

УДК 616.23/.24-036.1+616.23/.24-036.87]:616-018,74]-053.2

Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова

## СТАН ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ТА РЕЦИДИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ

Запорізький державний медичний університет

**Резюме.** У роботі проведено дослідження вмісту маркерів ендотеліальної дисфункції в сироватці крові дітей, хворих на хронічні та рецидивні захворювання бронхолегеневої системи. Доведено, що дітям із хронічними та рецидивними захворюваннями бронхолегеневої системи притаманно порушення функціонального стану судинного ендотелію з формуванням дисбалансу системи iNOS – оксид азоту – ендотелін-1. При цьому в дітей, хворих на рецидивний бронхіт, спостерігався нетиповий дисбаланс факторів, що регулюють тонус

судин, а саме – підвищення вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові при достатньо високому рівні утворення оксиду азоту. У дітей, хворих на бронхіальну астму та муковісцидоз, недостатня продукція оксиду азоту та надлишкове утворення ендотеліну-1, призводила до розвитку надлишкової вазоконстрикції, що проявлялося, у першу чергу, ознаками легеневої гіпертензії.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, муковісцидоз, рецидивний бронхіт, ендотеліальна дисфункція.

**Вступ.** На сучасному етапі розвитку пульмонології, алергології й інших галузей медичної науки проблема хронічних захворювань бронхолегеневої системи в дітей привертає увагу великого числа вчених і практичних лікарів. Останніми роками спостерігається збільшення числа дітей, що хворіють на хронічні бронхолегеневі захворювання. При цьому хронізація процесу частіше відзначається в більш ранньому віці [10]. Одним з основних чинників патогенезу запальних респіраторних захворювань є порушення механізму мукоциліарного транспорту, що нерідко пов'язано з надмірним утворенням і/або підвищенням в'язкості бронхіального секрету. Застій бронхіального вмісту сприяє порушенню вентиляційно-респіраторній функції легенів, а інфікування, що виникає при цьому, – розвитку бронхолегеневого запалення [12].

На теперішній час доведено, що наявність хронічного системного запалення виступає незалежним предиктором розвитку кардіоваскулярної патології [22]. Медіатори запалення здатні викликати активацію та ураження ендотелію, що порушує його нормальне функціонування та виступає одним із важливіших факторів формування ендотеліальної дисфункції [13].

Відомо, що ендотелій виконує ключову роль у регуляції тонусу судин, росту судин, у процесах адгезії лейкоцитів та балансі профібринолітичної та протромбогенної активності [3]. При цьому сучасні теорії концентруються на провідній ролі дисфункції ендотелію у виникненні дисбалансу між вазодилататорами та вазоконстрикторами в бік останніх і розвитку вазоконстрикції [15]. Основну роль при цьому відіграє оксид азоту, що утворюється в ендотелії. Як надлишкова продукція, так і недостатність оксиду азоту може бути значущим у патогенезі багатьох захворювань. Дисфункції ендотелію в даний час відводиться головна роль у процесі розвитку легеневої гіпертензії [17], що є предикторами несприятливих серцево-судинних подій у хворих на хронічні та рецидивні бронхолегеневі захворювання.

Механізми впливу ендотелію на судинний тонус і інші процеси судинної стінки носять автопаракринний характер [4]. У фізіологічних умовах існує рівновага між ендотеліозалежними релаксуючими агентами і вазоконстрикторними чинниками [5, 23]. Зміни цієї рівноваги можуть бути причиною виникнення локального спазму і підвищення судинного тону. Вазоконстрикторна роль ендотелію проявляється у відповідь на безліч гуморальних і фізичних стимулів, таких, як норадреналін, гіпоксія, тромбоутворення, підвищення трансмурального тиску, механічне розтягування тощо [9, 25]. Визначається два механізми модуляції судинної відповіді до ендотелію. По-перше, ендотелій виступає як анатомічний бар'єр, що обмежує доступ ендотелію до гладеньких м'язів судин, тому ендотелін викликає спазм судин тільки на ділянках з ураженим ендотелієм [23]. По-друге, під впливом ендотелію ендотеліальні клітини продукують субстанції з вазодилатуючою активністю [28].

