

Реферат

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХМЕЛЕПРОДУКТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА

Казмирчук В. В., Рудик Р. И., Мельник А. Л., Волков Т. О., Волянская Н. О., Шульга Н. М., Кучма И. Ю.

Ключевые слова: микрофлора полости рта, стоматологические гнойно-воспалительные заболевания, хмель обыкновенный (*Humulus lupulus*), биологически активные вещества хмеля.

В последние годы клиницисты в области стоматологии констатируют увеличение хронических заболеваний, которые возникают вследствие прогрессирования и реактивации одонтогенной инфекции. Широкий спектр биологически активных веществ, которые входят в состав хмелепродуктов, обуславливает перспективность создания на его основе новых противомикробных препаратов для местного применения при лечении гнойно-воспалительных заболеваний полости рта.

Summary

MEDICINAL POTENTIAL OF HUMULUS LUPULUS PRODUCTS IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY ORAL DISEASES

Kazmirchuk V. V., Rudyk R. I., Melnyk A. L., Volkov T. O., Volyanskaya N. O., Shulga N. M., Kuchma I. Yu.

Key words: oral microflora, oral inflammatory diseases, biologically active substance of *Humulus lupulus*.

In recent years dentists emphasize the growth of chronic diseases that arise from odontogenic infections resulted from progressing and reactivating odontogenic infection. Wide range of biologically active substances found in *Humulus lupulus* extracts encourages the attempts to develop new topical antimicrobials for treating pyo-inflammator oral diseases.

УДК 616.12- 008.46

Катеренчук О.І.

ФАКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: У ФОКУСІ ВЕГЕТАТИВНИЙ ДИСБАЛАНС

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Дисфункція вегетативної нервової системи відіграє важливу роль в прогресуванні серцевої недостатності. В статті розглянуто патофізіологічні механізми діяльності вегетативної нервової системи при серцевій недостатності на різних рівнях її організації: діяльність центральних структур (зокрема, префронтальну кору, гіпоталамо-гіпофізарний комплекс, діяльність локальних нейрогуморальних систем), порушення супряженості рефлексорних вегетативних реакцій, діяльності рецепторних полей та обміну нейрогормонів. Відзначено зміни, що торкаються обох відділів вегетативної нервової системи: симпатичного та парасимпатичного. Глибоке розуміння патофізіологічних механізмів функціонування автономної нервової системи при серцевій недостатності є перспективним напрямком з огляду на можливість розробки новітніх методик медикаментозної та немедикаментозної корекції з ціллю покращення показників виживання пацієнтів.

Ключові слова: серцева недостатність, вегетативна нервова система, патофізіологічні механізми

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини і терапії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» на тему «Запальний, ішемічний, больовий синдроми у хворих на ішемічну хворобу серця: тригери, роль супутньої патології, механізми, критерії, діагностика, лікування. (реєстраційний номер №0112U003122)

Дисфункція вегетативної нервової системи (ВНС) при серцевій недостатності (СН) обумовлюється комплексними морфофункціональними порушеннями на усіх рівнях функціонування нервової системи: кори та підкоркових структур головного мозку, спинного мозку, центральних та периферичних рецепторів, супряженості аферентних-еферентних рефлексорних реакцій, метаболізму нейрогормонів.

Активне вивчення залучення вегетативної нервової системи в патогенез СН бере початок з 60-тих років ХХ століття, коли Chidsey С.А. et al. виявили підвищений вміст норадреналіну (НА) в плазмі крові в стані спокою та при фізичних навантаженнях у хворих з СН в порівнянні з групою контролю [5]. Braunwald Е. підтвердив наявність підвищеного вмісту катехоламінів та їх метаболітів в сечі у пацієнтів з СН III та IV ФК [4]. В 1984 році Cohn J.N. та Levine Т.В. вста-

новили, що підвищений вміст НА в крові є не лише характерною ознакою СН, але і негативним прогностичним фактором. При цьому в їх дослідженні достовірно вищі рівні НА відмічались в пацієнтів, що померли внаслідок прогресування СН в порівнянні з пацієнтами, що померли від раптової серцевої смерті. Ними вперше ідентифіковано особливу групу ризику - пацієнти з рівнем НА плазми крові >600пг/мл., оскільки це супроводжувалось зниженням показника виживаності на рівні менше 20% [6]. Hasking G.J. вивчаючи ВНС при СН вказав на дві ключові особливості:

