

відносний показник редукції кісткової тканини на дванадцятий місяць після завершення лікування хронічного періодонтиту, який складав  $70,9 \pm 1,3\%$  у першій групі та  $58,0 \pm 0,86\%$  у групі контролю.

3. Пасти на основі гідроксиду кальцію мають сильний стимулюючий ефект для редукції кісткової тканини.

*Перспективами подальших досліджень є вивчення мікрофлори корневих каналів на різних етапах лікування хронічного періодонтиту.*

#### Список літератури

1. Дмитриева Л. А. Новые тенденции в лечении верхушечного периодонтита / Л. А. Дмитриева, Т. В. Селезнев // Эндодонтия today. – 2004. – №1-2. – С. 30-31.
2. Беер Р. Иллюстрированный справочник по эндодонтологии / Р. Беер, М. А. Бауман, А. М. Киельбаса // - М.: медпресс-информ, -2006. - 240 с.
3. Иванченко О. Н. Клиническое исследование эффективности лечения хронического апикального периодонтита / О. Н. Иванченко, С. В. Зубов, Е. В. Иванова [и др.] // Российский стоматологический журнал. -2008. -№5.-С.33-36.
4. Робустова Т. Г. Хронический апикальный периодонтит, причинно-следственная связь очагов инфекции с сопутствующими заболеваниями / Т. Г. Робустова, А. В. Митронин // Российский стоматологический журнал- 2007. - №1. - С. 38-41.
5. Хохрина Т. Г. Клинико-морфологическая характеристика изменений в периодонте при хроническом воспалении / Т. Г. Хохрина, А. А. Шрайбер // Сибирский медицинский журнал. - 2007. - № 1. - С. 56-57.
6. Mc Gurkin-Smith R. Reduction of intracanal bacteria using GT rotary instrumentation, 5,25% NaOCl, EDTA, and Ca(OH)<sub>2</sub> / R. Mc Gurkin-Smith, M. Trope, D. Caplan // J. Endod. - 2005. - Vol. 31. P. 359-363.

#### Реферати

##### ИЗУЧЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ПЕРИОДОНТИТА

Жданова Н. А.

Изучение показателей оптической плотности костной ткани позволяет объективно оценить успешность лечения хронического гранулематозного периодонтита на разных этапах. Включение в протокол лечения гидроксида кальция ускоряет редукцию очагов деструкции.

**Ключевые слова:** относительная оптическая плотность, реперная точка, показатель деструкции.

Стаття надійшла 20.05.2016 р.

##### THE STUDY OF THE RELATIVE OPTICAL DENSITY OF BONE IN THE TREATMENT OF CHRONIC APICAL GRANULOMATOUS PERIODONTITIS

Zhdanova N. A.

The results were evaluated in arbitrary units of optical density and bone density compared with optical median section tooth root on one radiograph. As a result of determining the relative bone density area periapical expected rate of destruction.

**Key words:** optical density, point of reference, the rate of destruction.

Рецензент Петрушанко Т.О.

УДК [616.155.392+616.12-005.4]:615.099-07-084

Т. В. Лиманець, Г. С. Маслова, І. М. Скрипник  
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

#### РОЛЬ ДИСБАЛАНСУ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ В РОЗВИТКУ АНТРАЦИКЛІНОВОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЛЕЙКЕМІЇ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

В статті наведені результати власних досліджень визначення провідних патогенетичних шляхів формування антрациклін-індукованої кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії в залежності від наявності супутньої ІХС. У дебюті гострої лейкемії у всіх пацієнтів відмічається активація продукції агресивних форм кисню за одночасного виснаження системи антиоксидантного захисту. Ці процеси посилюються в динаміці поліхіміотерапії. Крім цього, у всіх хворих на гострі лейкемії спостерігається зростання активності сумарної NO-синтази, яке лише за умов супутньої ІХС супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції, що створює передумови для поглиблення порушень в системі оксиду азоту і, відповідно, для ураження тканин серця на фоні накопичення кумулятивної дози антрациклінових антибіотиків.

