inducible IL-10 of T-reg cells in ABA allowed to confirm their important role in the diagnosis and promising outlook in the treatment of atopic states, especially in patients with functional genetic disorders.

Taking into account the multifactorial nature of ABA as pathology, gene polymorphism of Clara cells protein (A38G), with specific weight of 16 kDa (SS16) in adults of Poltava population, the features of clinical course of ABA and level of total IgE depending on changes in the genome [25] were investigated.

It was determined that polymorphic variant 38G of CC16 gene is significantly more common in patients with ABA than the group of population control ($p = 0.019$), and the level of total IgE is statistically and significantly higher in patients with heterozygous (AG) and homozygous (GG) variant of CC16 gene. The carriership of polymorphic allele 38G of CC16 gene influenced the ABA clinical manifestations: fungal sensitization, atopic dermatitis and tuberculosis in anamnesis were observed in patients; it necessitated more frequent administration of glucocorticoids.

An important step was the cumulative study of 2258G/A polymorphisms of TLR2 gene (rs5743708) and 896A/G of TLR4 gene (rs4986791), protein gene of Clara cells (A38G), with specific weight of 16 kDa (CC16) in adults of Poltava population and defining the features of

the immune status and clinical course of bronchial asthma depending on changes in the genome [23].

The results show that in patients with BA it is more likely to identify TLR2 gene ($p = 0.04$) against background of GA genotype (11.1%), in patients who are carriers of the mutant allele A of TLR2 gene in anamnesis pneumonia was observed more frequently ($p = 0.046$) and there were signs of candidiasis ($p = 0.034$) as compared with patients without polymorphism.

In the study of TLR 4 gene polymorphism it was found that AG genotype is statistically more likely ($p = 0.04$) to be found in the group with BA (15.6%) than in the control group. In patients with 896A/G polymorphisms of TLR4 gene the disease initiated in childhood ($p = 0.03$), food factors were detected in the sensitization spectrum ($p = 0.02$) and there were signs of other allergic pathologies ($p = 0.045$).

The results gave us the opportunity to affirm the importance of the study of 896A/G polymorphisms of TLR4 gene and 2258G/A of TLR2 gene, A38G gene of CC16 gene for the diagnosis, prevention and treatment of BA.

The latest data concerning the important role of TLR2 gene as a candidate gene in the development of asthma in children, possible connection of TLR2 gene polymorphism with allergic asthma contributed to determining the presence of relationship between TLR2 Arg753Gln polymorphism (NP_003255.2) and increased synthesis of specific E immunoglobulins in patients with allergic diseases [4].

It was confirmed that TLR2 Arg753Gln polymorphism is associated with increased levels of sIgE production in patients with allergic diseases. TLR2 polymorphism can also affect numerous functional consequences of TLR2 activation related to signalling pathways of NF- κ B and MAPK, including sIgE production. The available results allowed to consider this as polymorphism as an additional predictive index used for genetic research of allergic diseases.

Similar results were also obtained by us in the study of association of Toll-like receptor 4 polymorphism (NP_612564.1) with increased production of specific IgE in patients with allergic diseases [15]. It was determined that Asp299Gly polymorphism of TLR4 gene is associated with increased production of sIgE in patients with allergic diseases.

Overall, the research results not only demonstrate the relationship of TLR2 (rs5743708) and TLR4 (rs4986790) polymorphisms with increased production of specific IgE in patients with allergic diseases, but also allows to use these single nucleotide replacements as additional prognostic features of individual susceptibility to these diseases [14].

The important property of TLR consists not only in the fact that it is a central link of the innate immune in antiviral immune response, but also in their ability to interact with the structures of viruses – proteins, glucoproteins, lipoproteins, RNA and DNA which significantly contributed to further study. Respiratory viruses – influenza, parainfluenza, adenoviruses, rhinoviruses and respiratory syncytial virus are the most common causes of acute respiratory viral infections (ARI) in children. Viral infection is one of non-specific factors that reinforce the effect of causal factors in atopic dermatitis, and is the most significant risk factor for atopic syndrome.

Therefore, at the next stage the association of 896A/G polymorphism of TLR4 gene with features of

clinical course in atopic dermatitis in children with a tendency to frequent SARS was studied [21].

Analysis of the obtained data showed that in the group of children with atopic dermatitis with susceptibility to frequent SARS the mutated 896G allele of TLR4 gene is detected significantly more frequently (9.3%) as compared with the control group ($\chi^2 = 4.33$; OR = 5.06 ; CI = 1.28-20.08, $p = 0.038$). The presence of mutant 896G alleles of TLR4 gene was associated with severe course of the disease ($p=0.0485$); concomitant adenoid vegetations combined with allergic rhinitis and / or BA ($p=0.0248$) and allergic rhinitis ($p = 0.0053$); polyvalent allergy to 4 types of allergens ($p=0.0485$). It is concluded that the presence of 896A/G polymorphism of TLR4 gene is essential in determining the severity of atopic dermatitis and development of complications.

Detecting the presence of 1196C/T polymorphisms of TLR4 gene (rs4986791) and 2258G/A of TLR2 gene (rs5743708) in children with atopic dermatitis and possible association of these polymorphisms with increased susceptibility to infection did not produce credible results [22].

The research determined that 2258G/A polymorphism of TLR2 gene (rs5743708) is important in determining the course of allergic rhinitis (AR), confirming the pathogenetic link between innate and adaptive immunity in AR [30.32].

In particular, the significant difference between the groups of patients with AR with the presence of mutant 2258G/A allele of TLR2 gene and homozygous carriers of the "wild" alleles in terms of CD4⁺ (U ($n = 42$; $n = 3$) = 12.00; $p = 0.020$) was revealed. In patients with AR, mutant 2258G/A allele of TLR2 gene, the level lymphocytes was significantly higher than in homozygous carriers of the "wild" allele (U ($n = 42$; $n = 3$) = 11.50; $p = 0.019$) with AR.

A broader study embraced the determining of the role of genes polymorphisms, not only 2258G/A of TLR2 gene (rs5743708), and 896A/G of TLR4 gene (rs4986790) and galectin-10 gene (rs420297 C/T)) in the pathogenesis of AR, in order to improve knowledge of immunological mechanisms of this disease [29, 33].

The study of allergic anamnesis revealed that in 76% of cases AR in patients is largely of hereditary nature on the mother's side (36%), it mostly begins in childhood and adolescence (88%) and in 44% is accompanied by other allergic diseases. 89% of patients with AR had positive skin tests for domestic, epidermal, pollen, food and fungal allergens, 82% had polyvalent sensitization to two or more groups of allergens.

In the study of the immune status of patients with AR it was found that in 15% of patients eosinophilia, increased average levels of total immunoglobulin E, the relative increase in the number of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg cells with reduction of IL-10 and increased IL-4 were observed.

In the group of patients with AR, prevalence of TLR2 gene polymorphism (rs5743708) was established: GG genotype was 93.3%, genotype GA – 6.6%, genotype AA was not observed.

The spread of TLR4 gene polymorphism (Asp299Gly): AA genotype was 92.3%, genotype AG – 7.7%, GG genotype was not observed. The significant difference between the frequencies of genotypes in the control group and patients with AR ($p = 0.03$) was detected. In patients with AR, G allele carriers for 896A/G polymorphism of TLR4 gene, the atopic pathology was

detected: concomitant BA ($p = 0.0003$), concomitant AD (0.0031) and BA in combination with AD ($p = 0.0005$).

The spread of rs420297 polymorphism of galectin-10 gene among persons living in Poltava region is CC-76%; CT-22%; TT-2%. The significant difference between the frequencies of genotypes in the control group and patients with AR ($p = 0.04$) and the frequency of T allele of CLC-10 in the group of patients was observed: by 30% as compared with the control group, 13% ($\chi^2 = 6.42$; $p = 0.011$), rs420297 polymorphism of CLC-10 gene was significantly more common in the group of patients with RA. The development and course of allergic rhinitis is associated with rs420297 polymorphism of CLC-10 gene (a year-round form of AR occurs significantly more often in patients with AR mutant allele CLC-10 ($p = 0.0001$)).

Moreover, the significant association between the presence of polymorphic alleles of CLC-10 gene and $CD4^+$ levels ($p=0.014$), $CD4^+CD25^+$ ($p=0.012$) was revealed; in the group of homozygous carriers of polymorphic allele T and allele C of CLC-10 gene the significant association between the presence of polymorphic allele of CLC-10 gene and $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ levels ($p=0.037$), $CD4^+$ ($p = 0.014$) was established. It was determined that individuals who have polymorphic allele of CLC-10 gene have significantly higher levels of IgE ($p = 0.013$) and IL-4 ($p = 0.004$) and lower level of IL10 ($p = 0.038$) [31].

One of the most common bacterial infections is caused by *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), promoting the development of gastric diseases, immune and inflammatory responses. However, the severity of inflammation may depend on the interaction of certain factors such as the virulence of pathogen, reactivity, external factors. Among etiopathogenetical factors, genetic influences play a certain role.

The features of *H. pylori* infection in children with ASP299GLY polymorphism of TLR4 gene were investigated [1].

In children with Asp/Gly SNP Asp299Gly genotype of TLR4 gene the decrease in expression of TLR4 in bioptic material of gastric mucosa, and the decrease in water-soluble sCD14 level while maintaining severe inflammatory changes in the mucosa were observed. It was determined that in children with chronic gastroduodenal inflammatory diseases Asp/Gly SNP Asp299Gly genotype of TLR4 gene is observed significantly more often than in healthy children. It is concluded that the presence of Asp/Gly SNP Asp299Gly genotype of TLR4 gene in children causes susceptibility to infection with *H. pylori*.

Scientific achievements of corporate authors suggest that the clinical course of HIV infection in patients with Asp299Gly polymorphism of TLR4 gene may have certain features that require further research in this area [13].

It was determined that in HIV-infected patients Asp299Gly polymorphism of TLR4 gene is observed significantly more frequently than in healthy subjects (12.0% and 2.1% respectively, $p < 0.005$).

Comparisons of clinical and immunological characteristics of HIV patients according to the presence of the Asp299Gly polymorphism of TLR4 gene suggest that in HIV-infected patients with existing polymorphism there are features of clinical course and immune status that should be considered during examination and treatment. In particular, the HIV heterozygous genotype (AG) of TLR4 gene is associated with increased risk of mixed pathologies of viral, bacterial and parasitic etiology. The de-

velopment of opportunistic infections in the presence of Asp299Gly polymorphism of TLR4 gene is implemented at a higher level of CD4 lymphocytes, which raises the question as to the appropriateness to reconsider the prescription of antiretroviral therapy and chemoprophylaxis of opportunistic infections.

Equally important medical problem is the search for etiopathogenic markers of such a widespread and unpredictable in terms of clinical course viral disease as influenza. The current stage of science defines the study of genetic factors associated with the development of influenza and its complications as the main focus of research.

The prevalence and prognostic significance of Arg753Gln polymorphisms of TLR2 gene, Leu412Phe of TLR3 gene, Asp299Gly of TLR4 gene in influenza were investigated [3].

Studies have shown that the frequency of heterozygous Asp/Gly genotype of TLR4 in patients with influenza is 12.69%; influenza-associated pneumonia – 14.28%, which exceeds the population control by 3.8-4.3 times ($3.33\% p < 0.005$). It was determined that the homozygous Phe/Phe genotype of TLR3 in patients with influenza-associated pneumonia is in 18.37%, which is more than in patients without influenza complications (4.76%, $p = 0.02$) and healthy individuals (5.0 %, $p = 0.03$).

The combination of mutant genotypes of TLR2, TLR3 and TLR4 was defined only in cases of influenza and influenza-associated pneumonia with the rate of 11.11-14.28% ($p < 0.005$).

It was concluded that the presence of polymorphomodified genotypes of TLR3 and TLR4, their combinations with TLR2 allows predicting the development of influenza and influenza-associated pneumonia. The risk of influenza in terms of odds ratio is 4.2 times higher than in people with Asp/Gly genotype of TLR4 gene, by 15 – in combination of mutant genotypes of TLR2, TLR3 and TLR4, and the risk of influenza-associated pneumonia is by 4.5 times higher in patients with homozygous mutant genotype Phe/Phe of TLR3.

III. The nuclear transcription factor κB from the standpoint of syntropy of infectious and non-infectious pathologies

Studies of recent decades have shown that nuclear transcription factor κB is in the centre of many pathological conditions. Its signalling pathway of receives signals from many stimuli of both infectious and non-infectious nature, it plays the role of the leading proinflammatory way.

A number of published papers and the results of our own research allowed to formulate the concept of long-term and low intensity activation of NF- κB as a possible molecular basis for syntropy of internal diseases which is based on evolutionary aspect and action conditions of advanced modern factors [7, 12].

According to the concept of syntropy and syntropic pathology, the most common diseases and pathological conditions such as insulin resistance, chronic systemic inflammation, type 2 diabetes, hepatocellular failure, atherosclerosis, osteoporosis, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, Alzheimer's and Parkinson's have common pathogenetic mechanisms, or separate elements of these mechanisms [9].

In favour of the concept are the positive results of targeted therapy with agents that affect the activity of NF- κB and the expression of its target genes (IL-1 β , IL-6, TNF-

α), influence the process of insulin resistance (biguanide, activators of PPAR- γ).

In particular, the data were obtained indicating the decrease in NF-κB activity, concentrations of proinflammatory cytokines and CRP using biguanides (metformin) and PPAR-γ activators (pioglitazone) [2, 16, 18, 19].

It should be noted that the results were obtained confirming that genetic polymorphism of proteins that are associated with a cascade of NF-κB-mediated reactions – PPAR-γ2, angiotensin receptor II type 1, TLR 2 and 4 – may influence the development of internal diseases [8], thus forming the foundation for further research and bind in certain pathogenic cascade the following elements: pathogen – perceiving (receptor) cell apparatus – interaction with signalling NFκB cascades – implementation of the inflammatory response.

IV. Preconditioning of anti-inflammatory pathway of NF-κB as a mechanism to influence syntropy

Our data suggest that polymorphisms of genes that provide immune response of the body underlie the genetic susceptibility to immune-mediated diseases and determine the high susceptibility to infectious and allergic diseases. According to the concept of long-term and low-intensity activation of NF-κB as a possible molecular basis for syntropy of internal diseases, we conducted the research related to the mechanisms of preconditioning of proinflammatory NF-κB pathway.

The strategic target for therapy of a number of diseases in which the NF-κB signalling cascade is involved is the systemic inflammatory response with hyperlipidemia and insulin resistance related to it. Thiazolidinediones – receptor agonists that activate proliferation of peroxisome-γ (PPAR-γ) – are successfully used in modern therapy for regulation of these processes.

Adding pioglitazone to the standard therapy for patients with coronary heart disease and metabolic syndrome resulted in lower concentrations of triglycerides, b-lipoproteins, total cholesterol and total lipids in serum, not only in comparison with the original parameters in these patients before treatment, but with the parameters of the comparison group after standard therapy [2].

The obtained data confirm that the prescription of pioglitazone effectively influences the processes associated with insulin resistance, helps to significantly reduce the concentration of immunoreactive insulin and reliably – the blood glucose, indicating a decrease in the severity of insulin resistance.

The use of pioglitazone in the treatment of patients with coronary heart disease and metabolic syndrome lowers systemic inflammation and lipid metabolism and significantly reduces insulin resistance. The inclusion of pioglitazone into the therapy in patients with complex coronary artery disease (exertional angina) against the background of metabolic syndrome does not increase cardiovascular risk and improves the clinical course of the disease, increases the effectiveness of standard treatment of coronary artery disease. The study allows us to recommend the inclusion of pioglitazone therapy in the comprehensive therapy of CHD and metabolic syndrome.