1) підвищення вмісту НА в плазмі крові у пацієнтів з СН обумовлено як збільшенням його вивільненням з термінальних закінчень нервів СНС, так і зниженням його метаболізму в тканинах; 2) ступінь гіперактивації симпатичного тону при СН є нерівномірним, а регіонарним і

значною мірою відмічається в коронарному і ренальному судинних басейнах [11]. Таким чином, в другій половині XIX століття сформувався чітка концепція, що СН внаслідок лівошлуночкової систолічної дисфункції є станом з генералізованою активацією симпатичного відділу ВНС. Порушення вегетативної дисфункції по типу домінування симпатичного тону при СН і до сьогодні розглядається як наслідок активації компенсаторних механізмів, спрямованих на усунення патологічних змін, обумовлених зниженням серцевим викидом. Важливо, що характер активності ВНС при прогресуванні СН характеризується фазовим перебігом подібним до реакції стресу.

Підвищення активності симпатичного відділу ВНС призводить до: 1) збільшення частоти серцевих скорочень та скоротливості міокарду з метою підтримання величини серцевого викиду; 2) артеріолярної вазоконстрикції з метою підтримання артеріального тиску на достатньому рівні; 3) системної венозної вазоконстрикції з метою затримки натрію і рідини для збільшення венозного возврату до серця та збільшення тиску наповнення камер. В прогресуванні СН тривала гіперактивація симпатичного відділу здійснює більш негативний вплив на перебіг захворювання аніж розлади гемодинаміки, що є її першопричиною. У пацієнтів з СН ішемічного ґенезу ефекти спричинені гіперактивацією симпатичного відділу ВНС у вигляді прискорення частоти серцевих скорочень та підвищення скоротливості міокарду в умовах зниженого коронарного кровотоку призводять до посилення ішемії міокарду та прогресування дисфункції серця. Артеріальна та венозна вазоконстрикція призводять до підвищення перед- та постнавантаження на камери серця, обумовлюючи збільшення енергозатрат міокарду та посилюючи дефіцит коронарної перфузії. Крім того, типова гіперкатехоламіємія у пацієнтів з СН здійснює токсичний вплив на кардіоміоцити аж до розвитку їх некрозу, а також, порушуючи процеси деполяризації мембран кардіоміцитів, провокує аритмічні явища, збільшуючи ризик раптової смерті [8].

Вміст НА в плазмі крові корелює з тяжкістю СН і є прогностичним маркером виживання, що підтверджено в дослідженні V-HeFT II (хворі з СН III-IV ФК за NYHA), в якому було показано, що базальний рівень НА достовірно пов'язаний з величиною смертності, а при багатофакторному аналізі вміст НА в плазмі разом з фракцією викиду лівого шлуночку є достовірним предиктором виживання хворих з СН. Виділено три групи: низького (600 пг/мл), середнього (600-900 пг/мл) і високого ризику (>900 пг/мл) з показниками 5-річного виживання, відповідно, 62%, 53% і 14% [12].

В ході прогресування СН відбувається порушення нейрогуморального профілю регуляції: активація симпатичних аферентних впливів

спричинена дилатацією порожнин шлуночків та активація вагальних аферентних впливів внаслідок дії системи натрійуретичних пептидів. Внаслідок прогресуючого ремоделювання серця на пізніх стадіях СН вивільнення натрійуретичного фактору поєднується з пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Подібна дисоціація нейрогуморального профілю може бути пояснена взаємною активацією симпатичного (внаслідок дилатації камер серця) та парасимпатичного (спричиною активністю натрійуретичних пептидів) відділів ВНС. Загалом, в ході прогресування СН сила аферентної імпульсації СНС стає все більш домінуючою [13]. СН супроводжується надмірним виділенням і інших нейротрансмітерів СНС: адреналіну, нейропептиду-У.

Важкість вегетативної дисфункції при діастолічному типі СН є менш вираженою, ніж при систолічному, що проявляється лише помірним підвищенням концентрації НА в плазмі крові.

За допомогою позитронно-емісійної томографії був доведений факт десенситизації міокарду. В умовах десенситизації відбувається надмірне вивільнення НА з терміналів симпатичних нервів серця, виснаження пресинаптичних депо, пригнічення процесів зворотнього захоплення в нейрональних синапсах. Вказані патофізіологічні процеси розглядаються як прояв втрати центральних механізмів нейрогенного впливу на функціонування серця і домінування в цьому аспекті периферичних гуморальних факторів. Прогресування СН асоціюється зі зменшенням симпатичної інервації серця та парадоксальним збільшенням вивільнення НА [9]. Зменшення симпатичної інервації серця при СН є подібним до того, що спостерігається при цукровому діабеті та меланхолічній депресії.