**Ключові слова:** гостра лейкемія, ішемічна хвороба серця, антрациклінова кардіотоксичність, оксид азоту, ендотеліальна дисфункція.

*Робота є фрагментом НДР «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів» (№ державної реєстрації 0115U001087).*

Антрациклінові антибіотики (АА), які були введені в клінічну практику понад 30 років тому, широко та з високою ефективністю застосовуються в онкогематології. На жаль, кардіотоксичність антрациклінів залишається серйозною проблемою, яка обмежує їх терапевтичний потенціал. Накопичення кумулятивної дози АА поєднується з розвитком

незворотної хронічної кардіотоксичності, що розвивається в результаті сумації декількох складних біохімічних шляхів, які врешті-решт призводять до порушення цілісності кардіоміоцитів і серцевої дисфункції [5, 11]. Одним із найбільш вагомих патогенетичних факторів, що приймають участь у формуванні незворотних антрациклін-індукованих уражень кардіоміоцитів, вважають порушення балансу системи оксиду азоту (NO). З одного боку, NO є ключовою молекулою фізіологічної діяльності серця, відповідальною за релаксацію гладенької мускулатури, а з іншого – являє собою субстрат для утворення агресивних вільних радикалів. NO утворюється за участю сімейства NO-синтаз (NOS). Виділяють нейрональну (nNOS або NOS1) і ендотеліальну (eNOS або NOS3) NO-синтази, які знаходяться в саркоплазматичному ретикулумі кардіоміоцитів, а також Ca<sup>2+</sup>-незалежну індукцибельну або макрофагальну ізоформу NO-синтази (iNOS або NOS2), яка була виявлена в ендокарді, ендотеліальних клітинах, гладеньких м'язах судин, фіброблестах, у неонатальних та дорослих кардіоміоцитах декількох видів тварин [5]. На відміну від конституціональних ізоформ, NOS (nNOS і eNOS), iNOS регулюється головним чином на рівні транскрипції у відповідь на дію запальних цитокінів і ендотоксинів. Підвищена експресія iNOS спостерігається при хворобах серцево-судинної системи (ССС), включаючи дилатаційну кардіоміопатію, шемічну хворобу серця (ІХС), а також дисфункцію лівого шлуночка після трансплантації серця.

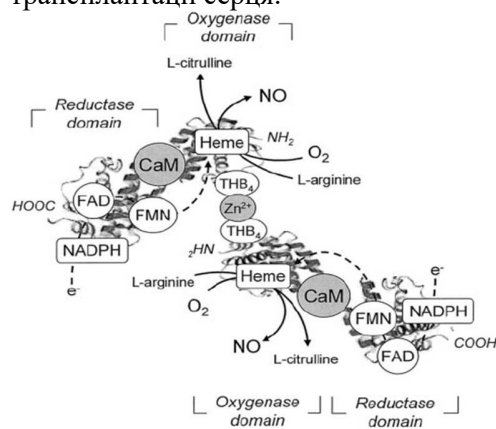


Рис. 1. Структура гомодимерів NO-синтази. CaM, кальмодулін; THB<sub>4</sub>, тетрагідробіоптерин; FAD, флавінаденін динуклеотид; FMN, флавінмононуклеотид; NADPH, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (Mungrue, 2002).

Всі три NOS-ізоформи об'єднують дві функціонально комплементарні частини: карбоксильний редуказний домен, гомологічний до цитохрому P450 редуктази, і аминний оксигеназний домен, що містить локуси зв'язування для гема, L-аргініну, і тетрагідробіоптерину (THB<sub>4</sub>), причому обидві частини з'єднані сполучним доменом кальмодуліном. Після активації всі три ізоформи ймовірно функціонують як гомодимер; в межах кожного мономеру, електрони, донатором яких є НАДФН (NADPH), переносяться з флавінів у карбоксильній частині молекули до гемового заліза. Останнє активується для зв'язування O<sub>2</sub> в присутності субстрату L-аргініну та каталізує синтез NO і L-цитруліну (рис. 1) [5, 9].