Не виключено, що ендотеліальна дисфункція, що розвивається у хворих на хронічні та рецидивні бронхолегеневі захворювання внаслідок хронічної легеневої інфекції та стійкого запального процесу [19], є одним із важливих чинників, що призводить до розвитку та прогресуванню кардіоваскулярної патології серед пацієнтів із бронхолегеневими захворюваннями та визначає тяжкість перебігу й прогноз захворювання [26, 29]. Проте клінічні дослідження, присвячені окресленому питанню, майже не проводились. Ускладнення з боку серцево-судинної системи значно погіршує прогноз перебігу захворювання, що робить актуальною проблему не тільки їх ранньої діагностики, але й своєчасного проведення лікувальних заходів.

**Мета дослідження.** Дослідити вміст маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на хронічні та рецидивні бронхолегеневі захворювання.

**Матеріал і методи.** Під нашим спостереженням перебувало 111 дітей віком від 3 до 16

років із захворюваннями бронхолегеневої системи, серед яких у 32 дітей діагностовано рецидивний бронхіт (середній вік пацієнтів становив  $10,4 \pm 1,3$  року), у 52 пацієнтів – персистувальна бронхіальна астма, контрольована або частково контрольована (середній вік хворих  $9,7 \pm 1,3$  року) та в 37 дітей – муковісцидоз із панкреатичною недостатністю (середній вік –  $9,8 \pm 0,5$  року).

Верифікація діагнозу бронхіальної астми та рецидивного бронхіту проводилася за анамнестичними, клінічними, лабораторними даними та за результатами інструментальних методів дослідження згідно з рекомендаціями Українського консенсусу з діагностики і лікування бронхіальної астми в дитячому віці (Наказ МОЗ України №311 від 30.12.99 р.) [8] та за критеріями діагностики рецидивного бронхіту, наведеними в класифікації неспецифічних бронхолегеневих захворювань у дітей, яка була ухвалена на Пленумі педіатрів України (Київ, 1998). Для верифікації діагнозу муковісцидозу проводили клінічно-генеалогічне дослідження, потову пробу з пілокарпіновим іонофорезом, дослідження фекальної еластази, нейтрального жиру в калі, молекулярно-генетичне дослідження [11].

До контрольної групи увійшли 30 здорових дітей, репрезентативних за віком та статтю.

Обов'язковий комплекс обстеження включав рентгенографію органів грудної клітки, дослідження загального аналізу крові, загального аналізу сечі, доплерографічне дослідження серця. Ендотеліальну функцію оцінювали за вмістом метаболітів оксиду азоту, індукцйбельної NO-синтази (iNOS) та ендотеліну-1 у сироватці крові. Визначення метаболітів оксиду азоту у крові проводили спектрофотометричним методом із попередньою депротеїнізацією сироватки й відновленням  $\text{NO}_3$  до  $\text{NO}_2$  [6]. Рівень iNOS визначали спектрофотометричним методом. Вміст ендотеліну-1 визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-наборів (фірма "Peninsula Laboratories", Inc, США).

Отримані результати опрацьовано методом варіаційної статистики з використанням пакета

аналізу програми STATISTICA for WINDOWS 6.0 з обчисленням середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення ( $\sigma$ ) і середніх похибок (m), коефіцієнта парної лінійної кореляції Пірсона (r). Для оцінки відмінностей показників у порівнюваних групах використовувався t-критерій Стьюдента. Відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що в дітей, хворих на рецидивний бронхіт, рівень метаболітів оксиду азоту достовірно перевищував показники контрольної групи,  $p < 0,05$  (табл.).

Ймовірно, що активація синтезу оксиду азоту в даному випадку виступає компенсаторною реакцією у відповідь на вірусно-бактеріальну інфекцію та персистенцію опортуністичної мікрофлори. Відомо, що гіперпродукція оксиду азоту у фагоцитах впливає на процес знешкодження збудників. Оксид азоту викликає загибель багатьох типів патогенних мікроорганізмів (віруси, бактерії, гриби, найпростіші) або зупиняє їх зростання [24].