Another drug that has anti-inflammatory and insulinosensitizing activity is metformin. The assessment of its effect on NF-κB-signalling pathway in patients with coronary artery disease against the background of metabolic syndrome was conducted. The inclusion of monthly course of metformin into the comprehensive therapy in CHD reduced production of proinflammatory cytokines IL-

1β, IL-6, IL-8 and TNF-α, as well as reduced the level of C-peptide concentration in serum [18].

It was concluded that the inclusion of metformin in comprehensive therapy of CHD with metabolic syndrome prevents activation of NF-κB under the action of endogenous inflammatory cytokines.

Taking into account the obtained results, the data of scientific literature were considered as to the molecular mechanisms of metformin and pioglitazone and role of nuclear transcription factors: NF-κB and PPAR-γ.

The results of own research show a significant reduction of inflammatory cytokines when metformin and pioglitazone are included into the comprehensive therapy of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. In older women it took place both in the presence of abdominal obesity, and without it, indicating the crucial role of systemic inflammation and insulin resistance in the pathogenesis of metabolic syndrome.

It seems probable that the overall action mechanism of these drugs, despite their belonging to groups with different action mechanisms, is their influence on the suppression of chronic systemic inflammation of low intensity, which is the basis of all chronic human pathologies. The data confirm that it is appropriate to introduce determining the markers of inflammation and insulin resistance into the panel of necessary studies in order to establish the risk tendency of modern man to the development of the most common diseases, such as cardiovascular disease, type 2 diabetes, chronic obstructive pulmonary diseases, neoplastic diseases and others.

It is an already admitted idea that insulin resistance is the pathogenetic basis for metabolic syndrome. It is assumed (Egger G., 2011) that hypertrophied metabolically active adipose tissue produces inflammatory cytokines and angiotensinogen which renders blockade of intracellular signalling pathways of insulin with the development of insulin resistance, activation of the renin-angiotensin system with the development of hypertension, endothelial dysfunction, hyperlipidemia and inflammatory damage to the artery wall with the development of atherosclerosis.

The conclusion was made about the need to shift the focus to the studies of the molecular mechanisms of the immune system activation, suggesting as to insulin resistance the etiologic role of chronic systemic inflammation. Recognition of chronic systemic inflammation as the etiological factor for insulin resistance, whether this be chronic systemic inflammation either acquired or genetically determined, can, in our opinion, ultimately provide metabolic syndrome with the status of a nosology instead of a syndrome (the assembly of just pathogenetically related symptoms that do not have common etiology) and, even more, not “the community of individual, not related risk factors for cardiovascular disease”. In its turn, the study of external, genetic and molecular factors of chronic systemic inflammation and insulin resistance will open new pathways for prevention and treatment of human chronic diseases [17].

In subsequent studies it was shown that the combination of metformin and ramipril (1000 mg and 5 mg per day respectively) in the treatment of metabolic syndrome within 6 months leads to improved clinical course of coronary artery disease, reducing the number and duration of painful heart attacks, reduced functional class of angina, decrease of chronic heart failure, normalization of blood pressure and reduction of abdominal obesity.

This effect can be seen as prevention of type 2 diabetes and its cardiovascular complications. The combina-

tion of metformin and ramipril in treatment of metabolic syndrome is an effective and safe treatment option [27, 28].

In order to confirm the obtained data, the effectiveness of the medium-term inclusion of metformin into the comprehensive therapy of patients with type 2 diabetes combined with coronary artery disease was studied in order to justify the rational timing and dose of the medication. In 52 patients suffering from type 2 diabetes and coronary artery disease the influence of metformin inclusion (1 g daily) into the comprehensive therapy for 3 months was studied as compared to the primary level and the results obtained after 1 month of treatment.

The results showed that after 3 months, the tendency to clinical parameters improvement is maintained, reducing the functional class of angina, the severity of heart failure, blood pressure, and retaining the achieved reduction in body mass index are observed. There is further improvement in lipid metabolism, decrease of total cholesterol, triglyceride and atherogenic index. The levels of glycosylated hemoglobin, C-peptide, insulin resistance index and systemic inflammation achieved within a month, are preserved as well. The results indicate that administration of metformin in patients suffering from type 2 diabetes and coronary heart disease within 3 months is an effective and safe treatment for these patients [20].

Thus, the signal transduction of nuclear transcription factor κ B is a critical point, in which the main inflammatory, metabolic and regulatory pathways involved in the development of chronic inflammation are intercrossed. It is subject to correction of the preconditioning state of regulatory systems, especially in the presence of polymorphic variants of genes encoding key enzymes, receptors and regulatory proteins [10, 11].

The obtained results will contribute to the formation of a systematic approach to the development and use of new technologies for prevention and effective pharmacogenetic treatment of diseases based on chronic inflammation.

References

1. Abaturov O.YE. Henetychnyy polimorfizm Asp299Gly hena Tol-podobnoho retseptora 4 v ditey iz khelikobakternoyu infektsiyyeyu / O.YE. Abaturov, O.M. Herasymenko, O.A. Shlykova, I.P. Kaidashev // Zdorov'e rebenka. – 2013. – № 6 (49). – S. 14-18.
2. Vinnik N. I. Osobennosti klinicheskoy effektivnosti pioglitazona v kompleksnoy terapii bol'nykh s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa na fone metabolicheskogo sindroma / N.I. Vinnik, L.A. Kutsenko, N.L. Kutsenko, T.V. Mamontova, I.L. Gordinskaya, M.V. Mikityuk, O.A. Shlykova, L.E. Vesnina, I.P. Kaidashev // Arterial'naya gipertenziya. – 2011. – № 1 (15). – S. 79–86.
3. Dubinskaya G.M. Rol' polimorfizma genov TLR-2, TLR-3, TLR-4 pri grippe / G.M. Dubinskaya, N.O. Priyenko, I.P. Kaidashev, V.I. Pokhil'ko, K.F. Chub // Georgian medical news (Meditsinskiye novosti Gruzii). – 2014. – № 7-8 (232-233). – S. 51-55
4. Izmaylova O.V. Polimorfizm Toll-podobnogo retseptora 2Arg753Gln svyazan s povyshennym urovнем sinteza spetsificheskikh immunoglobulinov Ye u bol'nykh allergicheskimi zabolevaniyami / O.V. Izmaylova, N.L. Kutsenko, L.E. Vesnina, I.P. Kaidashev // Allergologiya i immunologiya. – 2011. – T. 12, №3. – S.233 – 236.
5. Izmaylova O.V. Zvyazok polimorfizmiv heniv TLR2 ta TLR4 zi skhyl'nistyu do okremykh urohenital'nykh infektsiy / O.V. Izmaylova, O.A. Shlykova, N.O. Bobrova, I.P. Kaidashev // Tsytolohyya y henetyka. – 2011. – № 4. – S. 29–35.
6. Izmaylova O.V. Nayavnist' polimorfnoyi aleli 896G henu TLR4 (rs4986790) vyznachaye znyzhenu produktsiyu prozapal'nykh tsytokiniv IL-6 ta FNP-a / O.V. Izmaylova, O.A. Shlykova, I.P. Kaidashev // Immunohiya ta alerholohiya: Nauka i praktyka. – 2013. – № 4. – S. 91-94.
7. Kaidashev I. P. NF-B-signalizatsiya kak osnova razvitiya sistemnogo vospaleniya, insulinorezistentnosti, lipotoksichnosti, sakharnogo diabeta 2-go tipa i ateroskleroza / I. P. Kaidashev // Mezhdunarodnyy endokrinologicheskyy zhurnal. – 2011. – № 3 (35). – S. 35-43.
8. Kaidashev I. P. Aktivatsiya NF- κ B pry metabolichnomu sindromi / I. P. Kaidashev // Fiziologichnyy zhurnal. – 2012. – T. 58, № 1. – S. 93 – 101.
9. Kaidashev I.P. Rol' NO- κ B v funktsionirovaniy otel'nykh tkaney, razvitiy i sintopii zabolevaniy osnovnykh sistem organizma / I.P. Kaidashev // Zhurn. NAMN Ukraïni. – 2012. – 18(2). – C. 186–198.
10. Kaidashev I.P. Sirtuiny – universal'nyye regulatory kletochnykh funktsiy / I.P. Kaidashev // Biopolymers and Cell. – 2012. – Vol. 28, № 2. – R.93-102.
11. Kaidashev I.P. Sistema sirtuinov i vozmozhnosti regulirovaniya yeye sostoyaniya v klinicheskoy praktike (obzor literatury) // Zhurnal NAMN Ukraïni. – 2012. – T. 18, № 4. – S. 418-429.
12. B kak molekulyarnoy osnovy patogeneza metabolicheskogo sindroma / I.P. Kaidashev // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. – 2013. – № 3. – S. 65-72.
13. Kaidashev I.P. Aktivatsiya yadernogo faktora Kirichenko T.S. Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika VICH-infektsii u bol'nykh s polimorfizmom Asp299Gly gena Toll-podobnogo retseptora 4 / T.S. Kirichenko, T.I. Koval', I.P. Kaidashev, G.M. Dubinskaya // Georgian medical news (Meditsinskiye novosti Gruzii). – 2013. – № 11 (224). – S. 30-35.
14. Kutsenko N.L. Svyaz' polimorfizmov genov Toll-podobnykh retseptorov 2 i 4 s allergicheskimi zabolevaniyami s povyshennymi urovnyami spetsificheskikh immunoglobulinov Ye / N.L. Kutsenko, O.V. Izmaylova, L.E. Vesnina, I.P. Kaidashev // Tsitologiya i genetika. – 2012. – № 6. – S. 59-66.
15. Kutsenko N.L. Assotsiatsiya polimorfizma Toll-podobnogo retseptora 4 Asp299Gly s povyshennym urovнем produktsii alergenspetsificheskikh immunoglobulinov Ye u patsiyentov s allergicheskimi zabolevaniyami / N.L. Kutsenko, O.V. Izmaylova, L.E. Vesnina, I.P. Kaidashev // Immunologiya. – 2011. – T. 32, №6. – S. 310 – 313.
16. Lavrenko A.V. Efektivnost' metformina kak nachal'noy sakharnosnizhayushchey terapii bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa i sakharnym diabetom tipa 2 / A.V. Lavrenko, L.A. Kutsenko, I.L. Solokhina, I.P. Kaidashev // Likars'ka sprava. – 2011. – № 1/2. – S. 89-95.
17. Lavrenko A.V. Metformin i pioglitazon kak sredstva bor'by s sistemnym vospaleniym nizkoy intensivnosti / A.V. Lavrenko, N.I. Vinnik, S.M. Rasin, M.S. Rasin, I.P. Kaidashev // Problemi yekologiy ta meditsini. – 2012. – № 3-4. – S. 3-8.
18. Lavrenko A.V. Vliyaniye metformina na produktsiyu provospalitel'nykh tsytokinov i insulinorezistentnost' (NF- κ B-signal'nyy put') / A.V. Lavrenko, N.L. Kutsenko, L.A. Kutsenko, T.V. Mamontova, I.P. Kaidashev // Problemi endokrinologii. – 2012. – № 2. – S. 25-28.
19. Lavrenko A.V. Farmakogeneticheskiye osobennosti deystviya metformina u patsiyentov, stradayushchikh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa na fone metabolicheskogo sindroma i sakharnogo diabeta 2 tipa, s uchetoм polimorfizma gena PPAR-g2 / A.V. Lavrenko, O.A. Shlykova, L.A. Kutsenko, T.V. Mamontova, I.P. Kaidashev // Terapevticheskyy arkhiv. – 2012. – № 9. – S.35-40
20. Lavrenko A.V. Rezul'taty 3 mesyachnogo lecheniya metforminom patsiyentov s sakharnym diabetom 2 tipa v sochetanii s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa / A.V. Lavrenko, M.S. Rasin, L.G. Savchenko, T.V. Mamontova, L.E. Vesnina, I.P. Kaidashev // Problemi yekologiy i meditsini. – 2014. – T. 18, № 3-4. – S. 71 – 74
21. Lavrenko A.V. Rezul'taty 3 mesyachnogo lecheniya metforminom patsiyentov s sakharnym diabetom 2 tipa v sochetanii s yshemycheskoy bolezn'yu serdtsa / A.V. Lavrenko, M.S. Rasin, L.H. Savchenko, T.V. Mamontova, L.E. Vesnina, Y.P. Kaidashev // Problemi ekolohiyi i meditsyny. – 2014. – T. 18, № 3-4. – S. 71 – 74
22. Levchenko L.YU. Asotsiatsiya polimorfizmu 896A/G henu TLR4 z perebihom atopichnoho dermatytu u ditey zi skhyl'nistyu do hostrykh respiratornykh virusnykh in-