NO є достатньо дифундуючою молекулою, яка функціонує сама по собі та/або за допомогою активних форм азоту (RNS) зберігає активність досить далеко від місця їх утворення. Крім того, NO може прямо або опосередковано взаємодіяти з рядом макромолекул, включаючи білки, ліпіди і нуклеїнові кислоти. Прямі ефекти є фізіологічними і переважають при низьких концентраціях NO (<1 μM), що може бути досягнуто після активації конститутивних ізоформ eNOS і nNOS. Мішенню NO, за умов його низької концентрації, є гуанілатциклаза, яка зворотно активує цГМФ-опосередкований сигнальний каскад, призводячи до модуляції потоку Ca<sup>2+</sup> і зниження відповіді міофіламентів на надходження Ca<sup>2+</sup>. Інші мішені NO включають цитохром P450 і, в меншій мірі, негемове залізо і цинк-вмістні білки [5, 13]. З іншого боку, за умов масивної активації iNOS, велика кількість NO (>1 μM) стає доступною для взаємодії з молекулярним киснем (O<sub>2</sub>) і супероксиданіоном (O<sub>2</sub><sup>-•</sup>), що утворюють реактивні форми азоту, а саме триоксиду діазот (N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) і пероксинітрит (OONO<sup>-</sup>) [7].

Проте, саме система NO відіграє провідну роль у розвитку антрациклін-індукованої кардіотоксичності. Під впливом АА відбуваються незворотні зміни гомеостазу клітин серця в результаті порушення регуляції сигнальних шляхів, що призводять до некрозу кардіоміоцитів. Вплив антрациклінів на NO-сигнальний шлях був вивчений в експериментальних моделях. Ехокардіографічні вимірювання *in vivo* на мишах показали, що помітне зниження фракції скорочення і ударного об'єму серцевого м'яза у тварин через 5 днів після внутрішньоочеревинного введення доксорубіцину в дозі 20 мг/кг було пов'язано зі статистично значущим збільшенням імунопозитивної міокардіальної iNOS (33±18% проти 9±2%) і утворенням 3-нітротирозину (56±24% проти 0,3±0,4%) в порівнянні з контрольною групою (p<0,05) [12]. Зменшення фракції викиду лівого шлуночку, що супроводжувалось збільшенням синтезу нітротирозину спостерігалось у мишей через 5 днів після введення доксорубіцину в дозі 25 мг/кг

внутрішньоочеревино [10]. Лікування доксорубіцином в дозі 5  $\mu\text{M}$  протягом 24 год збільшувало кількість iNOS у кардіоміоцитах щурів, не впливаючи на експресію eNOS і nNOS [4]. Ці дослідження дозволяють припустити, що активація продукції iNOS і, відповідно, NO як ферментативного джерела для AA з наступним утворенням шкідливого побічного продукту пероксинітриду (ONOO-) в кардіоміоцитах може являти собою критичний механізм медикаментозного ушкодження клітин серця.

Відомо, що продукція кисневих радикалів у серці за допомогою AA, таких як доксорубіцин і даунорубіцин, опосередковується редуктазами, які каталізують одноелектронне доповнення до хінонового фрагменту антрациклінів. Це призводить до утворення вільних радикалів семіхінонів, які легко регенерують матриксну молекулу хінону шляхом взаємодії молекулярного кисню з супероксиданіон-радикалом ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ). Супероксиданіон ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) перетворюється в перекис водню ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) шляхом взаємодії з супероксиддисмутазою (СОД), що призводить до надлишкової продукції окисних сполук вище фізіологічних рівнів у процесах аеробного метаболізму за нормальних умов. Додатково  $\text{O}_2^{\bullet-}$  вступає в реакцію з NO в окислювально-відновлювальному циклі з утворенням пероксинітриду (ONOO-). Результатом даної взаємодії є критично низький рівень NO і, відповідно, вазоконстрикція коронарних судин, а також некротичні зміни міокарда під дією агресивного вільного радикалу пероксинітриду (ONOO-) [7, 13].