Окрім прямої антимікробної дії, оксид азоту бере участь у механізмах запалення, який носить двофазний характер. При цьому кожна фаза асоційована з певними ізоформами NO-синтази. Рання фаза запальної реакції характеризується стимуляцією продукції оксиду азоту за допомогою нейрональної NOS, локалізованої в чутливих нервах. Паралельно посилюється продукція оксиду азоту за допомогою ендотеліальної ізоформи NOS. Відбувається релаксація судин та їх проникливість, що сприяє ексудації рідини, білків плазми та лейкоцитів. Обидві конститутивні (eNOS і nNOS) та індукцйбельна ізоформи NO-синтази мають відношення до продукції оксиду азоту в ранній фазі запалення, при цьому виявляється їх прозапальний ефект. Пізня (сповільнена) фаза запалення пов'язана з локальною лейкоцитарною активністю і інфільтрацією. У її розвиток вносить вклад лише оксид азоту, що продукується за допомогою iNOS, локалізованої в лейкоцитах [14].

Таблиця

#### Показники функції ендотелію у дітей із хронічною та рецидивною патологією бронхолегеневої системи

Показник	Діти з хронічною бронхолегеневою патологією			Група порівняння, n=30
	Хворі на рецидивний бронхіт, n=32	Хворі на бронхіальну астму, n=52	Хворі на муковісцидоз, n=37	
Оксид азоту, мкмоль/л	$12,21 \pm 1,46^*$	$7,39 \pm 0,29^*$	$5,79 \pm 0,32^*$	$8,88 \pm 0,53$
iNOS, нмоль/мг білка/хв	$0,47 \pm 0,05^*$	$0,53 \pm 0,05^*$	$0,56 \pm 0,08^*$	$0,33 \pm 0,04$
Ендотелін-1, нг/мл	$0,56 \pm 0,09^*$	$0,72 \pm 0,1^*$	$1,39 \pm 0,26^{**}$	$0,29 \pm 0,07$
iNOS/ендотелін-1, ум. од.	$0,87 \pm 0,16$	$0,64 \pm 0,11^*$	$0,52 \pm 0,15^*$	$1,32 \pm 0,35$

Примітка.  $p < 0,05$ , порівняно з контрольною групою

Підтвердженням цього в дітей, хворих на рецидивний бронхіт, виступала активація синтезу iNOS, рівень якої в 1,4 раза перевищував показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Таким чином, активація iNOS та синтезу NO у хворих на рецидивний бронхіт має адаптаційне значення і спрямовано на елімінацію збудника захворювання. Разом з тим надлишок NO також може виступити як патологічний фактор. Відомо, що при високих концентраціях NO утворюється токсичний пероксинітрит, який має цитостатичну та цитотоксичну дію, веде до активації апоптичних механізмів і, як наслідок, сприяє ураженню ендотелію [7]. На цьому тлі відбувається поступове виснаження компенсаторної «дилатуючої» здібності ендотелію, а переважною відповіддю ендотеліальних клітин на звичайні стимули становиться вазоконстрикція та проліферація [2]. Додатковим механізмом реалізації вазоконстрикції виступало підвищення в сироватці крові дітей, хворих на рецидивний бронхіт, вмісту ендотеліну-1, рівень якого майже у 2 рази перевищував показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). На цьому тлі логічним виглядало і зниження коефіцієнта iNOS/ендотелін-1,  $p < 0,05$ .

Таким чином, у дітей, хворих на рецидивний бронхіт, спостерігався нетиповий дисбаланс факторів, що регулюють тонус судин, а саме - підвищення вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові при достатньо високому рівні утворення оксиду азоту, надлишок якого проявляв патологічну дію, спрямовану на інверсію функціонального стану ендотелію.

У процесі подальшої роботи ми встановили, що в пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, мала місце інша картина, тобто утворення метаболітів NO було достовірно зниженим порівняно зі здоровими дітьми ( $p < 0,05$ ). Отримані дані виглядають логічно і узгоджуються з експериментальними та клінічними роботами, в яких показана патогенетична роль недостатньої продукції NO у виникненні гіперреактивності дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму [23]. Вважається, що порушення утворення й виділення оксиду азоту є провідним механізмом розвитку гіпертензії малого кола й втрати легеневи судинами здатності відповідати вазодилатацією на ендотелійзалежні субстанції при хронічній гіпоксії [27]. Така позиція підтверджувалася встановленим нами зворотним кореляційним зв'язком між рівнем тиску в легеневій артерії та вмістом метаболітів оксиду азоту у крові дітей, хворих на бронхіальну астму ( $r = -0,35$ ). Водночас встановлено, що в дітей, хворих на бронхіальну астму внаслідок зниження вмісту метаболітів оксиду азоту відбувалося компенсаторне, майже у 1,5 раза, зростання рівня iNOS. На теперішній час доказано, що активація iNOS є потужним компонентом захисту респіраторного тракту організму [1]. Водночас відзначено високі показники ендотеліну-1 у хворих на бронхіальну астму, вміст якого перевищував значення контрольної групи у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Варто зазначити, що співвідношен-