- fektsiy / Levchenko L.YU., Izmaylova O.V., Shlykova O.A., Kaidashev I.P. // Problemy ekolohiyi ta medytsyny. – 2012. – № 3-4. – S.9-12.
23. Levchenko L.YU. Polimorfizm 896A/G hena TLR4, a ne 1196C/T hena TLR4 ta 2258G/A hena TLR2 vyznachaye tyazhkyy ta uskladnenyy perebih atopichnoho dermatytu u ditey / L.YU.Levchenko, O.V. Izmaylova, O.A. Shlykova, I.P. Kaidashev // Tsytolohyya y henetyka. – 2013. – T. 47, № 3. – S. 46-53.]
24. Lyakhovska N.V. Rol polimorfizmiv heniv Toll-podibnykh retseptoriv 2, 4 ta bilka klitin Klara v rozvytku bronkhialnoyi astmy u doroslykh / N.V. Lyakhovska, O.V. Izmaylova, O.A. Shlykova, I.P. Kaidashev // Problemy ekolohiyi ta medytsyny. – 2013. – T. 17, № 5-6. – S. 71-80.
25. Lyakhovska N.V. Vmist mediatoriv alerhichnoho zapalennya v syrovattsi krovi u khvorykh na atopichnu bronkhialnu astmu zalezno vid polimorfizmu 2258G/A hena TLR-2 / N. V. Lyakhovska, O. A. Shlykova, N. O. Bobrova, O. V. Izmaylova, I. P. Kaidashev // Astma ta alerhiya. – 2013. – № 3. – S. 43-46.
26. Lyakhovska N.V. Polimorfizm henu bilka klitin Klara u khvorykh na atopichnu bronkhialnu astmu / N.V. Lyakhovska, O.A. Shlykova, O.V. Izmaylova, I.P. Kaidashev // Immunohiya ta alerholohiya: Nauka i praktyka. – 2013. – № 4. – S. 25-29.
27. Mamontova T.V. Mikroflora rotovoy polosti kak faktor razvitiya zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy /T.V. Mamontova, L.E. Vesnina, I.P. Kaidashev // Ukr. med. chasopis. – 2014. – T. 102, № 4. – S. 186-192.
28. Savchenko L.H. Klinichna kharakterystyka efektyvnosti kombinatsiyi metforminu ta ramiprylu v kompleksniy terapiyi khvorykh z metabolichnym syndromom / L.H. Savchenko, E.I. Kaidasheva, L.O. Kutsenko, N.L. Kutsenko, I.L. Hordynska, T.V. Mamontova, T.M. Markina, I.P. Kaidashev // Likarska sprava. – 2013. – № 1. – S. 109-117.
29. Savchenko L.H. Znachennya metforminu ta ramiprylu u vtorynniy profilaktytsi ishemichnoyi khvoroby sertsya i tsukrovoho diabetu 2 typu / L.H. Savchenko, A.V. Lavrenko, N.D. Herasymenko, M.S. Rasin, I.P. Kaidashev // Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. – 2014. – T. 1, Vyp. 3(110). – S. 304-307.
30. Sakevych V. D. Rozpovsyudzhennist haplotypiv polimorfnykh heniv TLR 2, TLR 4, CLC-10 ta yikh zv'yazok z okremymy imunolohichnymy pokaznykamy u khvorykh na alerhichnyy rinit / V.D. Sakevych // Problemy ekolohiyi i medytsyny. – 2013. – T. 17, № 5-6. – S. 16 –20.
31. Sakevych V. D. Poshyrenist polimorfnykh aleley 2258G/A hena TLR2 ta yikh zv'yazok z okremymy imunolohichnymy pokaznykamy sered khvorykh na alerhichnyy rinit / V. D. Sakevych, O. A. Shlykova, N. O. Bobrova, I. P. Kaidashev // Astma ta alerhiya. – 2013. – № 3. – S. 51-55.
32. Sakevych V.D. Rozpovsyudzhennist polimorfnoyi aleli rs420297 S/T henu halektynu-10 (CLC-10) ta yiyi zv'yazok z okremymy imunolohichnymy pokaznykamy sered khvorykh na alerhichnyy rinit / Sakevych V.D., Shlykova O.A., Izmaylova O.V. // Immunohiya ta alerholohiya: Nauka i praktyka. – 2013. – № 3. – S. 8-13.
33. Sakevych V.D. Klinichnyy perebih ta osoblyvosti stanu klitynnoho y humoralnoho imunitetu u khvorykh na alerhichnyy rinit / V.D. Sakevych, N.L. Kutsenko, M.V. Mykytyuk, I.P. Kaidashev // Likarska sprava. – 2014. – № 1-2. – S. 15-20.
34. Sakevych V.D. Osoblyvosti immunoh statusu khvorykh na alerhichnyy rinit u zalezhnosti vid polimorfizmu heniv TLR 2, 4 ta halektynu-10 / V.D. Sakevych, O.A. Shlykova, I.P. Kaidashev // Problemy ekolohiyi ta medytsyny. – 2014. – T. 18, № 3-4. – S. 34-39 (anhl. 39-43).
35. Sushko O.V. Rol' nekotorykh parodontopatogenykh mikroorganizmov i Asp299Gly polimorfizmu gena TLR4 v patogeneze ateroskleroza / O.V. Skochko, N.A. Bobrova, O.V. Izmaylova, I.P. Kaidashev // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. – 2011. – № 5. – S. 83-86.
36. Skochko O. V. Kolichestvennyy analiz otdel'nykh grupp mikroorganizmov vydelennykh iz ateroskleroticheski izmennykh koronarnykh arteriy patsiyentov v zavisimosti ot Asp299Gly polimorfizmu gena TLR4 / O. V. Skochko, L. E. Vesnina, N. A. Bobrova, O.A. Shlykova, T.V. Mamontova, O.V. Izmaylova, I.P. Kaidashev // Likarska sprava. – 2012. – № 3-4. – S. 82-86.
37. Skochko O.V. Analiz okremykh hrup mikroorhanizmiv, vydilennykh iz aterosklerotychno zminennykh koronarnykh arteriy khvorykh, v zalezhnosti vid Asp299Gly polimorfizmu hena TLR4 / O.V. Skochko, L.E. Vesnina, N.O. Bobrova, O.A. Shlykova, T.V. Mamontova, O.V. Izmaylova, I.P. Kaidashev // Problemy ekolohiyi i medytsyny. – 2013. – T. 17, № 3-4. – S. 56 –58.
38. Sushko O.V. Vzaimosvyaz' zabolevaniy parodonta s faktorami riska razvitiya ishemicheskoy bolezni serdtsa / O.V. Skochko, T.V. Mamontova, L.Ye. Vesnina, I.P. Kaidashev // Ukraïns'kiy kardiologichnyi zhurnal. – 2015. – № 2. – C. 87 – 94.

Матеріал надійшов до редакції 20.01.2016

© Демчук А. В.
УДК:616-035.1;616-035.2

ОЦІНКА ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ РІЗНИХ ГРУП ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ СУПУТНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ*

Демчук А. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

С целью оценить объем и целесообразность применения препаратов разных групп для лечения негоспитальной пневмонии (НП) у больных с хроническими сопутствующими заболеваниями проведено проспективное исследование 438 пациентов, которые лечились в стационарных условиях. Среди них мужчин было 214 (48,9%), женщин – 224 (51,1%). Средний возраст больных составил 56,1±17,9 лет. Хроническая сопутствующая патология наблюдалась у 359 (82,0%) пациентов. Контролируемое состояние сопутствующего заболевания определялось у 115 (26,3%), неконтролируемое – 120 (27,4%), функциональная недостаточность или осложнения хронического заболевания наблюдались у 124 (28,3%). Хронических заболеваний не было у 79 (18,0%) пациентов. Фармакотерапия больных НП в условиях стационара характеризовалась значительной полипрагмазией – среднее количество назначенных препаратов было 11,0±4,0 (от 4 до 34 препаратов). Наличие декомпенсированной или осложненной хронической патологии у больных НП приводило к использованию 13,7±5,0 препаратов, против 11,0±2,9 препаратов в случае неконтролируемого течения хронического заболевания, 9,7±2,7 препаратов при контролируемом состоянии и 8,4±2,5 препаратов при отсутствии хронического заболевания. Антибиотики получали все пациенты, что является обязательным для лечения НП. Муколитические средства назначались 92,7%, растворы плазмозаменителей – 36,0%, что было необходимо, учитывая особенности клинического течения НП. Нестероидные противовоспалительные средства получали 48,6% больных, однако в половине случаев их назначение было лишним. Применение сульфоксамфокаина (39,0%), тиотриазолина (25,1%) и плазмол (13,2%) не соответствовало рекомендациям и не имело позитивного влияния на течение НП и ее последствия.

Ключевые слова: негоспитальная пневмония, Хронические сопутствующие заболевания, лечение.

Встановлення діагнозу негоспітальної пневмонії (НП) вимагає призначення антибактеріального лікування, ефективність якого доведена не тільки у масштабних дослідженнях, але й майже піввіковою клінічною практикою. Адже з початком широкого застосування антибіотиків смертність від НП стрімко знизилась і протягом останніх 50-ти років стабілізувалась на рівні до 1% серед амбулаторних хворих, 5-15% серед тих, хто госпіталізований у терапевтичне відділення, та більше 40% у разі важкої НП, що потребує лікування у відділенні інтенсивної терапії, без суттєвого прогресу не зважаючи на впровадження новітніх методів лікування [1].

Неантибактеріальна, патогенетично обґрунтована терапія НП, яка б сприяла покращенню перебігу та наслідків захворювання, залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини. Відповідної доказової бази щодо доцільності застосування муколітичних, відхаркуючих, аналептичних, нестероїдних протизапальних, імуномодуючих засобів у пацієнтів з НП немає, тому в більшості узгоджувальних документів вони не рекомендуються для лікування НП [2].

Однак, в реальній практиці, спираючись на власний досвід та особливості клінічної картини, лікарі часто призначають крім антибіотиків, препарати інших груп для корекції симптомів, профілактики ускладнень, що неминуче призводить до поліпрагмазії, особливо у осіб з коморбідністю.

Мета дослідження: оцінити об'єм та доцільність застосування препаратів різних груп для лікування НП у хворих з хронічними супутніми захворюваннями.

Матеріали та методи

Проведено проспективне дослідження 438 пацієнтів, що лікувались з приводу НП в умовах пульмонологічного відділення МКЛ №1 м. Вінниці з січня по червень 2012 року. Серед них чоловіків було 214 (48,9%), жінок – 224 (51,1%). Середній вік хворих склав 56,1±17,9 років.

Діагноз НП та її важкість встановлювали на підставі даних суб'єктивного, об'єктивного, лабораторно-інструментального та рентгенологічного обстежень відповідно до рекомендацій, що викладені у наказі МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. [3].

Більшість хворих мали НП середньої важкості, яка відповідала 3 клінічній групі – 399 (91,1%) осіб і лише 39 (8,9%) пацієнтів мали важкий перебіг НП 4 клінічної групи.

Хворі, які не мали хронічних супутніх захворювань і були госпіталізовані з приводу НП, увійшли в групу порівняння (ГП) – 79 (18,0%) осіб.

Хронічна супутня патологія спостерігалась у 359 (82,0%) пацієнтів. Майже половина хворих мали враження хронічними захворюваннями двох та більше систем органів (Табл. 1).

* Цитування при атестації кадрів: А. В. Демчук. Оцінка застосування препаратів різних груп для лікування негоспітальної пневмонії у пацієнтів з хронічними супутніми захворюваннями // Проблеми екології і медицини. – 2015. – Т. 19, № 3-4. – С. 38–43.

Всі хронічні захворювання у пацієнтів з НП були оцінені у відповідності до контрольованості. Хворих було розподілено на три групи: з контрольованим станом (ГК) – 115 осіб, неконтрольованим станом (ГН)

– 120 осіб, та з функціональною недостатністю або ускладненнями хронічного захворювання (ГУ) – 124 особи.

Таблиця 1
Структура супутніх хронічних захворювань у пацієнтів з негоспітальною пневмонією (n=438)

Супутні захворювання	Абс	%
Серцево-судинної системи	308	70,3
Органів дихання	143	32,6
Органів травлення	77	17,6
Цукровий діабет	40	9,1
Ожиріння	116	26,5
Сечовидільної системи	45	10,3
Нервової системи	28	6,4
Онкологічні захворювання	14	3,2
Наркотична та алкогольна залежність	3	0,7
Загальна кількість пацієнтів з супутніми захворюваннями	359	82,0
Кількість супутніх захворювань		
Враження однієї системи	143	32,6
Враження 2-х та більше систем	216	49,3

Аналіз лікування НП включав визначення об'єму антибактеріальної та додаткової терапії. Реєструвались всі лікарські препарати, які приймав пацієнт амбулаторно та стаціонарно з вказівкою доз, кратності та тривалості застосування. Оцінювали відповідність рекомендаціям призначеної терапії, її ефективність та безпечність з врахуванням побічних ефектів, лікарських взаємодій, ризиків несприятливого наслідку НП.

Терапія вважалась неефективною, якщо пацієнт помирає або у нього розвивались ускладнення НП, які потребували переведення у інший лікувальний заклад.

Терапія була недостатньо ефективною, якщо у пацієнта не наступало одужання, та він був змушений доліковувати остаточні прояви захворювання в амбулаторних умовах.

Лікування у стаціонар і вважалось ефективним, коли пацієнт виписувався з одужанням.

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилась за допомогою пакету статистичних програм SPSS для Windows версія 11. Рівень значущості для всіх показників, що аналізувались, був $p < 0,05$.

Показники, що відносились до номінальної шкали аналізувались за допомогою побудови таблиць спряженості та статистики хі-квадрат.

Описова статистика була визначена для кожної інтервальної змінної та представлена у вигляді середнього значення ± стандартна похибка. Порівняння змінних проводили за допомогою визначення Т-критерію Ст'юдента або однофакторного дисперсійного аналізу у разі нормального розподілення та непараметричних методів порівняння у разі ненормального розподілення.

Результати та їх обговорення

Середня кількість призначених лікарських засобів складала $11,0 \pm 4,0$ (від 4 до 34 препаратів). Хворі 3 групи НП в середньому отримували $10,4 \pm 3,1$ препаратів, а пацієнти 4 групи НП – $16,9 \pm 6,5$ препаратів ($p < 0,001$).

У разі відсутності хронічних захворювань кількість призначених лікарських засобів в середньому складала $8,8 \pm 2,6$. За наявності одного супутнього захворювання цей показник статистично значимо збільшувалась до $9,7 \pm 2,9$, а у разі множинної супутньої хронічної патології – до $12,3 \pm 4,3$ препаратів ($p < 0,001$).

Оцінка кількості призначених препаратів відповідно до ступеня контролю хронічних захворювань виявила, що достовірно найбільше препаратів отримували хворі НП з декомпенсованим, ускладненим перебігом хронічної патології – $13,7 \pm 5,0$ препаратів в ГУ, проти $11,0 \pm 2,9$ препаратів в ГН, $9,7 \pm 2,7$ препаратів в ГК та $8,4 \pm 2,5$ препаратів в ГП ($p < 0,001$).

Порівняння кількості призначених препаратів пацієнтам з НП та наявністю найпоширеніших хронічних захворювань серцево-судинної системи (ІХС, гіпертонічна хвороба, серцева недостатність, аритмії), органів дихання (ХОЗЛ, бронхіальна астма), травлення (хронічний холецистит, пептичні виразки, хронічний гепатит та цироз печінки), цукровий діабет та ожиріння виявив, що достовірно найбільшу кількість препаратів отримували пацієнти НП з хронічною патологією органів дихання ($13,2 \pm 4,8$) та цукровим діабетом ($13,0 \pm 4,6$) ніж ті хворі, які не мали зазначених захворювань (табл. 2).

Пацієнти з НП на тлі хронічних захворювань серцево-судинної системи отримували достовірно на 3 препарати більше ніж ті, хто не мав вказаного хронічного ураження.

Таблиця 2
Середня кількість препаратів, які отримували пацієнти з негоспітальною пневмонією та хронічними захворюваннями

Хронічні захворювання	Середня кількість препаратів при наявності хронічного захворювання	Середня кількість препаратів при відсутності хронічного захворювання	P
Серцево-судинної системи (n=307)	$11,8 \pm 4,2$	$8,9 \pm 2,5$	$< 0,001$
Дихальної системи (n=143)	$13,2 \pm 4,8$	$9,9 \pm 3,0$	$< 0,001$
Травної системи (n=77)	$11,4 \pm 4,7$	$10,9 \pm 3,8$	0,266
Цукровий діабет (n=40)	$13,0 \pm 4,6$	$10,8 \pm 3,9$	0,001
Ожиріння (n=116)	$11,3 \pm 3,9$	$10,8 \pm 4,0$	0,314

Наявність супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту та ожиріння не призводила до додаткового засто-

сування лікарських засобів у пацієнтів з НП в порівнянні з тими, хто не страждав на зазначену патологію.

У пацієнтів з НП, які лікувались в умовах стаціонару спостерігалась велика поліфармація, або застосування 5 та більше лікарських препаратів одночасно [4].

Для оцінки того, наскільки поліфармація виправдана у пацієнтів з НП на тлі супутньої патології про-

аналізовано спектр лікарських засобів, що призначались, відповідно до класифікації АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification) (табл. 3).

Таблиця 3
Структура призначень лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп

Група лікарських засобів	Загалом (n=438)	
	абс	%
Засоби, що впливають на респіраторну систему		
Муколітики та відхаркуючі	406	92,7
Індивідуальні дозовані бронхолітики	64	14,6
Інгаляційні бронхолітики для небулізації	118	26,9
Інгаляційні дозовані кортикостероїди	44	10,0
Інгаляційні кортикостероїди для небулізації	74	16,9
Теофіліни	53	12,1
Засоби, що впливають на серцево-судинну систему		
Інгібітори АПФ та сартани	160	36,5
Бета-блокатори	70	16,0
Антагоністи кальцію	29	6,6
Петльові діуретики	192	43,8
Антагоністи альдостерону	58	13,2
Серцеві глікозиди	50	11,4
Антиаритмічні засоби (кордарон)	6	1,4
Нітрати	14	3,2
Мельдоній	135	30,8
Кверцетин	28	6,4
Гіполіпідемічні препарати (симвастатин, аторвастатин)	10	2,3
Сульфоксамфокаїн	171	39,0
Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм		
Антидіарейні мікробні препарати (пробіотики)	229	52,3
Тіотріазолін	110	25,1
Інші гепатопротектори	10	2,3
Інгібітори протонної помпи	8	1,8
Спазмолітичні засоби	6	1,4
Гіпоглікемічні препарати	27	6,2
Вітаміни	21	4,8
Плазмол	58	13,2
Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез		
Антитромботичні засоби (гепарини та варфарин)	45	10,3
Антиагреганти (аспірин, клопідогрель)	105	24,0
Антигеморагічні засоби (амінокапронова кислота, етамзілат)	16	3,7
Декстрини (реополіглюкін)	158	36,0
Розчини електролітів	83	18,9
Розчини амінокислот (аргінін)	56	12,8
Гормони для системного застосування (глюкокортикостероїди)	75	17,1
Нестероїдні протизапальні засоби	213	48,6
Інші	81	18,5

Антибактеріальні лікарські засоби для системного застосування отримували всі хворі НП. Вибір антибіотика в більшості випадків відповідав переліку препа-

ратів, що рекомендовані для лікування НП 3 та 4 групи (табл. 4).