Паралельно одноелектронна редукція AA може призвести до пригнічення генерації NO за рахунок відхилення електронів з редуктазного домену NOS і, відповідно, інактивації всіх ізоформ NOS як конститутивної, так і індукційної. Внаслідок пригнічення активності сімейства NOS безумовно є зниження рівня NO з наступною вазоконстрикцією і розвитком ішемії міокарда. Внаслідок важливості NO в якості ключового регулятора судинного тонуусу і медіатора скорочувальної функції міокарда, гострі зміни в гомеостазі NO призводять, щонайменше, до ранніх ЕКГ-змін при введенні AA [5]. Таким чином, цілком можливо, що баланс між фізіологічною і патологічною продукцією NO може мати вирішальне значення в регуляції серцевої функції і збереженні цілісності кардіоміоцитів.

Пацієнти із захворюваннями ССС, в тому числі і ІХС, входять у групу підвищеного ризику розвитку антрациклін-індукованих уражень міокарда. Даний факт пов'язаний із спільними патогенетичними механізмами формування ендотеліальної дисфункції, ішемії і некрозу міокарда, в першу чергу, подібними порушеннями системи NO.

Помітну роль у розвитку кардіотоксичності AA відіграє низький рівень активності системи антиоксидантного захисту, саме в кардіоміоцитах, що має особливе значення за умов наявності хронічних захворювань ССС [5, 8]. Тривалий перебіг ІХС призводить до виснаження субстрату NO, а також системи антиоксидантного захисту внаслідок довготривалої інактивації агресивних вільних радикалів, в першу чергу супероксиданіон-радикалу ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ), перекису водню ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), триоксиду діазоту ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ) і пероксинітриду (OONO-). З цього боку досить гостро постає питання щодо оцінки ризику антрациклін-індукованих кардіотоксичних ефектів у хворих із супутньою ІХС. Потребує дослідження також і стан системи оксиду азоту, прооксидантно-антиоксидантного балансу у хворих на гострі лейкемії із супутньою ІХС, яким планується ПХТ із включенням AA.

**Метою** роботи було оцінити роль дисбалансу систем оксиду азоту і прооксидантно-антиоксидантного статусу в розвитку антрациклін-індукованої кардіотоксичності у хворих на ГЛ із супутньою ІХС у динаміці проведення курсів ПХТ на етапі індукції ремісії.

**Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 83 пацієнти з вперше виявленими ГЛ, що перебували на стаціонарному лікуванні в гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, за ECOG I-II, до схем ПХТ яких входили AA. З них 19 хворих на гострі лімфобластні лейкемії (ГЛЛ) та 64 хворих на гострі мієлобластні лейкемії (ГМЛ). При ГЛЛ пацієнти отримували цитостатичну терапію за протоколом Hoelzer. Хворим на ГМЛ призначали курси ПХТ згідно режимів «7+3» або «5+2». Вік пацієнтів склав 16–72 роки, із них чоловіки – 43 (51,8%), жінки – 40 (48,2%) осіб. У 36 (43,4%) хворих на ГЛ в анамнезі ІХС, тривалість перебігу якої на момент госпіталізації з приводу ГЛ склала від 3 до 15 років. У структурі ІХС спостерігалось у 22 (61,1%) хворих – стенокардія напруги стабільна, функціональний клас (ФК) I-II, 14 (38,9%) – дифузний кардіосклероз. До дослідження не були включені хворі з оцінкою загального стану за шкалою ECOG III-IV; хворі, які перенесли гострий інфаркт міокарда у період менше року до призначення ПХТ; хворі зі стабільною стенокардією напруги ФК III-IV, яким, згідно стандартів лікування, призначали цитостатичну терапію без AA.

В залежності від наявності супутньої ІХС хворі були розподілені на дві групи: I група (n=47) – хворі на ГЛ без супутньої ІХС; II група (n=36) – хворі на ГЛ із супутньою ІХС.

Контрольну групу склали 18 практично здорових осіб (10 чоловіків та 8 жінок, середній вік  $22,5 \pm 2,1$  років).

Оцінку стану хворих проводили двічі: до початку специфічної терапії та після курсів індукції ремісії при досягненні кумулятивної дози (КД) АА від 100 до 200 мг/м<sup>2</sup>. Проводили загальноклінічну оцінку скарг пацієнтів у динаміці двох курсів індукції ремісії.