ня iNOS/ендотелін-1 у групі дітей, хворих на бронхіальну астму, було у 2,5 раза нижчим за такий у контрольній групі ( $p < 0,05$ ), що свідчило про недостатню продукцію вазодилаторів та зсув судинного тону в бік вазоконстрикції.

Таким чином, для дітей, хворих на бронхіальну астму, на відміну від хворих на рецидивний бронхіт, притаманна інша диспропорція вмісту ендотеліального фактора дилатації – недостатній синтез оксиду азоту та домінування фактора вазоконстрикції – ендотеліну-1 з подальшим зсувом балансу судинного тону в бік вазоконстрикції при достатньо високому рівні утворення iNOS.

Проведена оцінка вмісту метаболітів оксиду азоту (табл. 1) показала, що в пацієнтів, хворих на муковісцидоз, як і в групі пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, мало місце вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження зазначеного показника, що згідно з даними літератури може бути причиною розвитку бронхообструкції, сприяє мікробній колонізації дихальних шляхів та може бути причиною хронізації запального процесу, викликаного бактеріальною чи грибковою інфекцією [1]. Деякі автори саме з дефіцитом оксиду азоту у хворих на муковісцидоз пов'язують контамінацію палички синьо-зеленого гною, що значно погіршує перебіг захворювання [18, 21]. Відомо, що *P. aeruginosa* здатна до анаеробного росту, використовуючи для свого дихання метаболіти оксиду азоту (NO<sup>3-</sup> або NO<sup>2-</sup>) як термінальні електронні акцептанти [16], з формуванням надійної анаеробної біоплівки. При цьому при прогресуванні муковісцидозу *P. aeruginosa* стає домінуючою опортуністичною патогенною флорою, яка проявляє стійкість до антибіотиків і фагоцитувальних нейтрофілів, що призводить до хронізації процесу [20].

Внаслідок напруженого функціонування ендогенної вазодилатуючої системи, як у групі хворих на бронхіальну астму, так і в пацієнтів із муковісцидозом відбувалася активація синтезу iNOS, ( $p < 0,05$ ) та зростання у 4,8 раза вмісту в сироватці крові ендотеліну-1. При цьому співвідношення iNOS/ендотелін-1 у групі дітей, хворих на муковісцидоз, у 2,5 раза нижче за такий показник у контрольній групі ( $p < 0,05$ ) і свідчить про недостатню продукцію вазодилаторів на фоні зростання вазоконстрикторів і зсув судинного тону в бік вазоконстрикції. Отримані кореляційні зв'язки між рівнем метаболітів оксиду азоту в сироватці крові та тиском у легеневій артерії ( $r = -0,55$ ), а також рівнем ендотеліну-1 й градієнтом тиску на клапані легеневої артерії ( $r = +0,45$ ) підтвердили наявність взаємозв'язку між станом гемодинаміки в малому колі кровообігу у хворих на муковісцидоз та функцією ендотелію. Отримані результати узгоджуються з даними літератури, що порушення функції ендотелію зумовлено тканинною гіпоксією, призводить до системної вазоконстрикції за рахунок посилення судинозвужувальних речовин та порушення синтезу вазодилаторів [15].

Таким чином, у дітей, хворих на хронічні та рецидивні бронхолегеневі захворювання, притаманно формування ендотеліальної дисфункції, що проявлялася порушенням балансу системи iNOS – оксид азоту – ендотелін-1. Найбільш виражені зміни притаманні дітям, хворим на бронхіальну астму та муковісцидоз, у яких недостатня продукція вазодилататора NO супроводжувалася надлишковою продукцією вазоконстрикторного пептиду ендотеліну-1. Наявність дисбалансу медіаторів судинного тону у дітей, хворих на бронхіальну астму та муковісцидоз, призводить до розвитку надлишкової вазоконстрикції, що проявляється ознаками легеневої гіпертензії.