Таблиця 4
Спектр антибіотиків, які застосовували для стаціонарного лікування хворих з негоспітальною пневмонією (n=438)

Відповідні до рекомендацій антибіотики			Відповідні до рекомендацій антисинегнійні препарати		
Антибіотик	Абс	%	Антибіотик	Абс	%
Цефтріаксон	295	67,4	Амікацин	37	8,4
Левовфлоксацин	274	62,6	Цефоперазон	33	7,5
Кларитроміцин	100	22,8	Цефепім	18	4,1
Азітроміцин	14	3,2	Цефтазідім	18	4,1
Амоксицилін/клавуланат	16	3,7	Меропенем	3	0,7
Гатифлоксацин	14	3,2	Ципрофлоксацин	1	0,2
Моксифлоксацин	4	0,9	Гентаміцин	1	0,2
Цефотаксим	3	0,7			
Не відповідні до рекомендацій антибіотики					
Цефтріаксон/сульбактам	21	4,8	Ванкоміцин	1	0,2
Офлоксацин	1	0,2	Амоксицилін	1	0,2
Доксіциклін	1	0,2	Цефуроксім	2	0,4

Рациональна антибіотикотерапія полягає не тільки у виборі ефективного проти ймовірного збудника за-

хворювання препарату, але передбачає його відповідність важкості НП. Аналіз відповідності до рекомен-

дацій схем антибактеріальної терапії НП, які застосовувались у стаціонарі, виявив значні розбіжності з інструктивними документами (табл. 5).

Поєднання респіраторного фторхінолона (левофлоксацин) та цефалоспорина 3 покоління (цефтріак-

сона) виявилось комбінацією, яку найчастіше призначили, не залежно від важкості НП. У пацієнтів з важким перебігом НП зазначене поєднання відноситься до альтернативного антибактеріального лікування, тому може вважатись раціональним.

Таблиця 5

Відповідність до рекомендацій схем антибіотикотерапії стаціонарних пацієнтів з негоспітальною пневмонією

Відповідна антибіотикотерапія	Абс	%	Невідповідна антибіотикотерапія	Абс	%
Пацієнти 3 групи негоспітальної пневмонії (n=399)					
Цефалоспорин 3 покоління+макролід	109	27,3	Бета-лакта+Респіраторний фторхінолон	182	45,6
Респіраторний фторхінолон	30	7,5	Антисинегнійний бета-лакта+макролід/фторхінолон	37	9,3
Захищений амінопеніцилін+макролід	11	2,8	Застосування 3-х антибіотиків	21	5,3
			Некоректна антибактеріальна монотерапія	9	2,3
Загалом	150	37,6	Загалом	249	62,4
Пацієнти 4 групи негоспітальної пневмонії (n=39)					
Бета-лакта+макролід	2	5,1	Застосування 3-х антибіотиків	5	12,8
Бета-лакта+респіраторний фторхінолон	13	33,3	Некоректна антибактеріальна монотерапія	6	15,4
Антисинегнійний бета-лакта+ципрофлоксацин (левофлоксацин)/аміноглікозид	13	33,3			
Загалом	28	71,8	Загалом	11	28,2

Застосування комбінації цих антибіотиків у пацієнтів з нетяжкою НП є невідповідним, надмірним, що крім позитивного ефекту – одужання пацієнта, спровокувало небажані ефекти: розвиток кандидозної інфекції ротової порожнини та дихальних шляхів у 47 (10,7%), діареї у 23 (5,3%).

Серед препаратів інших груп провідне місце займали лікарські засоби, що впливають на респіраторну систему.

Переважає більшість хворих отримувала відхаркуючі та муколітичні засоби (406 (92,7%) осіб), основна дія яких направлена на створення адекватного дренажу трахео-бронхіального секрету, що сприятиме одужанню пацієнта. Призначення цих препаратів можна вважати частково доцільним.

Більше половини пацієнтів отримували протидіарейні мікробні препарати – пробіотики, що містять лакто- та біфідобактерії, які необхідні для нормального функціонування кишечника (табл. 3).

Доцільність застосування пробіотиків разом з антибіотиками дискутується. За даними мікробіологічних досліджень розмноження лакто- та біфідобактерій пригнічується під дією антибактеріальних препаратів так само як і патогенів, тому раціональність їх поєднання сумнівна [5]. Однак аналіз даних чисельних рандомізованих клінічних досліджень показав, що застосування пробіотиків разом з антибіотикотерапією на 60% та більше знижувало ризик розвитку антибіотик-асоційованої діареї [6-8]. За даними шведських дослідників застосування препаратів з лактобактеріями у

пацієнтів, що отримували антибіотикотерапію, зменшувало частоту виникнення діареї та нудоти [9].

Вказані препарати не включені у протокол надання медичної допомоги хворим з НП, що робить їх застосування не відповідним рекомендаціям.

Незважаючи на те, що нестероїдні протизапальні засоби (НПЗ) не рекомендуються для лікування хворих НП, майже половина пацієнтів отримували ці препарати (табл. 3). Зазвичай їх призначали як симптоматичні засоби для зменшення плеврального, головного болю, лихоманки. Однак пацієнтів зі вказаними симптомами було значно менше, ніж призначень: висока лихоманка визначалась у 35 (8,0%), плевральний біль у 54 (12,3%), а призначення НПЗ спостерігалось у 213 (48,6%) пацієнтів.

Невиправдане застосування НПЗ може маскувати ефективність антибактеріальної терапії, що призводить до помилкової оцінки стану хворого, додатково навантажує ферментативні системи печінки, створює ризики формування гастропатії [10].

Поєднання НПЗ з аміноглікозидами збільшує нефротоксичність, з фторхінолонами – стимулює нервову систему та збільшує ймовірність розвитку судом [11].

Більше третини пацієнтів отримували сульфокамфокаїн, ефективність якого для лікування хворих НП не доведена. Порівняння динаміки перебігу НП у осіб, які отримували цей препарат, виявило, що позитивні зміни на 3-й день лікування у них спостерігались статистично достовірно рідше ніж у тих, хто не отримував сульфокамфокаїн (табл. 6).

Таблиця 6

Порівняння динаміки клінічних симптомів НП у осіб, які отримували або не отримували сульфокамфокаїн

	Динаміка стану пацієнта на 3-й день				P	Динаміка стану пацієнта на 7-й день				P
	Пацієнти, які приймали сульфоксамфоксаїн (n=171)		Пацієнти, які не приймали сульфоксамфоксаїн (n=267)			Пацієнти, які приймали сульфоксамфоксаїн (n=171)		Пацієнти, які не приймали сульфоксамфоксаїн (n=267)		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
Позитивна	100	58,5	178	66,7	0,001	128	74,9	185	69,3	0,114
Негативна	30	17,5	17	6,4		4	2,3	2	0,7	
Без динаміки	41	24,0	72	27,0		39	22,8	80	30,0	

Аналіз наслідків НП показав, що застосування сульфокамфокаїну частіше асоціювалось з невдачею у лікуванні НП – розвиток ускладнень або смерть паціє-

нта (табл. 7). Можливо, це пов'язано з важчим станом, хворих, яким призначався аналептик, однак

отримані дані свідчать, що призначення цього препа-

рату у хворих з НП є зайвим.

Таблиця 7

Порівняння наслідків негоспітальної пневмонії у пацієнтів, які отримували та не отримували сульфоксамфоксін

Наслідок НП	Пацієнти, які отримували сульфоксамфоксін (n=171)		Пацієнти, які не отримували сульфоксамфоксін (n=267)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Одуjuanня	104	60,8	159	59,6	<0,001
Амбулаторне доліковування	52	30,4	101	37,8	
Перевід у хірургічне відділення	10	5,8	7	2,6	
Смерть	5	2,9	0	0	

Застосування розчинів декстранів, найчастіше – реосорбілакта, спостерігалось у 158 (36,0%) хворих НП, які мали ознаки дегідратації та гіповолемії, тому його застосування є виправданим. У більшості пацієнтів цей препарат вводився протягом перших трьох днів перебування у стаціонарі.

Чверть пацієнтів, не залежно від наявності хронічних захворювань отримували тіотріазолін (табл. 3). Згідно інструкції тіотріазолін рекомендується для комплексного лікування ІХС, аритмій, хронічних гепатитів, цирозу печінки. Ми порівняли наслідки НП у пацієнтів, які мали ІХС або аритмію, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, або не страждали зазначеною патологією, і отримували або не отримували тіотріазолін.

Встановлено, що у пацієнтів з ІХС та аритмією, прийом цього препарату не впливав на наслідки НП (рис. 1).



Рис. 1. Вплив прийому тіотріазоліну на наслідки негоспітальної пневмонії у осіб з хронічними захворюваннями серцево-судинної системи (p=0,950)

У хворих з НП без хронічних захворювань серцево-судинної системи, які отримували тіотріазолін, достовірно частіше одужання протягом лікування у стаціонарі досягти не вдалось, більше половини хворих (18 (52,9%) осіб) потребували амбулаторного доліковування, тоді як в групі, яка не отримувала тіотріазолін амбулаторного доліковування потребували лише 22 (22,7%) пацієнти, а одужав 71 (73,2%) (табл. 8).

Таблиця 8

Вплив тіотріазоліну на наслідки негоспітальної пневмонії у осіб без хронічних захворювань серцево-судинної системи

Наслідок НП	Прийом тіотріазоліну				P
	Так (n=34)		Ні (n=97)		
	Абс	%	Абс	%	
Одуjuanня	16	47,1	71	73,2	0,003
Амбулаторне доліковування	18	52,9	22	22,7	
Перевід у хірургічне відділення	0	0	4	4,1	
Смерть	0	0	0	0	

Подібні наслідки НП спостерігались і у хворих з хронічними захворюваннями травної системи, що та-

кож мало статистичну значимість (табл. 9).

Таблиця 9

Вплив тіотріазоліну на наслідки негоспітальної пневмонії у осіб з хронічними захворюваннями травної системи

Наслідок НП	Прийом тіотріазоліну				P
	Так (n=20)		Ні (n=57)		
	Абс	%	Абс	%	
Одуjuanня	9	45,0	39	68,4	0,031
Амбулаторне доліковування	11	55,0	14	24,6	
Перевід у хірургічне відділення	0	0	4	7,0	
Смерть	0	0	0	0	

Серед осіб, що лікувались тіотріазоліном одужали лише 9 (45,0%), інші потребували амбулаторного доліковування. НП завершилась одужанням на момент виписки зі стаціонару більш ніж у двох третин хворих, яким зазначений препарат не призначався, що свідчить про недоцільність застосування тіотріазоліну у комплексному лікуванні НП як у осіб з хронічними захворюваннями серцево-судинної, травної систем так і у тих, хто немає вказаної супутньої патології.

Отримані дані відрізняються від результатів І.А. Ільюк, (2014), яка повідомляла, що призначення тіотріазоліну пацієнтам з НП 3 групи достовірно зменшувало показники ендогенної інтоксикації, покращувало адаптаційні реакції організму, позитивну динаміку ре-

нтгенологічних ознак НП, збільшувало показник одужання від НП до 72,0% проти 60,0% серед осіб, що не отримували тіотріазолін. Достовірно зменшувалась тривалість лікування на 29,3% [12].

Враховуючи те, що препарат не рекомендований протоколом надання допомоги хворим НП, дані про його сприятливий вплив на лікування хворих з НП суперечливі, призначення тіотріазоліну слід вважати нераціональним.

Серед препаратів, які не рекомендовані для лікування хворих НП, але традиційно призначались для лікування цього гострого захворювання протягом тривалого часу, провідне місце займав плазмол. Цей препарат отримували 58 (13,2%) пацієнтів. Основним

показом для застосування плазмолу є комплексне лікування невралгії, радикулітів, невритів, хронічних запальних процесів, які не спостерігались у хворих, що були включені у дослідження. Призначення цього лікарського засобу пацієнтам з НП є помилковим.

Висновки

Фармакотерапія хворих НП в умовах стаціонару характеризується значною поліпрагмацією, об'єм якої збільшується відповідно до кількості та неконтрольованості хронічних супутніх захворювань. Аналіз впливу прийому препаратів, які призначались, на перебіг та наслідки НП показав недоцільне застосування сульфоксамфоксину, тіотріазоліну та плазмолу. Використання муколітичних, відхаркуючих засобів, плазмозамінних препаратів було необхідним, зважаючи на особливості клінічного перебігу НП. Не завжди раціональним було застосування НПЗ, які більш ніж для половини пацієнтів були зайвими.

Аналіз застосування лікарських препаратів виявив недоліки у лікуванні пацієнтів з НП на тлі коморбідної патології, що потребує проведення додаткових освітніх заходів серед лікарів, контролюючих моніторингових досліджень застосування лікарських препаратів для покращення курації цього складного контингенту хворих.

Література:

1. Blasi F, Mantero M, Santus P, et al. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults [Text] / *Clinical Microbiology and Infection* 2012; 18: 7-14.
2. Woodhead, M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version [Text] / M. Woodhead [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2011. – Vol. 17(Suppl. 6). – P. 1-59.
3. Протокол надання медичної допомоги хворим на негоспітальну та нозокоміальну (госпітальну) пневмонію у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія [Текст] / Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія» : Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 – Київ, 2007. – 146 с.
4. Gnjidic D, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes [Text] / D. Gnjidic [et al.] // *J Clin Epidemiol.* – 2012. – Vol. 65. – P. 989-995.
5. D'Aimmo, M. R. Antibiotic resistance of lactic acid bacteria and *Bifidobacterium* spp. isolated from dairy and pharmaceutical products [Text] / M. R. D'Aimmo, M. Modesto, B. Biavati // *Int. J. Food. Microbiol.* – 2007. – Vol. 115(1). – P. 35-42.
6. Cremonini, F. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea [Text] / F. Cremonini [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16(8). – P. 1461-1467.
7. D'Souza, A. L. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis [Text] / A. L. D'Souza [et al.] // *BMJ.* – 2002. – Vol. 324(7350). – P. 1361.
8. McFarland, L. V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease [Text] / L. V. McFarland // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101(4). – P. 812-822.
9. Lonnermark, E. Intake of *Lactobacillus plantarum* reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics [Text] / E. Lonnermark [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 44(2). – P. 106-112.
10. Пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія [Текст] : навчальний посібник / Ю.І. Фещенко [та ін.]; ред. Ю.І. Фещенко; ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». – Київ, 2013. – 171 с.
11. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [электронный ресурс] / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Режим доступа: www.antibiotic.ru/ab/007-11.shtml.
12. Ільюк, І. Клінічна ефективність лікування хворих на негоспітальну пневмонію із використанням тіотріазоліну [Текст] / І. Ільюк // *Укр. Пульмон. Журн.* – 2014. – № 4. – С. 69-72.