Паралельно із загальноклінічними обстеженнями досліджували стан процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) за концентрацією реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів) [3]. Стан системи антиоксидантного захисту вивчали за активністю супероксиддисмутази (СОД) сироватки крові. [2]. Оцінку стану системи NO проводили шляхом визначення стабільних метаболітів оксиду азоту – нітрит-аніонів [NO<sub>2</sub>]- у сироватці крові шляхом утворення діазосполук у реакції з сульфаніловою кислотою та активністю сумарної NOS, яку визначали за різницею [NO<sub>2</sub>]- до та після інкубації сироватки крові [6]. Кров для дослідження брали вранці натще з ліктьової вени. Дані клінічних та біохімічних досліджень обробляли методом варіаційної статистики Стюдента та Фішера. Проводили підрахунок середнього значення для кожного варіаційного ряду (M), середньоквадратичного відхилення, середньої помилки (m). Статистична обробка показників проводилась на персональному комп'ютері Pentium 5 з використанням таблиць Microsoft Office Excel – 2007 (США). Відмінності розцінювались як статистично значущі при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** До початку специфічної хіміотерапії у хворих I групи без захворювань ССС задишка при фізичному навантаженні турбувала 25 (53,19%) осіб; серцебиття, відчуття перебоїв у роботі серця відмічали 9 (19,1%) пацієнтів. Скарги з боку ССС у дебюті ГЛ можна пояснити наявністю анемічного синдрому, пов'язаною з ним гіпоксією та ступенем тяжкості інтоксикаційного синдрому.

При оцінці активності процесів ПОЛ у даній категорії пацієнтів виявлено зростання концентрації ТБК-реактантів у сироватці крові в 1,6 рази порівняно з практично здоровими ( $p < 0,01$ ), що свідчить про високий рівень продукції агресивних вільних радикалів на фоні маніфесту ГЛ. Одночасно відмічалось зниження активності СОД в 2,3 рази відносно нормальних значень ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). Зменшення потенціалу системи антиоксидантного захисту, а саме активності СОД, може бути пов'язане з її виснаженням у результаті реакції з супероксиданіон-радикалом. На фоні активації оксидативного стресу відмічалось підвищення активності сумарної NOS в 3,9 рази ( $p < 0,001$ ), що можна пояснити масивною продукцією індукційної ізоформи NOS під впливом прозапальних цитокінів [1]. Проте, концентрація нітрит-аніонів, які відображають рівень NO в ендотелії судин, у пацієнтів I групи без супутніх захворювань ССС була лише тенденція до зниження в 1,2 рази за показники норми ( $p > 0,05$ ), що свідчить про відсутність клінічно значущої ендотеліальної дисфункції.

При повторній оцінці стану пацієнтів I групи кумулятивна доза АА за доксорубіцином склала  $174,07 \pm 22,13$  мг/м<sup>2</sup>, яка супроводжувалась короткочасною (протягом  $4,12 \pm 1,2$  дні) появою скарг на задишку при фізичному навантаженні, відчуттям серцебиття у 12 (25,5%) пацієнтів. Зменшення інтенсивності та тривалості скарг з боку ССС при накопиченні кумулятивної дози доксорубіцину в межах 100-200 мг/м<sup>2</sup> можна пояснити зменшенням проявів інтоксикаційного та анемічного синдромів за умов проведення адекватного специфічного та симптоматичного лікування.

Таблиця 1

**Зміни прооксидантно-антиоксидантного статусу та системи оксиду азоту у сироватці крові хворих на ГЛ без супутніх захворювань ССС в динаміці ПХТ**

Досліджувані групи	ТБК-реактанти, мкмоль/л	СОД, УО/мл	Нітрити, мкмоль/л	NOS, мкмоль/л*хв
Практично здорові (n=18)	$8,16 \pm 0,51$	$0,94 \pm 0,034$	$3,2 \pm 0,38$	$0,61 \pm 0,08$
Хворі I групи до лікування (n=47)	$13,1 \pm 1,42^*$	$0,41 \pm 0,028^*$	$2,7 \pm 0,41$	$2,4 \pm 0,11^*$
Хворі I групи після лікування (n=47)	$17,9 \pm 1,09^* \surd$	$0,46 \pm 0,031^*$	$2,2 \pm 0,26^*$	$2,42 \pm 0,10^*$