### Висновки

1. Дітям із хронічними та рецидивними захворюваннями бронхолегеневої системи притаманно порушення функціонального стану судинного ендотелію з формуванням дисбалансу системи iNOS – оксид азоту – ендотелін-1.

2. У хворих на рецидивний бронхіт надлишкова генерація метаболітів оксиду азоту, що спрямована на елімінацію збудника, виступила одним із чинників ураження ендотелію та активації синтезу ендотеліну-1 зі зсувом судинного тону в бік вазоконстрикції.

3. Одним із чинників розвитку легеневої гіпертензії у дітей, хворих на бронхіальну астму та муковісцидоз, може виступати недостатня продукція оксиду азоту з подальшим підвищенням вмісту в сироватці крові ендотеліну-1.

### Література

- Абатуров А.Е. Роль монооксида азота в системе неспецифической защиты респираторного тракта / А.Е. Абатуров // Здоровье ребёнка. – 2009. – № 1. – С. 130-137
- Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников, В.Ю. Мареев [и др.] // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 61-65.
- Бэр Ф.М. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции / Ф.М. Бэр // Топ Медицина. – 2000. – № 3. – С. 13-18.
- Визирь В.А. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения / В.А. Визирь, А.Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 5. – С. 23-33.
- Генетические предикторы гипертрофии левого желудочка: играет ли роль полиморфизм генов ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксином / Л.О. Минушкина, В.А. Бражник, Д.А. Затеищikov [и др.] // Кардиология. – 2003. – № 12. – С. 71-75.
- Голиков П.П. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови / П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева // Биомед. химия. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 79-85.
- Значение определения нитритов – нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Л.А. Лапшина, П.Г. Кравчун, А.Ю. Титова, О.В. Глебов // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 6 (74) – XI/XII. – С. 49-53.
- Инструкция про диагностику, клінічну класифікацію та лікування бронхіальної астми. Наказ МОЗ України від 30.12.1999 р. №311. // Укр. пульмонолог. ж. – 2000. – № 2 (додаток). – С. 6-8.
- Кароли Н.А. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клин. мед. – 2004. – № 8. – С. 8-14.
- Ласица О.И. Бронхиальная астма в практике семейного врача / О.И. Ласица, Т.С. Ласица. – К.: ЗАО «Атлант UMS», 2001. – 263 с.
- Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". Протокол надання медичної допомоги хворим на муковісцидоз».
- Общность патогенетических механизмов развития неспецифического бронхолегочного воспаления при различных болезнях легких у детей / А.Ф. Мозалевский, С.А. Бабко, Н.А. Радченко [и др.] // Ж. Акад. мед. наук Украины. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 33-43.
- Поддубный Д.А. Клинико-диагностическое значение дисфункции эндотелия в развитии сердечно-сосудистой патологии у больных анкилозирующим спондилитом : автореф. дис. на соиск. науч. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Д.А. Поддубный. – Саратов, 2008. – 25 с.
- Сомова Л.М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л.М. Сомова, Н.Г. Плехова // Вест. ДВО РАН. – 2006. – № 2. – С. 77-80.
- Шахнис Е.Р. Прогностическое значение эндотелиальной дисфункции в формировании легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой : автореф. дис. на соиск. науч. степ. канд. мед.н.: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Е.Р. Шахнис. – Иваново, 2008. – 23 с.
- Anaerobic metabolism and quorum sensing by *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in chronically infected cystic fibrosis airways: rethinking antibiotic treatment strategies and drug targets / D.J. Hassett, J. Cuppoletti, B. Trapnell [et al.] // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2002. – Vol. 54. – P. 1425-1443.
- Budhiraja R. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension / R. Budhiraja, R.M. Tuder, P.M. Hassoun // Circulation. – 2004. – Vol. 109 (2). – P. 159-165.
- Endothelial nitric oxide synthase variants in cystic fibrosis lung disease / H. Grasemann, K. Storm van's Gravesande, R. Bischer [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 390-394.
- Endothelial perturbation in cystic fibrosis / M. Romano, M. Collura, L. Lapichino [et al.] // Thromb Haemost. – 2001. – Vol. 86 (6). – P. 1363-1367.
- Govan J.R.W. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* / J.R.W. Govan, V. Deretic // Microbiol. Rev. – 1996. – Vol. 60. – P. 539-574.
- Keen Ch. Airway nitric oxide in patients with cystic fibrosis is associated with pancreatic function, *Pseudomonas* infection, and polyunsaturated fatty acids / Ch. Keen, A.-C. Olin, A. Edentoft // Chest. – 2007. – Vol. 131(6). – S. 1857-1864.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2012. – Vol. 32 (9). – P. 2045-2051.
- Moncada S. Biosynthesis of nitric oxide from L-Biochem / S. Moncada, R. Palmer, E. Higgs // Pharmacol. – 1999. – Vol. 38, № 4. – P. 1709-1715.
- Nathan C. Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens / C. Nathan, M. Shiloh // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97, № 16. – P. 8841-8848.
- Normalizing the expression of nitric oxide synthase by low-dose AT 1 receptor antagonism parallels improved vascular morphology in hypertensive rats / F. Bennai,