ENGLISH VERSION: ESTIMATION OF USING MEDICATIONS OF DIFFERENT GROUPS FOR COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA TREATMENT OF PATIENTS WITH COMORBIDITIES*

A.V. Demchuk

Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University

With purpose to assess the volume and rationality of prescription of medicines for the community-acquired pneumonia (CAP) treatment in patients with chronic comorbidities a prospective study of 438 in-patients (214 men (48.9%), average age - $56,1 \pm 17,9$) was conducted. Chronic comorbidities were in 359 (82.0%) patients. Controlled comorbidities were in 115 (26.3%), uncontrolled - 120 (27.4%), complicated chronic diseases - 124 (28.3%). Comorbidities were absent in 79 (18.0%) patients. There were significant polypharmacy of CAP patients, mean amount of medicines was $11,0 \pm 4,0$. Complicated chronic diseases in patients with CAP caused prescription of $13,7 \pm 5,0$ drugs. CAP in-patients with uncontrolled chronic diseases received $11,0 \pm 2,9$ medicines. CAP in-patients with controlled comorbidities used $9,7 \pm 2,7$ medicines and patients without comorbidity treated with $8,4 \pm 2,5$ drugs ($p < 0.001$). All patients received antibiotics, as mandatory CAP treatment. Mucolytics were prescribed 92.7%, dextran solutions - 36.0%, which was necessary due to features of CAP course. NSAIDs were administered 48.6% patients, but half of them did not need use these medications. Using sulfocamphocaine (39.0%), thiotriazoline (25.1%) and plasmol (13.2%) did not have any positive effect at the clinical course and outcome of CAP, it was mistaken.

Key words: the community-acquired pneumonia, treatment, chronic comorbidities.

Introduction

Diagnosis of community-acquired pneumonia (CAP) requires antibiotic treatment, which effectiveness is proven not only in large-scale studies, but almost half a century of clinical practice. After the beginning of the widespread use of antibiotics, mortality due to CAP declined rapidly and during past 50 years stabilized at 1% among outpatients, 5-15% among in-patients hospitalized to the therapeutic department, and 40% among ICU patients with severe CAP without any significant progress despite the introduction of new therapies [1].

Non-antimicrobial adjuvant therapy of CAP, which would contribute to improving the course and outcomes of the disease, is one of the actual problems of modern medicine. Appropriate evidence of the usefulness of mucolytic, analeptic, nonsteroidal anti-inflammatory, immunomodulatory drugs for treatment of CAP is absent, so they are not recommended by guidelines for the treatment of CAP [2].

However, in routine practice, basing oneself on their own experience and features of clinical presentation of CAP, doctors often prescribe antibiotics and other groups of medications to correct the symptoms, prevent compli-

cations that inevitably leads to polypharmacy, especially in patients with comorbidity.

Objective: to assess the volume and rationality of prescription of medicines for the CAP treatment in patients with chronic comorbidities

Materials and Methods

Prospective study of 438 in-patients with CAP who were treated in the pulmonology department of Vinnytsia City Clinical Hospital #1 from January till June 2012 was conducted. Males were 214 (48.9%), females - 224 (51.1%), average age of patients was $56,1 \pm 17,9$ years.

Diagnosis of CAP and its severity was established on the basis of subjective, objective, laboratory, instrumental and radiological examinations in accordance with the national guidelines set out in order of Ministry of Health of Ukraine №128 from 19.03.2007 [3].

Most of patients had moderate severe CAP - 399 (91.1%) and only 39 (8.9%) patients had severe CAP.

CAP in-patients without chronic comorbidities were included in the comparison or "healthy" group (HG) - 79 (18.0%) ones.

Chronic comorbidities were observed in 359 (82.0%) patients. Almost half of the patients had chronic diseases with affection of two or more organ systems (Table 1).

Table 1
The structure of chronic diseases in patients with CAP (n=438)

Comorbidity	abs	%
Cardiovascular diseases	308	70,3
Respiratory diseases	143	32,6
Gastro-intestinal diseases	77	17,6
Diabetes mellitus	40	9,1
Obesity	116	26,5
Renal diseases	45	10,3
Nervous diseases	28	6,4
Malignancy	14	3,2
Alcohol and drug dependence	3	0,7
Total	359	82,0
Amount of comorbidity		
Disease of one system affection	143	32,6
Diseases of two and more systems affection	216	49,3

* To cite this English version: V. Demchuk. Estimation of using medications of different groups for community-acquired pneumonia treatment of patients with comorbidities // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2015. - Vol 19, № 3-4. - P. 44-48.

All chronic diseases in patients with CAP were evaluated according to control of them. Patients were divided into three groups: controlled group with well controlled comorbidity (CG) - 115 people, uncontrolled group (NG) - 120 people, and group of patients with complicated comorbidity and functional failure (FG) - 124 people.

The analysis of treatment included a determination of volume of antibiotic and adjuvant therapy. All medications that the patient received due to CAP were recorded indicating the dose, frequency and duration of use. Compliance of prescribed therapy with the guidelines, its efficacy and safety, drug interactions, risks of bad outcome of CAP was evaluated.

Therapy was considered ineffective if the patient died or had complications of CAP, requiring surgical treatment.

The therapy was not enough effective, if the patient had rest symptoms of the CAP after discharge and needed additional treatment of the disease in the outpatient setting.

Treatment in a hospital was considered effective when the patient was discharged with recovery.

Statistical analysis was conducted using statistical software package SPSS for Windows version 11. The level of significance was $p < 0.05$.

Variables related to nominal scale were analyzed by constructing cross-tables and chi-square statistics.

Descriptive statistics were determined for each interval variable and presented as the mean \pm standard error. Comparison of variables was performed using the definition of

Student's t-test or univariate analysis of variance in the case of normal distribution and nonparametric methods of comparison in the event of abnormal distribution.

Results and discussion

The average number of prescribed medicines was 11.0 ± 4.0 (4 to 34 drugs). Patients with moderate severe CAP received 10.4 ± 3.1 medicines and patients with severe CAP – 16.9 ± 6.5 drugs ($p < 0.001$).

Average number of medicines was 8.4 ± 2.5 in CAP patients without comorbidity. If patient had one concomitant disease, this figure statistically significantly increased to 9.7 ± 2.9 , while in case of multiple concomitant chronic diseases - to 12.3 ± 4.3 drugs ($p < 0.001$).

Assessment of prescribed medications according to the level of control of chronic diseases found that patients from FG received significantly most drugs – 13.7 ± 5.0 , against 11.0 ± 2.9 drugs in NG, 9.7 ± 2.7 drugs in CG and 8.4 ± 2.5 drugs in HG ($p < 0.001$).

Comparing the number of medications in patients with CAP and the presence of the most common chronic diseases of the cardiovascular system (coronary heart disease, hypertension, heart failure, arrhythmia), respiratory (COPD, asthma), digestive (chronic cholecystitis, peptic ulcer, chronic hepatitis and cirrhosis), diabetes mellitus and obesity revealed that patients with respiratory diseases (13.2 ± 4.8 drugs) and diabetes mellitus (13.0 ± 4.6 drugs) used significantly the most number of medications than CAP patients without these diseases (Table 2).

Table 2
The average number of prescribed medications for CAP patients with and without comorbidity

Comorbidity	Average number of medications in patients with comorbidity	Average number of medications in patients without comorbidity	p
Cardiovascular diseases (n=307)	11,8 \pm 4,2	8,9 \pm 2,5	<0,001
Respiratory diseases (n=143)	13,2 \pm 4,8	9,9 \pm 3,0	<0,001
Digestive diseases (n=77)	11,4 \pm 4,7	10,9 \pm 3,8	0,266
Diabetes mellitus (n=40)	13,0 \pm 4,6	10,8 \pm 3,9	0,001
Obesity (n=116)	11,3 \pm 3,9	10,8 \pm 4,0	0,314

Patients with CAP and cardiovascular comorbidity received significantly more than the 3 drugs than those without affection of heart and vessels.

The presence of concomitant diseases of the gastrointestinal tract and obesity did not lead to an additional use of medications in CAP patients compared to other without this comorbidity.

Treatment of in-patients with CAP is characterized with polypharmacy or using 5 or more drugs at the same time and has been shown to be associated with several important adverse events in older adults [4].

For assess rationality of polypharmacy in patients with CAP and comorbidity spectrum of prescribed medications according to ATC classification (Anatomical Therapeutic Chemical classification) was analyzed (Table 3).

Table 3
Structure of prescribed drugs from different pharmacological groups for treatment of CAP patients

Anatomical therapeutic chemical class	Total (n=438)	
	aбс	%
Respiratory system		
Mucolitics	406	92,7
MDI bronchodilator	64	14,6
Bronchodilator for nebulization	118	26,9
MDI inhaled corticosteroids	44	10,0
Inhaled corticosteroids for nebulization	74	16,9
Theophyllines	53	12,1
Cardiovascular system		
Renin-angiotensin system agents	160	36,5
Beta-blockers	70	16,0
Calcium-channel blockers	29	6,6
Diuretics	192	43,8
Aldosterone antagonists	58	13,2
Cardiac glycosides	50	11,4
Amiodarone	6	1,4

Nitrates	14	3,2
Meldonium	135	30,8
Quercetine	28	6,4
Lipid-lowering agents	10	2,3
Sulfocamphocaine	171	39,0
Alimentary tract and metabolism		
Microbial antidiarrheal drugs (probiotics)	229	52,3
Thiotriazoline	110	25,1
Other hepatoprotectors	10	2,3
Proton-pump inhibitors	8	1,8
Spasmolytics	6	1,4
Oral diabetes agents	27	6,2
Vitamins	21	4,8
Plasmol	58	13,2
Blood and blood-forming organs		
Antithrombotic agents (heparin and warfarin)	45	10,3
Antiagreganty (aspirin, clopidogrel)	105	24,0
Antihemorrhagic means (aminocaproic acid, etamsylate)	16	3,7
Dextran (reopolyglukine)	158	36,0
Electrolyte solutions	83	18,9
Solutions aminoacids (arginine)	56	12,8
Systemic corticosteroids	75	17,1
Nonsteroid anti-inflammatory drugs	213	48,6
Other	81	18,5

All patients received antibacterial medicines for systemic use. The choice of antibiotic in most cases cor-

responded to recommended drugs for the treatment of patients with moderate severe or severe CAP (table 4).

Table 4
Spectrum of antibiotics used for hospital treatment of patients with community acquired pneumonia (n=438)

Corresponded to recommendation drugs			Corresponded to recommendation antipseudomonas drugs		
antibiotic	abs	%	antibiotic	abs	%
Ceftriaxone	295	67,4	Amikacin	37	8,4
Levofloxacin	274	62,6	Cefoperazone	33	7,5
Clarithromycin	100	22,8	Cefepim	18	4,1
Azithromycin	14	3,2	Ceftazidime	18	4,1
Amoxicillin/clavulanate	16	3,7	Meropenem	3	0,7
Gatifloxacin	14	3,2	Ciprofloxacin	1	0,2
Moxifloxacin	4	0,9	Gentamycin	1	0,2
Cefotaxime	3	0,7			
Non-Corresponded to recommendation drugs					
Ceftriaxone/sulbactam	21	4,8	Vancomycin	1	0,2
Ofloxacin	1	0,2	Amoxicillin	1	0,2
Doxicycline	1	0,2	Cefuroxime	2	0,4

Rational antibiotic therapy is not only selection of effective drug against the possible pathogen, but it involves matching severity of CAP. Analysis of the correspondence of antibiotic therapy to national guidelines found significant differences with recommendations (table 5).

The combination of respiratory fluoroquinolones (levofloxacin) and 3rd generation cephalosporin (ceftriaxone) was the most frequently prescribed combination,

regardless of the severity of the CAP. This combination is alternative antibiotic treatment for severe CAP, so it can be considered rational. Using this combination of antibiotics in patients with moderate severe CAP is inappropriate, excessive. It provoked adverse event - development of Candida infection of the oral cavity and respiratory tract in 47 (10.7%), diarrhea in 23 (5.3 %).

Table 5
Compliance with the recommendations of antibiotic therapy of in-patients with CAP

Corresponded antibiotic therapy	abs	%	Non-corresponded antibiotic therapy	abs	%
Patient with moderate severe CAP (n=399)					
3rd generations of cephalosporin + macrolide	109	27,3	Beta-lactam + Respiratory fluoroquinolone	182	45,6
Respiratory fluoroquinolone	30	7,5	Antipseudomonas beta-lactam + macrolide / fluoroquinolones	37	9,3
Protected aminopenicillins + macrolide	11	2,8	Three antibiotics	21	5,3
			Incorrect antibiotic monotherapy	9	2,3
Total	150	37,6	Total	249	62,4
Patient with severe CAP (n=39)					
Beta-lactam + macrolide	2	5,1	Incorrect three antibiotics	5	12,8
Beta-lactam + Respiratory fluoroquinolone	13	33,3	Incorrect antibiotic monotherapy	6	15,4
Antipseudomonas beta-lactam + ciprofloxacin (levofloxacin)/aminoglycoside	13	33,3			
Total	28	71,8	Total	11	28,2

The respiratory system medicines were leader among other groups of drugs.

The vast majority of patients received mucolytics and expectorants (406 (92.7%) patients), the main effect of which is aimed at creating adequate drainage of trachea-bronchial secretions to facilitate the recovery of the patient. Their using can be considered partially appropriate.

More than half of patients treated with antidiarrhoeal microbial products - probiotics containing bifidobacteria and lactobacilli required for normal functioning of the intestine (Table 3).

Rationality of probiotic using with antibiotics is discussed. According microbiology research lactobacilli and bifidobacteria are suppressed with antibiotics as well as pathogens, so rational combination questionable [5]. However, analysis of numerous randomized clinical trials showed that the use of probiotics with antibiotic therapy reduced the risk of antibiotic-associated diarrhea by 60% and more [6-8]. According to Swedish researchers use drugs with lactobacilli in patients receiving antibiotic therapy, reduced the incidence of diarrhea and nausea [9].

These drugs are not included in the protocol of care for patients with CAP, which makes their use is not relevant recommendations.

Despite the fact that NSAIDs are not recommended for the treatment of patients with CAP, nearly half of them treated with NSAIDs (Table. 3). They are usually prescribed for reduction of symptomatic pleural pain, headache, and fever. But patients with these symptoms were significantly less than who received NSAIDs: high fever was determined in 35 (8.0%), pleural pain in 54 (12.3%), and the administration of the drugs was observed in 213 (48.6%) patients.

Excessive use of NSAIDs can mask the effectiveness of antibiotic therapy, leading to erroneous assessments of the patient condition, in addition to loads liver enzyme system, creating the risk of gastropathy [10].

The combination of NSAIDs with aminoglycosides increased nephrotoxicity, with fluoroquinolones - stimulates the nervous system and increases the risk of seizures [11].

More than a third of patients received sulfocamphocaine, which effectiveness for CAP treatment is not proven. Comparison of dynamics of CAP symptoms in patients treated with this drug, found positive changes on the 3rd day of treatment observed significantly less frequently than in patients who did not take the sulfocamphocaine (table 6).

Table 6
Comparison of the dynamics of CAP symptoms in patients who received or did not receive sulfocamphocaine

	Dynamics of CAPsymptoms on the 3-rd day				Dynamics of CAPsymptoms on the 7-th day					
	Patients received sulfocampho-caine (n=171)		Patients not receive sulfocam-pho-caine (n=267)		P	Patients received sulfocampho-caine (n=171)		Patients not receive sulfocam-pho-caine (n=267)		P
	abs.	%	abs.	%		abs.	%	abs.	%	
Positive	100	58,5	178	66,7	0,001	128	74,9	185	69,3	0,114
Negative	30	17,5	17	6,4		4	2,3	2	0,7	
Without dynamics	41	24.0	72	27.0		39	22.8	80	30.0	

Analysis of CAP outcome showed that the use sulfocamphocaine was often associated with treatment failure of CAP - development of complications or death of the patient (table 7). Perhaps, it was due to the more severe

patient condition, whom was administered analeptic. But the data suggested use of the sulfocamphocaine in patients with CAP was unnecessary.