Примітка: у цій та наступній таблиці достовірні відмінності \* – між показниками практично здорових та показниками в групі ( $p < 0,05$ );  $\surd$  – між показниками до лікування і при досягненні КД АА 100-200 мг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

Після проведення ПХТ у хворих I групи рівень ТБК-реактивів достовірно відрізнявся від показників до проведення цитостатичного лікування, а саме, збільшився в 1,4 рази ( $p < 0,02$ ). Паралельно відмічалась помірна тенденція до зростання в сироватці крові активності СОД у порівнянні із показниками до ПХТ ( $0,46 \pm 0,031$  УО/мл проти  $0,41 \pm 0,028$  УО/мл;  $p < 0,05$ ), що свідчить про збереження низької активності системи антиоксидантного захисту і, відповідно, про високий ризик поліорганичних ускладнень, в тому числі і уражень тканин серця. За цих умов у хворих I групи в динаміці ПХТ із включення АА зберігалась стабільно висока активність сумарної NOS  $2,42$  мкмоль/л\*хв, яка супроводжувалась достовірним зниженням рівня нітритів у 1,45 рази у порівнянні з практично здоровими ( $p < 0,05$ ) і у 1,2 рази ( $p > 0,05$ ) порівняно з показниками до ПХТ (табл.1). Вищевказані зміни активності сумарної NOS можна розцінювати, як поглиблення ендотеліальної дисфункції на фоні проведення цитостатичної терапії.

У 29 (80,5%) хворих на ГЛ II групи із супутньою ІХС на момент встановлення діагнозу ГЛ перед введенням АА мали місце скарги на задишку при фізичному навантаженні, у 7 (41,6%) хворих – скарги на серцебиття, відчуття перебоїв у роботі серця. При цьому відмічалось достовірне підвищення концентрації ТБК-реактивів у 2,1 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 2) за одночасного достовірного зниження активності СОД сироватки крові в 2,8 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормою. Отже, в дебюті ГЛ незалежно від наявності супутньої ІХС перед початком специфічної терапії відмічається виражений дисбаланс систем ПОЛ і антиоксидантного захисту з гіперпродукцією агресивних форм кисню. Паралельно спостерігалось підвищення активності сумарної NOS в 3,8 рази в порівнянні з нормою ( $p < 0,001$ ) за одночасного зниження концентрації нітрит-аніонів в сироватці крові в 1,5 рази відносно нормальних значень ( $p < 0,05$ ). Таким чином, у пацієнтів II групи із супутньою ІХС у дебюті ГЛ до проведення специфічної ПХТ має місце ендотеліальна дисфункція із клінічно значущим зниженням продукції NO, що може створювати передумову для формування антрациклінової кардіотоксичності.

Досягнення кумулятивної дози АА ( $162,04 \pm 24,65$  мг/м<sup>2</sup>) у хворих II групи супроводжувалось зростанням інтенсивності скарг з боку ССС. Так, 26 (72,2%) пацієнтів скажились на відчуття серцебиття та перебоїв у роботі серця, 19 (52,8%) – на задишку при фізичному навантаженні, 11 (30,5%) хворих – на неприємні відчуття та ниючий біль в ділянці серця. Тривалість кардіальних симптомів склала  $7,12 \pm 0,92$  днів.