Дисфункція артеріальних барорецепторів, серцево-легеневих рецепторів, артеріальних хеморецепторів є однією зі складових розвитку гіперсимпатикотонії при СН. Симпатопригнічуючі серцево-судинні рефлекси (зокрема, артеріальний барорецепторний рефлекс) значно ослаблені при СН, водночас симпатостимулюючі (в тому числі, серцевий симпатичний аферентний рефлекс і артеріальний хеморецепторний рефлекс) – посилені [7]. Як зазначалось вище, імпульсація по вагусним аферентним волокнам посилюється у відповідь на перегрузку об'ємом ЛШ, підвищену скоротливість міокарду та дію передсердного натрійуретичного пептиду. Імпульсація по симпатичних аферентних волокнах зростає не лише у відповідь на ремоделювання лівого шлуночка, але й внаслідок дії продуктів метаболізму утворених при ішемії міокарду. Додатковий несприятливий вплив на функціонування барорецепторного механізму (зниження чутливості рецепторного поля та пригнічення рефлексорної відповіді) при за-

стійній СН обумовлюється приєднанням фібриляції передсердь [10].

В ході прогресування СН відмічається поетапна зміна функціонування парасимпатичного відділу ВНС за типом стресової реакції: помірне зменшення активності на початкових стадіях СН, збільшення - в ході прогресування та різке виснаження на термінальній стадії. У роботі S.Bibeovski і M.Dunlap в експерименті на моделях тварин у міру прогресування СН було виявлено зростання кількості М-холінорецепторів на постсинаптичних мембранах та підвищення їх функціональної активності, що поєднується зі зменшенням активності нейромедіатора - ацетилхолінестерази в синаптичній щілині. Припускається, що таким способом за принципом акцентованого антагонізму організм намагається посилити пригнічену парасимпатичну активність у хворих з СН на тлі гіперактивації симпатичної і адреногуморальної систем [3].

Окремо необхідно розглянути вегетативну дисфункцію при СН на рівні ЦНС. Однією з характерних особливостей розвитку вегетативних дисфункцій вважається порушення інтегративної взаємодії структур лімбічно-ретикулярного комплексу та кори головного мозку. Порушення регіонарної кортикальної активності навіть при непорушеному регіонарному церебральному кровоотоці у пацієнтів з СН супроводжується виникненням задишки, спричиненої фізичним навантаженням, що є проявом вегетативної дисрегуляції. Більше наукових даних наявно щодо ролі субкортикальних-супрабульбарних структур, які при СН характеризуються значним зростанням норадренергічної активності та позитивним кореляційним зв'язком з показниками генералізованого (системного) метаболізму НА. Паравентрикулярні ядра залучені до розвитку і підтримки стану гіперсимпатикотонії, в тому числі через механізм регуляції ниркового кровоотоку, вивільнення вазопресину та інших рилізінг-гормонів. Відомо, що підвищення внутрішньосерцевого діастолічного тиску прямо корелює з характером метаболізму НА в структурах мозку, а активація норадренергічних нейронів локалізованих в ростральній зоні опосередковує симпатичну стимуляцію серця при СН. Вагусна активність також погіршується внаслідок дисфункції центральних структур, що є несприятливою прогностичною ознакою, особливо в пацієнтів з СН після перенесеного інфаркту міокарду [1].

Важлива роль в генезі гіперсимпатикотонії належить дії нейрогуморальних систем, не лише циркулюючих, а і локальних (зокрема, в центральній нервовій системі). Ангіотензин II, оксид азоту, активні форми кисню, аргінін-вазопресин, ендотелін-1, передсердний натрійуретичний пептид, простагландини і альдостерон модулюють симпатичний вплив на різні ділянки центральної нервової системи. Най-