Table 7
Comparison of the CAP outcome in patients received and not received sulfocamphocaine

CAP outcome	Patients received sulfocamphocaine (n=171)		Patients not receive sulfocamphocaine (n=267)		P
	abs.	%	abs.	%	
Recovery	104	60,8	159	59,6	<0,001
Outpatient treatment	52	30,4	101	37,8	
Surgical treatment	10	5,8	7	2,6	
Death	5	2,9	0	0	

Prescription of electrolyte solutions, like rheosorbilact, observed in 158 (36.0%) patients with CAP, who showed signs of dehydration and hypovolemia, so its use was rational. The drug was administered during the first three days of hospital stay in most patients.

Regardless of the presence of chronic diseases a quarter of patients treated with thiotriazoline (table 3). According to the instructions thiotriazoline is recommended for the comprehensive treatment of coronary artery disease, arrhythmia, chronic hepatitis, cirrhosis of the liver. We compared outcome of CAP in patients who suffered from these comorbidities and received or did not received thiotriazoline.

It was found using this drug did not influence the outcome of CAP in patients with coronary artery disease and arrhythmias (Fig. 1).

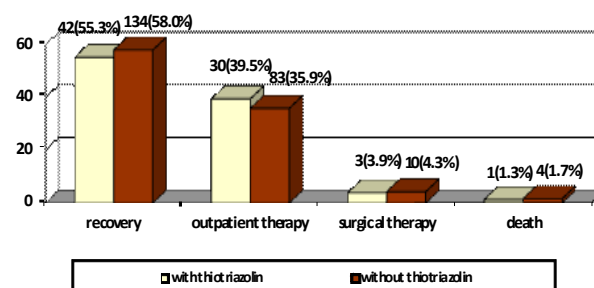


Fig. 1. Influence of thiotriazoline use on the CAP outcome of patient with cardiovascular diseases ($p=0,950$)

In CAP patients without chronic cardiovascular diseases receiving thiotriazoline, recovery in hospital was not achieved more than half of patients, 18 (52.9%) patients needed outpatient follow-up care, while the

group without thiotriazoline outpatient follow-up care needed only 22 (22.7%), and 71 (73.2%) patients

recovered (Table 8).

Table 8
Influence of thiotriazoline use on the CAP outcome of patient without cardiovascular diseases

Outcome	Thiotriazolin use				P
	Yes (n=34)		No (n=97)		
	abs	%	abs	%	
Recovery	16	47,1	71	73,2	0,003
Outpatient therapy	18	52,9	22	22,7	
Surgical therapy	0	0	4	4,1	
Death	0	0	0	0	

Similar effects are observed in patients with chronic diseases of the digestive system, which also had statistical significance (table 9).

Patients with thiotriazolin therapy recovered only 9 (45.0%), other were needed outpatient follow-up care.

But more than two-thirds of CAP patients without thiotriazolin taking recovered. It indicates the unreasonableness use of thiotriazolin in treatment of CAP as in patients with chronic cardiovascular, digestive systems and those who do not have this comorbidity.

Table 9
Influence of thiotriazolin use on the CAP outcome of patient with chronic digestive disease

Outcome	Thiotriazolin use				P
	Yes (n=20)		No (n=57)		
	abs	%	abs	%	
Recovery	9	45,0	39	68,4	0,031
Outpatient therapy	11	55,0	14	24,6	
Surgical therapy	0	0	4	7,0	
Death	0	0	0	0	

Our data differ from the results of I. A. Ilyuk (2014), who reported that thiotriazolin use at the patients with moderate severe CAP significantly reduced rates of endogenous intoxication, improved adaptive reactions, positive dynamics of radiological emergency signs, increased the rate of recovery from CAP till 72.0% against 60.0% in patients was not received thiotriazolin. Duration of hospital stay significantly reduced 29.3% [12].

Taking into account the drug is not recommended by national guidelines for treatment of CAP patients, data on its beneficial effect on the treatment of CAP controversial prescription of thiotriazoline is considered irrational.

Among the drugs are not recommended for the treatment of CAP, but traditionally used for a long time one of the most popular is Plasmol. This drug received 58 (13.2%) patients. The main indication for Plasmol using is a comprehensive treatment of neuralgia, sciatica, neuritis, chronic inflammatory processes that have not been observed in studied patients. The prescription of this drug for CAP patients is false.

Conclusions

Pharmacotherapy in-patients with CAP characterized with significant polypharmacy. Its volume increases according to number of comorbidities and their control. Analysis of the influence of prescribed medications use at course and outcome of the CAP shows inadequate use of sulfocamphocain, tiotriazolin, and Plasmol. Using mucolytics and expectorans, plasma substituting drug was necessary, despite the clinical course of CAP. NSAIDs use was not always rational, but in half of patients it was unnecessary.

Evaluation of the use of drugs found deficiencies in patients with CAP and comorbidities that needs additional educational activities among doctors, supervisory monitoring studies the use of drugs to improve management of these patients.

References

- Blasi F, et al. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012; 18: 7-14.
- Woodhead M, Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17(Suppl. 6): 1-59.
- The protocol of care for patients with community acquired and nosocomial (hospital) pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy. On approving the protocols of care, specialty "Pulmonology": Ministry of Health of Ukraine №128. 19.03.2007. Kyiv, 2007, 146 p.
- Gnjidic D, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2012; 65: 989-995.
- D'Aimmo MR, Modesto M, Biavati B. Antibiotic resistance of lactic acid bacteria and *Bifidobacterium* spp. isolated from dairy and pharmaceutical products. *Int. J. Food. Microbiol.* 2007; 115(1): 35-42.
- Cremonini F, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16(8): 1461-1467.
- D'Souza AL, et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ.* 2002; 324(7350): 1361.
- McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101(4): 812-822.
- Lonnermark E, et al. Intake of *Lactobacillus plantarum* reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44(2): 106-112.
- Feschenko YI, et al. Pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy. Ed. YI Feschenko; SI "National Institute of tuberculosis and Pulmonology Institute. FG Yanovsky AMS of Ukraine. " - Kyiv, 2013. - 171 p.
- Practical Guide to anti-infective chemotherapy. Ed. LS Stratchounski, JB Belousov, SN Kozlov. Access: www.antibiotic.ru/ab/007-11shtml.
- Ilyuk, I. A, Clinical efficacy of treatment of community acquired pneumonia with use thiotriazoline. *Ukr. Pulmon. J.* 2014; Number 4: 69-72.

Матеріал надійшов до редакції 26.01.2016

© Перцева Т. А. , Гашинова Е. Ю. , Богацкая Е. Е. , Крыхтина М. А.
УДК 616.24–007–272–036.1:616.1:546.172.6:612.231

ХОЗЛ: ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ НА УРОВЕНЬ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ*

Перцева Т. А. , Гашинова Е. Ю. , Богацкая Е. Е. , Крыхтина М. А.
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

На даний час у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) все частіше зустрічається коморбідна кардіоваскулярна патологія, зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС). Ці нозології характеризуються деякими схожими симптомами, тому, при наявності у пацієнта обох захворювань, не завжди можливо визначити причину погіршення самопочуття. Саме тому для лікарів актуальним є пошук специфічного маркера, який дозволить би диференціювати ці стани. Перспективним, у цьому зв'язку виступає, визначення рівня фракції оксиду азоту в повітрі, що видихається (ФНО). Метою нашої роботи було вивчення впливу серцево-судинних захворювань (ССЗ) на рівень ФНО і можливості використання даного показника в якості специфічного маркера загострень ХОЗЛ. У ході дослідження пацієнти були розділені на групи в залежності від фази ХОЗЛ, а також наявності ССЗ. Усім пацієнтам проводилася спірометрія, та визначення рівня ФНО в повітрі, що видихається. Було виявлено, що наявність ССЗ не впливає на рівень ФНО в повітрі, що видихається, як у пацієнтів без бронхообструкції, так і при ХОЗЛ незалежно від фази захворювання. Рівень ФНО в повітрі, що видихається, достовірно вищий у пацієнтів у фазі загострення ХОЗЛ, незалежно від наявності чи відсутності супутніх ССЗ, у порівнянні з пацієнтами з ХОЗЛ у фазі ремісії, пацієнтами з патологією серця, а також зі здоровими людьми.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, фракція оксиду азоту в повітрі, що видихається

Актуальность

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), а так же ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются актуальной медико-социальной проблемой в связи с высоким уровнем заболеваемости, инвалидности и смертности во всем мире [1,2]. Проведенные в 2006-2007 г.г. Mannino D. M. с соавторами эпидемиологические исследования показали, что наиболее часто пациенты с ХОЗЛ погибали именно от кардиоваскулярных причин (25% случаев) [8].

Эпидемиологические и клинические исследования последнего десятилетия отмечают рост количества ХОЗЛ в сочетании с ИБС [6,7]. Сочетание сердечной и легочной патологии считается прогностически неблагоприятным вследствие взаимного отягощения течения заболеваний [1,10].

Более того, анализ причин госпитализаций больных ХОЗЛ, проведенный по результатам крупного исследования Lung Health Study показал, что в 42% случаев основными причинами попадания в стационар при ХОЗЛ являются кардиоваскулярные события, в то время как на респираторные осложнения приходится только 14% [7].

Учитывая наличие у больных ХОЗЛ и ИБС некоторых общих факторов риска (курение, атеросклероз артерий вследствие иммунного воспаления, возможно, индуцированного бактериями, вирусами и поллютантами) [1,9], можно предположить, что эти заболевания оказывают взаимопотенцирующее влияние на состояние микрососудистого эндотелия, вызывая из-

менения его реактивности. Одним из показателей эндотелиальной дисфункции выступает оксид азота (NO).

С одной стороны NO в выдыхаемом воздухе (ФНО) служит маркером местного воспаления дыхательных путей и может использоваться для раннего выявления обострения ХОЗЛ. С другой стороны, общепризнанным является факт повышения NO в плазме крови вследствие эндотелиальной дисфункции, присущей кардиальной патологии [3,4].

ХОЗЛ и ИБС характеризуются некоторыми схожими симптомами (одышка, сниженная толерантность к физическим нагрузкам), поэтому при наличии у пациента обоих заболеваний не всегда представляется возможным определить причину ухудшения самочувствия. В связи с этим, для врачей актуальным является поиск специфического маркера, который позволил бы дифференцировать данные состояния. Перспективным в этой связи выступает определение ФНО [9]. Однако вопрос о том, является ли этот маркер сугубо показателем наличия легочной патологии, или же он изменяется под воздействием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается дискуссионным.

Целью нашей работы было изучение влияния ССЗ на уровень ФНО и возможности использования данного показателя в качестве специфического маркера обострений ХОЗЛ.

* Цитування при атестації кадрів: Т. А. Перцева, Е. Ю. Гашинова, Е. Е. Богацкая, М. А. Крыхтина ХОЗЛ: влияние коморбидной кардиоваскулярной патологии на уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе // Проблемы екології і медицини. – 2015. – Т. 19, № 3-4. – С. 49–51.

Материалы и методы исследования

Обследовано 60 пациентов с верифицированным диагнозом ХОЗЛ. Группу 1 составили 37 пациентов в стадии ремиссии, в группу 2 вошло 23 человека в стадии обострения. Наличие, степень тяжести обструкции и группа ХОЗЛ, а также фаза патологического процесса устанавливались в соответствии с критериями, изложенными в приказе МЗ Украины № 555 от 27.06.2013 года [2]. Все пациенты получали стандартную терапию в зависимости от стадии заболевания и группы.

В контрольную группу 3 было включено 11 практически здоровых добровольцев, никогда не куривших, с нормальными показателями функции внешнего дыхания (ФВД). Группу сравнения 4 составили 7 пациентов с верифицированным ССЗ, не страдающие ХОЗЛ.

В ходе исследования пациенты основных групп были разделены на подгруппы в зависимости от наличия кардиоваскулярной патологии: подгруппу 1А составили пациенты ХОЗЛ в период ремиссии, без ССЗ; в подгруппу 1Б вошли больные ХОЗЛ, страдающие кардиальной патологией; подгруппа 2А – пациенты с ХОЗЛ в период обострения, не имеющие в анамнезе ССЗ; подгруппа 2Б – пациенты с ХОЗЛ в период обострения, с кардиоваскулярными заболеваниями.

Для верификации диагноза ХОЗЛ всем пациентам определялись показатели функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью спирографа MasterLab (Jaeger, Германия): анализировались уровни объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ; проводился тест на обратимость бронхиальной обструкции с β₂-агонистом короткого действия (сальбутамол). Оценка степени обструкции

проводилась по постбронходилатационному тесту (согласно рекомендациям GOLD, 2013).

Что касается ССЗ, то в исследование были включены пациенты с ранее верифицированной хронической ИБС или/и ГБ.

Концентрацию ФНО определяли с помощью аппарата Niox Mino (Aerocrine, Швеция).

Все пациенты были проанкетированы при помощи шкалы mMRC для оценки одышки.

При статистической обработке полученных результатов использовалась программа «Статистика 6.1». Для правильно распределенных величин применялись методы параметрической статистики с подсчетом средних значений, среднеквадратичного отклонения ($M \pm m$) и критерия Стьюдента. Для неправильно распределенных показателей использовались методы непараметрической статистики с определением медианы и квартилей Med [25%-75%], критерия достоверности различий Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса. Достоверно значимыми считались результаты при $p < 0,05$. Значимость отличий по качественным и бинарным параметрам оценивалась при помощи метода Хи-квадрат (χ^2) при $n < 5$ – при помощи точного критерия Фишера для частот. Также проводился корреляционный анализ показателей уровня ФНО и показателей ФВД с использованием критерия Спирмена (R).

Результаты и их обсуждение

Группы больных, лица контрольной группы, а также группа сравнения были сопоставимы по возрасту, полу, весу, ИМТ ($p > 0,05$). Группы пациентов с ХОЗЛ так же значимо не отличались по количеству курящих, индексу пачка/лет, стажу заболевания ($p > 0,05$) (табл.1).

Таблица 1
Характеристика групп сравнения

Показатель, единицы измерения	Группа 1		Группа 2		Группа 3, n=7	Группа 4, n=11
	1А, n=16	1Б, n=21	2А, n=13	2Б, n=10		
Пол, n (%)	м=13; (81,3) ж=3; (18,7)	м=18; (85,7) ж=3; (14,3)	м=11; (84,6) ж=2; (15,4)	м=10; (100) ж=0;	м=6; (85,7) ж=1; (14,3)	м=10; (90,9) ж=1; (9,1)
Возраст Med [25%-75%], годы	62,0 [54,5-70,0]	65,0 [55,0-78,0]	62,0 [56,0-66,0]	73,0 [66,0-74,0]	64,0 [62,0-70,0]	59,0 [57,0-64,0]
Вес Med [25%-75%], кг	74,0 [68,5-85,5]	82,0 [74,0-90,0]	72,0 [60,0-80,0]	88,0 [72,0-95,0]	86,0 [79,0-92,0]	79,0 [75,0-84,0]
ИМТ Med [25%-75%], кг/м ²	27,0 [22,0-30,0]	28,0 [24,0-31,0]	24,0 [21,0-26,0]	28,0 [23,0-33,0]	28,5 [25,0-33,5]	26,5 [22,5-28,0]
Количество курящих, n (%)	n=7 (43)	n=8 (38)	n=5 (38)	n=3 (30)	n=5 (45)	n=0
Индекс пачка/лет	29,5 [23,0-35,0]	40,5 [15,0-70,0]	38,0 [30,0-41,0]	26,0 [15,0-45,0]	23,5 [12,5-38,0]	25,0 [15,0-45,5]
Стаж заболевания Med [25%-75%], годы	5,0 [3,5-9,0]	5,0 [3,0-10,0]	6,0 [3,0-10,0]	3,5 [3,0-10,0]		
ОФВ ₁ ; Med [25%-75%] % должных	59,7 [43,4-74,2]	48,9 [36,3-53,7]	43,0 [32,0-47,0]	40,0 [33,0-58,0]	89,9 [88,7-102,5]	97,0 [90,0-100,0]

На следующем этапе всем пациентам проводилось измерение ФНО в выдыхаемом воздухе. Анализируя полученные данные, мы выявили, что у пациентов с ХОЗЛ вне обострения, не зависимо от наличия ССЗ (Группа 1А и 1Б) результаты достоверно не отличались как от пациентов без легочной патологии, но с ССЗ (Группа 3) так и от здоровых добровольцев

(Группа 4). В то время, как у пациентов с ХОЗЛ в период обострения (Группа 2А и 2Б) показатели NO в выдыхаемом воздухе были достоверно выше, в сравнении со здоровыми, с пациентами, страдающими ССЗ, а так же с больными ХОЗЛ в период ремиссии (рис.1, табл.2).