Таблиця 2

**Зміни прооксидантно-антиоксидантного статусу та системи оксиду азоту в сироватці крові хворих на ГЛ із супутньою ІХС в динаміці ПХТ**

Групи досліджень	ТБК-реактанти, мкмоль/л	СОД, УО/мл	Нітрити, мкмоль/л	NOS, мкмоль/л*хв
Практично здорові (n=18)	$8,16 \pm 0,51$	$0,94 \pm 0,034$	$3,2 \pm 0,38$	$0,61 \pm 0,08$
Хворі II групи до лікування (n=36)	$17,1 \pm 1,57^*$	$0,34 \pm 0,021^*$	$2,18 \pm 0,31^*$	$2,3 \pm 0,14^*$
Хворі II групи після лікування (n=36)	$22,8 \pm 1,98^* \sqrt{}$	$0,29 \pm 0,019^*$	$1,8 \pm 0,21^*$	$1,97 \pm 0,13^*$

Вміст ТБК-реактивів у сироватці крові достовірно підвищився в 1,3 рази відносно рівня до лікування ( $p < 0,05$ ). До того ж, активація процесів ПОЛ за умов наявності супутньої ІХС супроводжувалась прогресуючим виснаженням системи антиоксидантного захисту. На фоні ПХТ відмічалось достовірне зниження в 2,7 рази активності СОД у сироватці крові порівняно з показниками практично здорових ( $p < 0,001$ ) за відсутності достовірної різниці із показниками до та після лікування ( $0,34 \pm 0,021$  УО/мл проти  $0,29 \pm 0,019$  УО/мл;  $p > 0,05$ ) (табл. 2). В результаті проведення двох курсів індукції ремісії із включенням АА у хворих II групи спостерігалась тенденція до зниження активності сумарної NOS порівняно із показником до лікування, ймовірно за рахунок виснаження продукції ендотеліальної ізоформи NOS на фоні тривалого перебігу ІХС. Паралельно відмічалось зниження в 1,8 рази концентрації нітрит-аніонів у сироватці крові пацієнтів порівняно з нормою ( $p < 0,01$ ) та тенденція до зниження їх вмісту в 1,2 рази відносно показників до лікування ( $p > 0,05$ ) (табл. 2), що свідчить про виражену ендотеліальну дисфункцію і, відповідно, підвищення ризику розвитку уражень міокарда під впливом АА.

### Висновок

Провідним чинником формування антрациклін-індукованої кардіотоксичності є дисбаланс між генерацією вільних радикалів та рівнем їх інактивації на фоні ендотеліальної дисфункції. По мірі накопичення кумулятивної дози АА 100-200 мг/м<sup>2</sup> відмічається прогресуюча активація ПОЛ, що незалежно від наявності супутніх захворювань ССС супроводжується вираженим виснаженням системи антиоксидантного захисту. Проте, у хворих на ГЛ із супутньою ІХС на фоні ПХТ відмічається прогресивне зменшення продукції нітритів, тобто прогресує ендотеліальна

дисфункція і створюються передумови для ушкодження кардіоміоцитів, навіть до досягнення загальноновизначених токсичних кумулятивних доз АА (за доксорубцином) – 550 мг/м<sup>2</sup>.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначення провідних патогенетичних механізмів розвитку антрациклін-індукованої кардіотоксичності у хворих на ГЛ високого кардіологічного ризику надає можливість розробки і впровадження в клінічну практику нових методів профілактики уражень кардіоміоцитів на фоні лікування антрацикліновими антибіотиками в складі комплексної ПХТ. З цієї точки зору особливої уваги заслуговує подальше дослідження змін у системі оксиду азоту як фізіологічного вазодилататора у пацієнтів на ГЛ із супутньою ІХС.