більш вивченою на сьогодні є патогенетична роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Ангіотензин II і альдостерон, які синтезуються локально в центральних структурах призводять до активації симпатичного відділу ВНС і прогресування СН. Ангіотензин-2 на сьогоднішній день розглядається в якості нейромодулятора та нейротрансмітера, оскільки був виявлений в так званих ангіотензин-вмісних нервових волокнах. Також відомо, що ангіотензин-2 здійснює позитивний зворотній вплив, що призводить до активації рецепторів 1 типу ангіотензину II, пригнічення синтезу оксиду азоту, підвищення синтезу супероксид-аніону внаслідок дії нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфатаз-оксидази, а в подальшому - до підвищення симпатичного впливу і прогресування СН. Співвідношення між ангіотензин-перетворюючим ферментом і його гомологом, між рецепторами 1 і 2 типу ангіотензину II в головному мозку можуть бути важливою детермінантою активації СНС при СН. Зменшена інгібуюча активність оксиду азоту і/або гамма-аміномасляної кислоти на паравентрикулярні ядра призводить до збільшення активності глутамату і ангіотензину-2 та також призводить до симпатикотонії. Рецептори 1 типу ангіотензину II були знайдені у всій ЦНС і експресуються в значній мірі в зоні гіпоталамусу та довгастому мозку, що регулюють симпатичні еферентні реакції. З їх дисфункцією пов'язані розлади серцевого симпатичного аферентного рефлексу та артеріального хеморефлексу, що при СН опосередковується ангіотензином 2, оксидом азоту та ендотеліном в структурах центральної нервової системи.

Важливу роль у вегетативній дисфункції при СН відіграє і підвищений вміст ендотеліну-1, що посилює центральну і периферичну активність симпатичного відділу ВНС, призводячи до зниження показників варіабельності серцевого ритму. Ця кореляція є прогностично значимою та може враховуватись в стратифікації ризику [2].

В підтвердження цитокінової концепції прогресування СН в серії досліджень виявлено вплив прозапальних цитокінів на гіперстимуляцію симпатичного відділу ВНС в структурах центральної нервової системи. Існує думка, що зміна активності базальних гангліїв внаслідок впливу ендогенних цитокінів, синтезованих у відповідь на стрес-реакцію (зокрема, гіперкортизолемію), при соматичній патології обумовлює виникнення і прогресування поєднання вегетативної та психосоматичної дисфункції (зокрема розвиток так званої "цитокінової депресії").

Таким чином, комплексний характер порушень діяльності вегетативної нервової системи як прояв неповноцінно сформованої в еволюційному плані адаптивної реакції потребує ретельної розробки засобів медикаментозної та немедикаментозної корекції з метою поліпшення показників виживання пацієнтів з СН.

Література

1. Aggarwal A. Norepinephrine turnover is increased in suprabulbar subcortical brain regions and is related to whole-body sympathetic activity in human heart failure / A. Aggarwal, G. Lambert et al. // *Circulation*. - 2002. - 105(9). - P.1031-1033.
2. Aronson D. Role of endothelin in modulation of heart rate variability in patients with decompensated heart failure // D. Aronson, M. Mittleman, A. Burger // *Pacing Clin Electrophysiol*. - 2001. - 24(11). - P.1607-1615.
3. Bibeovsky S. Prevention of diminished parasympathetic control of the heart in experimental heart failure / S. Bibeovsky, M. Dunlap // *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*. - 2004. - №287. - P.1780-1785.
4. Braunwald E. The adrenergic nervous system in control of the normal and failing heart / E. Braunwald, C. Chidsey // *Proceedings of the royal society of medicine*. - 1965. - V.58. - P. 1063-1066.
5. Chidsey C. Sympathetic activity and neurotransmitter depletion in congestive heart failure / C. Chidsey, E. Braunwald // *Pharmacol Rev*. - 1966. - №18(1). - P.685-700.
6. Cohn J. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure / J. Cohn, T. Levine, M. Olivari // *N Engl J Med*. - 1984. - 311. - P.819-823.
7. Davila D. Cardiac afferents and neurohormonal activation in congestive heart failure / D. Davila, J. Donis, G. Bellabarba et al. // *Med Hypotheses*. - 2000. - 54(2) - P.242-53.
8. Floras J. Sympathetic nervous system activation in human heart failure. / J. Floras // *Journal of the American College of cardiology*. - 2009. - Vol.54, №5. - P.375-385.
9. Grassi G. Sympathetic activation in congestive heart failure. / G. Grassi, G. Bolla, F. Quatri-Treviso // *European Journal of Heart Failure*. - 2008. - №10. - P.1186-1190.
10. Gould P. Atrial fibrillation impairs cardiac sympathetic response to baroreceptor unloading in congestive heart failure / P. Gould, M. Yui, M. Esler, J. Power, D. Kaye // *Eur Heart J*. - 2005. - №26(23). - P.2562-2567.
11. Hasking G. Sympathetic tone in congestive heart failure / G. Hasking, M. Esler, G. Jennings // *Am J Cardiol*. - 1985. - 56(13). - P.912-915.
12. Loeb H. Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group / H. Loeb, G. Johnson, A. Henrick, R. Smith, J. Wilson, R. Cremon, J. Cohn // *Circulation*. - 1993. - №87(6 Suppl). - P.78-87.
13. Schwartz P. Sympathetic-parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure / P. Schwartz, G. Ferrari // *Heart Fail Rev*. - 2011. - 16. - P.101-107.