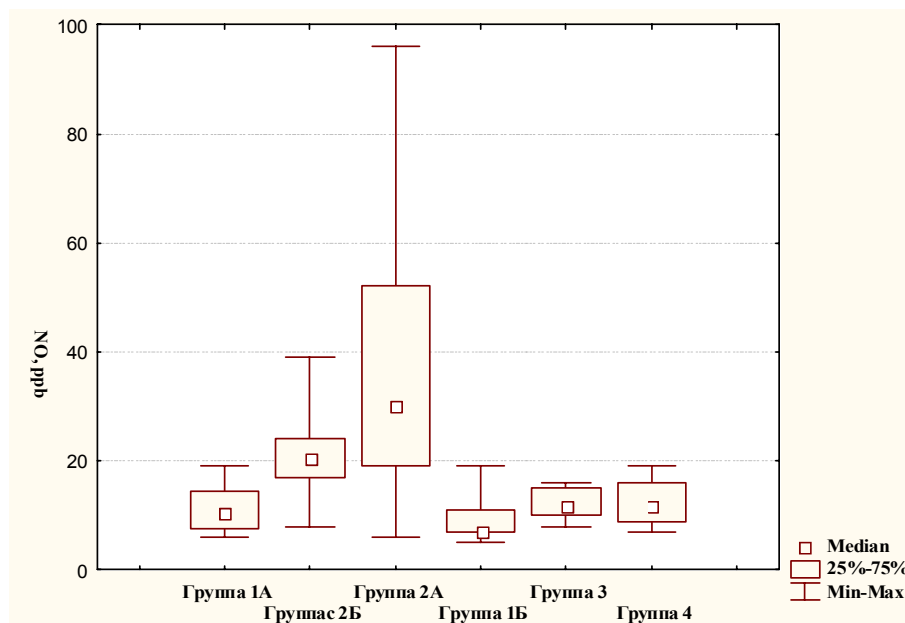


Рис. 1. Уровень NO в выдыхаемом воздухе в группах

Таблица 2
Уровень достоверности различия p между группами и подгруппами при измерении ФНО

$P_{1A-1B}=0,114$	$P_{1A-4}=0,400$	$P_{1B-4}=0,070$	$P_{2B-3}=0,006$
$P_{1A-2A}=0,001$	$P_{1B-2A}=0,000$	$P_{2A-2B}=0,090$	$P_{2B-4}=0,028$
$P_{1A-2B}=0,001$	$P_{1B-2B}=0,000$	$P_{2A-3}=0,002$	$P_{3-4}=0,750$
$P_{1A-3}=0,460$	$P_{1B-3}=0,050$	$P_{2A-4}=0,010$	

Выводы

1. Кардиоваскулярная патология не влияет на уровень ФНО в выдыхаемом воздухе как у пациентов без бронхообструкции, так и при ХОЗЛ независимо от фазы заболевания.

2. При обострении ХОЗЛ, независимо от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, уровень NO в выдыхаемом воздухе достоверно выше по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с ХОЗЛ в фазе ремиссии а также пациентами с кардиальной патологией.

Литература

1. Авдеев С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации [Текст] / С.Н. Авдеев, Г.Е. Байманакова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5-13.
2. Авдеев С.Н. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмональные взаимоотношения [Текст] / С.Н. Авдеев // Сердце 2008. – Т. 6, №6. С.305-308.
3. Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии. Методы коррекции [Текст] / Ю.Б. Белоусов Намсараев Ж.Н. // Кардиология. – 2001. – Т. 41, № 5. – С. 100–104.
4. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы [Текст]. / С.В. Би-

5. Винниченко Л. Б. Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності на тлі ішемічної хвороби серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст]. / Л. Б. Винниченко, Т. М. Головки, Р. В. Безсмертна // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень – 2013 – 1 (2). – С.8.
6. Перцева Т. А. Эпидемиология и диагностика хронического обструктивного заболевания легких [Текст]. / Т. А. Перцева // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 20.
7. Hawkins N.M. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology / N.M. Hawkins, M. C. Petrie, P. S. Jhund et al. // Europ. J. Heart Failure. – 2009. – Vol. 11. – P. 130-139.
8. Mannino D. M. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in COPD / D. M. Mannino, D. Thorn, A. Swensen, F. Holguin // The European respiratory journal. – 2008. – Vol. 32, № 4. – P. 962–969.
9. Malerba M. Exhaled Nitric Oxide as a Biomarker in COPD and Related Comorbidities / A.Radaeli, A.Olivini, G. Damiani, B. Ragnoli, P. Montuschi // BioMed Research International – 2014 – P.7.
10. Sin D.D. Mortality in COPD: role of comorbidities / D.D. Sin, N. R Anthonisen, J. B. Soriano, A. G. Agusti // Eur Respir J. – 2006. – 28: 1245-1257.

ENGLISH VERSION: COPD: THE IMPACT OF COMORBID CARDIOVASCULAR DISEASE ON THE LEVEL OF FRACTIONAL EXHALED NITRIC OXIDE*

T.A. Pertseva, Ye.Yu. Gashinova, Ye. Ye. Bogatskaya, M.A. Krykhtina

SE "Dnepropetrovsk Medical Academy of Ministry of Public Health of Ukraine"

At present, comorbid cardiovascular disease, especially coronary heart disease (CHD), becomes increasingly common in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). These nosologies are characterized by some similar symptoms, therefore, if patient has both diseases it is not always possible to determine the cause of health deterioration. Thus, it is relevant for physicians to search for a specific marker that would allow the differentiation of the condition's data. In this context, determining the level of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is quite promising. The aim of our study was to investigate the effect of CVD on FeNO levels and the possibility of using this indicator as a specific marker of COPD exacerbation. During the study, patients were divided into groups depending on the phase of COPD, as well as the presence of cardiovascular disease (CVD). Spirometry was performed in all patients, as well as the determination of FeNO level in exhaled air. It has been found that the presence of cardiovascular diseases does not affect FeNO level in exhaled air in patients without bronchial obstruction, as well as in patients with COPD, regardless of phase. FeNO level in exhaled air was significantly higher in patients with COPD in exacerbation phase, regardless of the presence or absence of concomitant CVD as compared to COPD in remission, patients with cardiac disorders, and healthy people.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, fractional exhaled nitric oxide.

Relevance of the research.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), as well as coronary heart disease (CHD), constitutes a relevant medical and social problem due to the high levels of morbidity, disability and mortality worldwide [1,2]. Epidemiological studies, conducted in 2006-2007 by D. M. Mannino and co-authors have shown that most patients with COPD die due to cardiovascular causes (25% of cases) [8].

Epidemiological and clinical studies of the last decade have observed an increase in the number of COPD combined with coronary artery disease [6,7]. The combination of cardiac and pulmonary disease is considered to be prognostically unfavorable due to mutually exacerbating course of the disease [1,10].

Moreover, analysis of the causes of hospital admissions of patients with COPD, conducted on the basis of the results from major research Lung Health Study has shown that in 42% of cases the basic admission causes in COPD are cardiovascular events while the respiratory complications account for only 14% [7].

Taking into account the presence of some common risk factors in patients with CHD and COPD (smoking, atherosclerosis of the arteries due to immune inflammation, possibly induced by bacteria, viruses and pollutants) [1,9], one can assume that these diseases have mutually potentiating impact on microvascular endothelium, causing changes in its reactivity. Nitrogen oxide (NO) is one of the indicators in favour of endothelial dysfunction.

On the one hand, NO in exhaled air (FeNO) serves as a marker of local inflammation of airway and can be used for early detection of COPD exacerbation. On the other hand, it is an accepted fact that NO increases in plasma due to endothelial dysfunction intrinsic to cardiac disease [3,4].

COPD and CHD are characterized by some similar symptoms (shortness of breath, decreased exercise tol-

erance), so if a patient has both diseases it is not always possible to determine the cause of health deterioration. Therefore, it is relevant for physicians to search for a specific marker that would allow the differentiation of the condition's data. In this context, determining the level of nitric oxide in exhaled air (FeNO – fractional exhaled nitric oxide) is quite promising. However, the question of whether this is merely a marker indicative of the presence of pulmonary disease, or whether it changes under the influence of concomitant cardiovascular disease (CVD) remains debated.

Materials and methods of the research:

The study involved 60 patients with verified diagnosis of COPD. Group 1 consisted of 37 patients in remission, group 2 included 23 people in exacerbation stage. The presence, severity of obstruction and group of COPD, as well as the phase of the pathological process, was established in accordance with the criteria of the order of the Ministry of Public Health of Ukraine No 555 as of 27.06.2013 [2]. All patients received standard treatment depending on the stage of the disease and the group.

11 healthy volunteers, never-smokers, with normal respiratory function (NRF) were included in the control group 3. Comparison group 4 consisted of 7 patients with confirmed cardiovascular disease, not suffering from COPD.

In the course of research, the patients were divided into subgroups based on the presence of cardiovascular disease: subgroup 1A consisted of COPD patients in remission without CVD; subgroup 1B included patients with COPD who suffer from cardiac pathology; subgroup 2A – patients with COPD in exacerbation who do not have the history of cardiovascular disease; subgroup 2B – patients with COPD in exacerbation, with cardiovascular diseases.

In order to verify the diagnosis of COPD, in all patients the respiratory function (RF) was determined using

* To cite this English version: T.A. Pertseva, Ye.Yu. Gashinova, Ye. Ye. Bogatskaya, M.A. Krykhtina. COPD: The impact of comorbid cardiovascular disease on the level of fractional exhaled nitric oxide // *Problemy ekologii ta medytsyny*. - 2015. - Vol 19, № 3-4. - P. 52-54.

spiograph "Masterlab" (Jaeger, Germany): the levels of forced expiratory volume in the first second (FEV1), forced vital capacity (FVC), ratio of FEV1 / FVC were analyzed; test for reversibility of airflow obstruction with short-acting β_2 -agonist (salbutamol) was conducted. Assessment of the degree of obstruction was performed by post-bronchodilatory test (as recommended by GOLD, 2013).

With regard to CVD, the study included patients with previously verified chronic ischemic heart disease and / or hypertensive disease.

FeNO concentration was determined using "Niox Mino" device (Aerocrine, Sweden).

All patients were surveyed by mMRC scale for dyspnea assessment.

"Statistics 6.1" was used for statistical processing of the results. For adequately distributed variables, methods of parametric statistics with calculation of the mean values, standard deviation ($M \pm m$) and Student's t test were

used. For inadequately distributed variables, methods of nonparametric statistics with the definition of the median and quartiles Med [25%-75%], Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test for the significance of differences were used. Reliably significant results were considered at $p < 0.05$. The significance of differences in quality and binary parameters was assessed using the chi-square (χ^2) for $n < 5$ – using the Fisher's exact test for frequencies. Besides, the correlation analysis of FeNO levels and indicators of FVD using Spearman's test (R) was conducted.

Results and their discussion

Patients of the control group, as well as the comparison group were matched for age, sex, weight, BMI ($p > 0.05$). Groups of patients with COPD also did not differ significantly in the number of smokers, the index of pack / years duration of the disease ($p > 0.05$) (Table 1).

Table 1
Characteristics of the comparison groups

Index, units	Group 1		Group 2		Group 3, n=7	Group 4, n=11
	1A, n=16	1B, n=21	2A, n=13	2B, n=10		
Sex, n (%)	m=13; (81.3) f=3; (18.7)	m=18; (85.7) f=3; (14.3)	m=11; (84.6) f=2; (15.4)	m=10; (100) f=0;	m=6; (85.7) f=1; (14.3)	m=10; (90.9) f=1; (9.1)
Age Med [25%-75%], years	62.0 [54.5-70.0]	65.0 [55.0-78.0]	62.0 [56.0-66.0]	73.0 [66.0-74.0]	64.0- [62.0-70.0]	59.0 [57.0-64.0]
Weight Med [25%-75%], kg	74.0 [68.5-85.5]	82.0 [74.0-90.0]	72.0 [60.0-80.0]	88.0 [72.0-95.0]	86.0 [79.0-92.0]	79.0 [75.0-84.0]
BMI Med [25%-75%], kg/m ²	27.0 [22.0-30.0]	28.0 [24.0-31.0]	24.0 [21.0-26.0]	28.0 [23.0-33.0]	28.5 [25.0-33.5]	26.5 [22.5-28.0]
Number of smokers, n (%)	n=7 (43)	n=8 (38)	n=5 (38)	n=3 (30)	n=5 (45)	n=0
Pack / years index	29.5 [23.0-35.0]	40.5 [15.0-70.0]	38.0 [30.0-41.0]	26.0 [15.0-45.0]	23.5 [12.5-38.0]	25.0 [15.0-45.5]
Duration of the disease Med [25%-75%], years	5.0 [3.5-9.0]	5.0 [3.0-10.0]	6.0 [3.0-10.0]	3.5 [3.0-10.0]		
Forced expiratory volume Med [25%-75%] %	59.7 [43.4-74.2]	48.9 [36.3-53.7]	43.0 [32.0-47.0]	40.0 [33.0-58.0]	89.9 [88.7-102.5]	97.0 [90.0-100.0]

At the next stage, all patients underwent measurement of FeNO in exhaled air. Analyzing the data, we found that in patients with non-acute chronic obstructive pulmonary disease, regardless of the presence of cardiovascular disease (1A and 1B group) results were not significantly different from patients without lung disease, but with cardiovascular disease (Group 3) and from healthy

volunteers (group 4). Meanwhile, in patients with COPD in exacerbation (2A and 2B group) NO indicators in exhaled air were significantly higher as compared to healthy patients suffering from cardiovascular disease, as well as with patients with chronic obstructive pulmonary disease in remission (Fig. 1, Table 2).