### Список літератури

1. Беркало Л. В. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва [та ін.] // Під ред. І.П. Кайдашева. – Полтава: Полімет, - 2003. – 320 с.
2. Беседіна А. С. Вікові особливості стану системи L-аргінін-оксиду азоту у пацієнтів з ішемічною хворобою серця / А. С. Беседіна // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип.2, Т. 2. – С. 71 – 76.
3. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили / – М.: Медицина, - 1977. – С. 66 – 68.
4. Aldieri E. Doxorubicin induces an increase of nitric oxide synthesis in rat cardiac cells that is inhibited by iron supplementation / E. Aldieri, L. Bergandi, C. Riganti [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2002. – Vol. 185. – P. 85–90.
5. Fogli S. The role of nitric oxide in anthracycline toxicity and prospects for pharmacologic prevention of cardiac damage / S. Fogli, P. Nieri, M.C. Breschi // FASEB J. – 2004. – Vol. 18. – P. 664–675.
6. Hevel J.M. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase / J.M. Hevel // J. Biol. Chem. – 1991. – Vol. 266, N34. – P. 22 – 27.
7. Jungsuwadee P. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: an update beyond oxidative stress and myocardial cell death / P. Jungsuwadee // Cardiovasc. Regen. Med. – 2016. – Vol. 3. 1127 p.
8. Lymanets T. The free radical oxidation role in the development of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with acute leukemia in the presence of concomitant ischemic heart disease / T. Lymanets, I. Skrypnyk, G.Maslova // Hematologica. – 2015. – Vol. 100, Suppl.1. – P.641.
9. Mungrue I.N. The role of NOS in heart failure: lessons from murine genetic models / I.N. Mungrue, M. Husain, D.J. Stewart // Heart Fail. Rev. – 2002. – Vol. 7. – P. 407 – 422.
10. Pacher P. Potent metalloporphyrin peroxynitrite decomposition catalyst protects against the development of doxorubicin-induced cardiac dysfunction / P.Pacher, L. Liaudet, P.Bai [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 896 – 904.
11. Raj S. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a review of pathophysiology, diagnosis and treatment / S. Raj, V.I. Franco, S.E. Lipshultz // Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. – 2014. – Vol. 16. – P. 315 – 323.
12. Weinstein D. M. Cardiac peroxynitrite formation and left ventricular dysfunction following doxorubicin treatment in mice / D.M. Weinstein, M.J. Mihm, J.A. Bauer // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2000. – Vol. 294. – P. 396–401.
13. Zhu S.-G. Dietary nitrate supplementation protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy by improving mitochondrial function / S.-G. Zhu, R.C.Kukreja, A. Das [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57. – P. 2181 – 2189.

### Реферати

#### РОЛЬ ДИСБАЛАНСА СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА В РАЗВИТИИ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Лыманец Т. В., Маслова А. С., Скрыпник И. Н.

В статье приведены результаты собственных исследований по определению ведущих патогенетических путей формирования антрациклін-індуцированной кардіотоксичності у больных острыми лейкозами в зависимости от наличия сопутствующей ИБС. В дебюте острого лейкоза у всех пациентов отмечается активация образования агрессивных форм кислорода при одновременном истощении системы антиоксидантной защиты. Эти процессы усиливаются в динамике полихимиотерапии. Кроме этого, у всех больных острыми лейкозами наблюдается рост активности суммарной NO-синтазы, который только при наличии сопутствующей ИБС сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, создает условия для углубления нарушений в системе оксида азота и, соответственно, для поражения тканей сердца на фоне накопления кумулятивной дозы антрациклінових антибіотиків.

**Ключевые слова:** острый лейкоз, ишемическая болезнь сердца, антрацикліновий кардіотоксичність, оксид азота, ендотеліальна дисфункція.

Статья надійшла 02.06.2016 р.

#### THE NITRIC OXIDE SYSTEM IMBALANCE ROLE IN THE DEVELOPMENT OF ANTHRACYCLINE CARDIOTOXICITY IN ACUTE LEUKEMIA PATIENTS WITH CONCOMITANT ISCHEMIC HEART DISEASE

Lymanets T. V., Maslova G. S., Skrypnyk I. M.

The article presents the own researches results of the leading pathogenetic ways determining of anthracycline-induced cardiotoxicity formation in patients with acute leukemia, depending on the presence of concomitant ischemic heart disease (IHD). The activation of aggressive oxygen species production is observed in all patients at the onset of acute leukemia with simultaneous antioxidant protection exhaustion. These processes are enhanced in the chemotherapy dynamics. In addition, there is an increased activity of summary NO-synthase in all patients with acute leukemia, that only in case of concomitant IHD is accompanied with the development of endothelial dysfunction, which creates conditions for deepening violations in the system of nitric oxide and consequently leads to heart tissue injury on a background of anthracycline antibiotics accumulation.

**Key words:** acute leukemia, ischemic heart disease, anthracycline cardiotoxicity, nitric oxide, endothelial dysfunction.

Рецензент Катеренчук І.П.