- P. Morsing, A. Paliege [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 1999 (Suppl. 11). – P.104-115.
26. Pistelli R. Determinants of prognosis of COPD in the elderly: mucus hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity / R. Pistelli, P. Lange, D.L. Miller // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 40. – P. 10-14.
27. Pseudomonas aeruginosa anaerobic respiration in biofilms: relationships to cystic fibrosis pathogenesis / S.S.Yoon, R.F. Hennigan, G.M. Hilliard [et al.] // Dev. Cell. – 2002. – Vol. 3. – P. 593-603.
28. Role of endothelin ET (A) receptors in the hypertension produced by 4-day L-nitroarginine methyl ester and cyclosporine treatment / D.M. Pollock, J.S. Polakowski, T.J. Oppenorth [et al.] // Europ. J. Pharmacol. – 1998. – Vol. 346, № 1. – P. 43-50.
29. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G.N. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P. 347-360.

## СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

*Г.А. Леженко, Е.Е. Пашкова*

**Резюме.** В работе проведено исследование содержания маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови детей с хроническими и рецидивирующими заболеваниями бронхолегочной системы. Показано, что детям с хроническими и рецидивирующими заболеваниями бронхолегочной системы характерно нарушение функционального состояния сосудистого эндотелия с формированием дисбаланса системы iNOS – оксид азота – эндотелин-1. При этом у детей, больных рецидивирующим бронхитом, наблюдался нетипичный дисбаланс факторов, регулирующих тонус сосудов: повышение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови при достаточно высоком уровне образования оксида азота. У детей, больных бронхиальной астмой и муковисцидозом, недостаточная продукция оксида азота и избыточное образование эндотелина-1 приводила к развитию избыточной вазоконстрикции, проявляющейся, в первую очередь, признаками легочной гипертензии.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, муковисцидоз, рецидивирующий бронхит, эндотелиальная дисфункция.

## THE STATE OF THE ENDOTHELIAL FUNCTION IN CHILDREN WITH CHRONIC AND RECURRENT BRONCHOPULMONARY DISEASES OF THE BRONCHOPULMONARY SYSTEM

*H.O. Lezhenko, O.Ye. Pashkova*

**Abstract.** A study of the content of the markers of the endothelial dysfunction in the blood serum of children, suffering from chronic and recurrent diseases of the bronchopulmonary system has been carried out in the paper. It has been corroborated that disorders of the functional state of the vascular endothelium with the formation of imbalance of the iNOS – nitric oxide – endothelin-1 system are inherent to children with chronic and recurrent diseases of the bronchopulmonary system. An atypical imbalance of factors, regulating the vascular tone, namely – an elevation of the content of endothelin-1 in the blood serum with a sufficiently high level of a nitric oxide formation was observed in children, suffering from recurrent bronchitis. An insufficient production of nitric oxide and an excessive formation of endothelin-1 in children ill with bronchial asthma and mucoviscidosis resulted in the development of excessive vasoconstriction that manifested first of all, by the signs of pulmonary hypertension.

**Key words:** children, bronchial asthma, cystic fibrosis, recurrent bronchitis, endothelial dysfunction.

State Medical University (Zaporizhia)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 48-52

Надійшла до редакції 01.04.2013 року