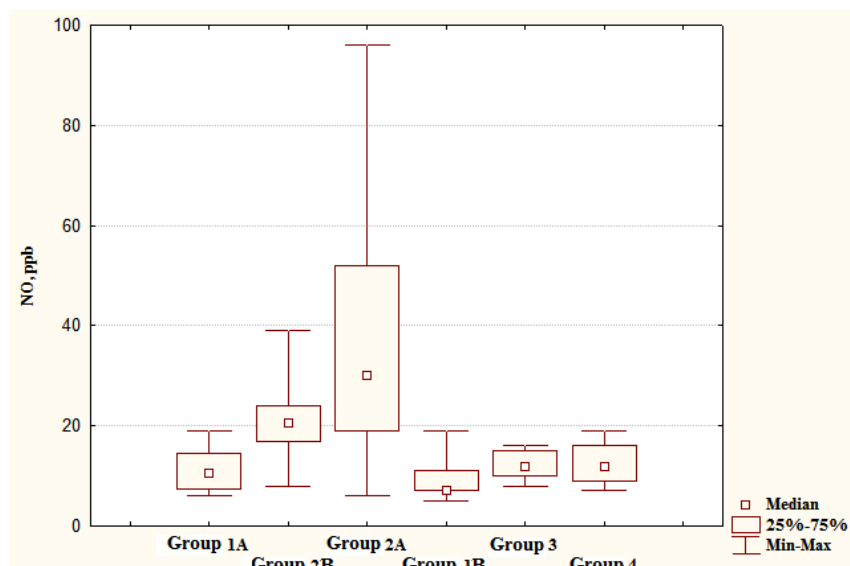


Fig. 1. NO level in the exhaled air in groups

Table 2
The confidence level of p differences between groups and subgroups in the measurement of FeNO

$P_{1A-1B}=0.114$	$P_{1A-4}=0.400$	$P_{1B-4}=0.070$	$P_{2B-3}=0.006$
$P_{1A-2B}=0.001$	$P_{1B-2A}=0.000$	$P_{2A-2B}=0.090$	$P_{2B-4}=0.028$
$P_{1A-2B}=0.001$	$P_{1B-2B}=0.000$	$P_{2A-3}=0.002$	$P_{3-4}=0.750$
$P_{1A-3}=0.460$	$P_{1B-3}=0.050$	$P_{2A-4}=0.010$	

Conclusions:

1. Cardiovascular pathology does not affect FeNO level in exhaled air in patients without bronchial obstruction, as well as in patients with COPD, regardless of phase.

2. During exacerbation of COPD, regardless of the presence or absence of concomitant diseases of the cardiovascular system, NO level in exhaled air was significantly higher as compared to healthy people and patients with chronic obstructive pulmonary disease in remission, as well as patients with cardiac disease.

References

1. Avdeyev S.N. KHOBL i serdechno-sosudistyye zabolevaniya: mekhanizmy assotsiatsii [Tekst] / S.N. Avdeyev, G.Ye. Baymanakova // Pul'monologiya. – 2008. – № 1. – S. 5-13.
2. Avdeyev S.N. Strategiya vedeniya kardiologicheskogo patsiyenta, stradayushchego KHOBL. Kardiopul'monal'nyye vzaimootnosheniya [Tekst] / S.N. Avdeyev // Serdtse 2008. – T. 6, № 6. S. 305-308.
3. Ageyev F.T. Endotelial'naya disfunktsiya kak prichina ateroskleroticheskogo porazheniya arteriy pri arterial'noy gipertenzii. Metody korrektsii [Tekst] / YU.B. Belousov Namsarayev ZH.N. // Kardiologiya. – 2001. – T. 41, № 5. – S. 100-104.
4. Biletskiy S.V. Endotelial'naya disfunktsiya i patologiya serdechno-sosudistoy sistemy [Tekst]. / S.V. Biletskiy, S.S.

Biletskiy // Vnutrennyaya meditsina. – 2008. – № 2 (8). – S. 36-41.

5. Vynnychenko L. B. Osoblyvosti perebihu khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti na tli ishemichnoyi khvoroby sertsa u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen [Tekst]. / L. B. Vynnychenko, T. M. Holovko, R. V. Bezsmertna // Zhurnal klinichnykh ta eksperymental'nykh medychnykh doslidzhen – 2013 – 1 (2). – S. 8.
6. Pertseva T. A. Epidemiologiya i diagnostika khronicheskogo obstruktyvnoho zabolevaniya legkikh [Tekst]. / T. A. Pertseva // Ukraïns'kiy pul'monologichnyi zhurnal. – 2011. – № 2. – S. 20.
7. Hawkins N.M. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology / N.M. Hawkins, M. C. Petrie, P. S. Jhund et al. // Europ. J. Heart Failure. – 2009. – Vol. 11. – P. 130-139.
8. Mannino D. M. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in COPD / D. M. Mannino, D. Thorn, A. Swensen, F. Holguin // The European respiratory journal. – 2008. – Vol. 32, № 4. – P. 962-969.
9. Malerba M. Exhaled Nitric Oxide as a Biomarker in COPD and Related Comorbidities / A. Radaeli, A. Olivini, G. Damiani, B. Ragnoli, P. Montuschi // BioMed Research International – 2014 – P. 7.
10. Sin D.D. Mortality in COPD: role of comorbidities / D.D. Sin, N. R. Anthonisen, J. B. Soriano, A. G. Agustí // Eur Respir J. – 2006. – 28: 1245-1257.

Матеріал надійшов до редакції 29.01.2016

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ АВТОРІВ

З метою дотримання міжнародних правил оформлення, авторам рекомендується ознайомитися з "Єдиними Вимогами до Рукописів для Біомедичних Журналів" на www.icmje.org.

У якості невід'ємної частини процесу публікації, автори, рецензенти і редактори повинні повідомити про будь-які конфлікти інтересів і надати детальну інформацію, підписавши форму Заяви про Службову Етику та надіславши її на адресу редакції журналу. Автори рукописів зобов'язані поважати право приватності пацієнта. Перед початком дослідження пацієнт повинен заповнити і розписатися у формі Заяви про Інформовану Згоду. До статті додається акт експертної комісії про відсутність конфіденційної інформації та направлення установи. В направленні засвідчується, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.

Статті публікуються українською, російською або англійською мовами. Авторський оригінал подається у двох примірниках, що складаються із основного тексту (стаття – 15 сторінок, огляд – 20 сторінок, коротке повідомлення – 7 сторінок); списку літератури (статті – до 20, огляди – до 50, короткі повідомлення – до 15 джерел); таблиць; ілюстрацій (не більше 4); назв рисунків; анотацій українською, російською та англійською мовами (орієнтовно 250 слів), що повинні містити обґрунтування мети, матеріалів та методів, результати дослідження.

На першій сторінці зазначаються: шифр УДК; прізвища авторів, ініціали, наукові ступені та звання; назва статті; установи, де працюють автори, місто; ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті. Назва статті російською, українською та англійською мовами повинна бути стислою і не перевищувати 120 символів. Підзаголовок є прийнятним. Текст статті повинен бути структурований наступним чином: вступ, мета, матеріал і методи, результати та висновок. На останній сторінці тексту власноручні підписи всіх авторів: прізвище, ім'я та по-батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий, домашній), за якими редакція буде контактувати із авторами. Подаючи статтю до редакції, автори тим самим підтверджують оригінальність роботи. Це означає, що авторські права або будь-які інші права власності третіх осіб не порушуються. Підписами автори засвідчують, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями. Текст друкується шрифтом не менше 2,8 мм на білому папері через два інтервали, на аркушах формату А4 (210×297 мм), поля з усіх боків по 20 мм. Крім двох роздрукованих копій, матеріал потрібно надати на компакт-диск, текст статті повинен бути у форматі Microsoft Word. Латинські терміни, іншомовні слова повинні бути надруковані курсивом. Тільки загальноновживані скорочення можуть подаватися без пояснення. Скорочення у назві статті не є прийнятними. Всі величини приводяться в одиницях СІ, однак допустимими є й інші загальноновживані позначення та одиниці вимірювання (I, min., h, C, Da, cal). Ілюстрації (рисунки, фотографії) повинні бути пронумеровані. Назви рисунків повинні бути надруковані на окремій сторінці. Малюнки повинні бути виконані з використанням інструментів, доступних у текстових редакторах або в Excel. Фотографії повинні бути високоякісними. Таблиці розміщуються на окремих аркушах, нумеруються послідовно, кожна сторінка супроводжується коротким заголовком. Рисунки є доповненням до тексту статті і не повинні повторювати інформації, поданої у рукописі. На звороті рисунків олівцем ставлять їхні порядкові номери, зазначають прізвище першого автора, скорочену назву статті. Список літератури оформлюється на

окремих сторінках без скорочень. Автори подаються за абеткою, спочатку джерела кирилицею, потім латиницею. Посилання у тексті позначаються цифрами у [квадратних] дужках. Порядок оформлення списку літератури: для монографій – Прізвище, ініціали. Назва книги. Місце видання: видавництво, рік видання. Кількість сторінок; для журналів – Прізвище, ініціали. Назва статті. Назва журналу. Том, номер. Рік: сторінки, на яких вміщено статтю.

Одночасно, автори надають повний переклад тексту, підписуючи підпис і табличних матеріалів англійською мовою. У переліку використаної літератури посилання, наведені кирилицею, транслітеруються із застосуванням програми "Trans 1.02" або подібних програм.

Усі рукописи журналу рецензовані незалежними експертами. Процедура рецензування включає перевірку статті протягом двох тижнів двома спеціалістами, призначеними редакційною радою. Рукопис із рецензією надсилається автору для внесення коректив перед остаточним поданням статті до редакції журналу.

Після публікації статті автори передають авторські права редакції журналу. Редакція залишає за собою право змінювати і виправляти рукопис, однак внесені корективи не повинні змінювати загального змісту та наукового значення статті.

Залучаючи до дослідження пацієнтів, автори несуть відповідальність за виконання етичних стандартів Гельсінкської декларації 1975 із поправками 2005 року. Рукопис повинен містити наступний пункт: "Ми заявляємо, що під час дослідження права пацієнтів були враховані у відповідності до вимог Гельсінкської конвенції". При виникненні сумнівів щодо відповідності рукопису до вимог Гельсінкської декларації, автори будуть зобов'язані відзвітуватися про сумнівні аспекти дослідження і обґрунтувати підстави свого підходу.

Якщо дослідження виконується без залучення лабораторних тварин, рукопис повинен містити наступний пункт: "Ми заявляємо, що ми не проводимо досліджень на тваринах". Дослідження, які проводяться на тваринах, повинні відбуватися у відповідності із встановленими інституціональними нормами використання лабораторних тварин. Науковці повинні керуватися принципами гуманного ставлення до тварин, що використовуються в дослідках. Необхідно подати наступну інформацію: вид тварин, генетичний статус: лінія (згідно правил стандартного позначення ліній лабораторних тварин); категорія лабораторних тварин або їх мікробіологічний статус; маса та вік тварин на початку експерименту; карантин або тривалість періоду акліматизації під час перевезення тварин на великі відстані; утримання тварин під час експерименту (параметри мікроклімату, температура, вологість, об'єм повітря, світловий режим, тип клітки, тип підстилки). Автори повинні підтвердити відповідність нормативам утримання та годування тварин (Європейська конвенція по захисту хребтових тварин, що використовуються з експериментальною або іншою метою. – Страсбург, 1986), наявність сертифікату якості, а також повідомити джерело набутих тварин. Необхідно описати всі процедури, які виконуються на тварині, дози препаратів, що вводилися, хірургічні втручання та інші дії, а також відмітити використання при цьому методів анестезії (див. інформацію про Права Людини і Тварини).

Ці правила поширюються на всі види рукописів, у тому числі статті, короткі доповіді, коментарі до клінічних випробувань. Рукописи, які не відповідають цим вимогам, будуть повернені авторам для корекції.

Information for authors

In order to comply with the international regulations, the authors are strongly encouraged to consult the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" at www.icmje.org.

As an integral part of the publication process, the authors, reviewers and editors are required to confirm whether they have any conflicts of interest to declare, and to provide details of these in the following Conflict of Interest Statement Form. The authors of the articles will respect the patients' right to privacy. Upon the familiarization with the abovementioned details, the patient must complete the Standard Statement of Informed Consent Form. The lack of confidential data must be certified by the act of expert committee attached to the article. The referral from the corresponding establishment with the statement that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals must be sent with it as well.

Articles in Ukrainian, Russian or English are accepted for publication in *The Medical and Ecological Problems*. The article is submitted to journal in two copies. The article comprises the text of the research (15 pages for articles, 20 pages for reviews, 7 pages for brief reports); the list of cited literature (20 positions at most for articles; 50 positions at most for reviews; 15 positions at most for brief reports); tables, figures (no more than 4); legends and captions; summaries in Ukrainian, Russian and English (approximately 250 words) providing the arguments in support of the aim of the research, explanation of materials and methods, the results and conclusions.

The first page contains UDC code, author's record (name, initials, scholar degrees, title, the title of the article, institution, city) and keywords – from 5 to 10 words or phrases revealing the content of the article. Title of the paper in Russian, Ukrainian and English should be concise, it must not exceed 120 characters. A subtitle is acceptable. The text of original papers must be divided into paragraphs, including introduction, the aim of the research, materials and methods, results and conclusions. The last page must be manually signed by author(s) of the article, featuring first name, last name and patronymic, address, telephone numbers (office, home) for Editorial office to keep contact with. By submitting a paper to the editor, authors thereby confirm the original form of the articles, which means that the copyright or any other property rights of the third parties are not violated. The author(s) sign the article thereby certifying that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals. The text of the manuscript must be in printing type no less than 2,8 mm, double-spaced, on A4-size sheets (210×297 mm); margins from each side – 20 mm. Along with 2 printed copies, the manuscript is provided in Microsoft Word format on electronic media. Latin notions and foreign words must be typed in italics. Only common abbreviations may be left unexplained. No abbreviations are acceptable in the title. All values are set in SI units; however, other generally used abbreviations and units (l, min., h, C, Da, cal) are also accepted. Figures (drawings, photographs) must be numbered. Figure captions are to be printed on a separate page. Drawings should be prepared using tools available in Word processors or in Excel. Photographs must be of high quality. Tables should be on separate sheets, numbered consecutively and headed by a concise title. Figures are adjuncts to the text and should not repeat material presented therein. On the reverse side of the figures it is necessary to write with a pencil their sequence numbers, name of the first author and

the short title of the article. The list of cited literature is provided on a separate page without abbreviations. The authors are stated in alphabetical order, at first the sources in Cyrillic alphabet, then in Roman alphabet. The references in the text are indicated in [square] brackets. The cited works are to be compiled in the following way: for monographies – Name, initials. Book name. Place of publication. Publishing house, year. Total number of pages; for journals – Name, initials. Article name. Abbreviated name of journal. Volume, number: pages containing the article.

At the same time the authors provide full translation of the article's text, picture captions and table materials into English. In the list of references, the Cyrillic positions must be transliterated with the use of "Trans 1.02" or similar programs.

The original papers are peer-reviewed. Usually editorial staff chooses two readers who review papers during two weeks. The manuscript with review is sent to authors and after being corrected is delivered to editorial office for final acceptance.

Upon publication of the paper, the authors transfer the copyright to the Editorial office of the journal. The Editorial office reserves the right to alter and correct the manuscript considered for publication in the way that will not change its overall content and value.

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures were performed in accordance with the ethical standards of Helsinki Declaration of 1975 as revised in 2005. Therefore the manuscript must include the following clause: "We declare that during research the rights of patients were taken into consideration according to Helsinki Convention". If doubts for that matter arise, the authors must account for the doubtful aspects of the study and explain the reasons for their approach.

If the research does not presuppose experiments on laboratory animals, the article must include the following statement: "We declare that we do not perform research on animals". When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guides for care and use of laboratory animals were respected. The authors must follow the principles of humane attitude to animals used in experiments. They must submit the following information: type of animals, genetic status: the line (according to standard rules of defining the lines of laboratory animals); the category of laboratory animals or their microbiological status; weight and age of animals at the beginning of the experiment; quarantine or acclimatization period during transportation over long distances; maintenance conditions during the experiment (microclimate parameters, temperature, humidity, air volume, light conditions, cage type, type of bedding material). The authors must prove the compliance with normative standards on animals maintenance and foddering (European Convention for the Protection of vertebral animals used in experiments or other purposes. – Strasbourg, 1986) and provide the information as to the acquisition source of animals, as well as the quality certificate. It is necessary to describe all procedures performed on animals, introduced doses of medications, surgical interventions and other actions, the use of anesthesia methods (See Statement of Human and Animal Rights).

The abovementioned requirements must apply to all original papers, including original research, brief reports, case reports and also for comments on clinical trials. Manuscripts that do not meet these requirements will be returned to authors for correction.