References

1. Aggarwal A. Norepinephrine turnover is increased in suprabulbar subcortical brain regions and is related to whole-body sympathetic activity in human heart failure / A. Aggarwal, G. Lambert et al. // *Circulation*. - 2002. - 105(9). - P.1031-1033.
2. Aronson D. Role of endothelin in modulation of heart rate variability in patients with decompensated heart failure // D. Aronson, M. Mittleman, A. Burger // *Pacing Clin Electrophysiol*. - 2001. - 24(11). - P.1607-1615.
3. Bibeovsky S. Prevention of diminished parasympathetic control of the heart in experimental heart failure / S. Bibeovsky, M. Dunlap // *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*. - 2004. - №287. - P.1780-1785.
4. Braunwald E. The adrenergic nervous system in control of the normal and failing heart / E. Braunwald, C. Chidsey // *Proceedings of the royal society of medicine*. - 1965. - V.58. - P. 1063-1066.
5. Chidsey C. Sympathetic activity and neurotransmitter depletion in congestive heart failure / C. Chidsey, E. Braunwald // *Pharmacol Rev*. - 1966. - №18(1). - P.685-700.
6. Cohn J. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure / J. Cohn, T. Levine, M. Olivari // *N Engl J Med*. - 1984. - 311. - P.819-823.
7. Davila D. Cardiac afferents and neurohormonal activation in congestive heart failure / D. Davila, J. Donis, G. Bellabarba et al. // *Med Hypotheses*. - 2000. - 54(2) - P.242-53.
8. Floras J. Sympathetic nervous system activation in human heart failure. / J. Floras // *Journal of the American College of cardiology*. - 2009. - Vol.54, №5. - P.375-385.
9. Grassi G. Sympathetic activation in congestive heart failure. / G. Grassi, G. Bolla, F. Quatri-Treviso // *European Journal of Heart Failure*. - 2008. - №10. - P.1186-1190.
10. Gould P. Atrial fibrillation impairs cardiac sympathetic response to baroreceptor unloading in congestive heart failure / P. Gould, M. Yui, M. Esler, J. Power, D. Kaye // *Eur Heart J*. - 2005. - №26(23). - P.2562-2567.
11. Hasking G. Sympathetic tone in congestive heart failure / G. Hasking, M. Esler, G. Jennings // *Am J Cardiol*. - 1985. - 56(13). - P.912-915.
12. Loeb H. Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group / H. Loeb, G. Johnson, A. Henrick, R. Smith, J. Wilson, R. Cremon, J. Cohn // *Circulation*. - 1993. - №87(6 Suppl). - P.78-87.
13. Schwartz P. Sympathetic-parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure / P. Schwartz, G. Ferrari // *Heart Fail Rev*. - 2011. - 16. - P.101-107.

Реферат

ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: В ФОКУСЕ ВЕГЕТАТИВНЫЙ ДИСБАЛАНС

Катеренчук О.И

Ключевые слова: сердечная недостаточность, вегетативная нервная система, патофизиологические механизмы.

Дисфункция вегетативной нервной системы играет важную роль в прогрессировании сердечной недостаточности. В статье рассмотрены патофизиологические механизмы деятельности вегетативной нервной системы при сердечной недостаточности на разных уровнях ее организации: деятельность центральных структур (в частности, префронтальная кора, гипоталамо-гипофизарный комплекс, деятельность локальных нейрогормональных систем), нарушения сопряжения рефлекторных вегетативных реакций, деятельности рецепторных полей и метаболизма нейрогормонов. Рассмотрены изменения, затрагивающие оба отдела вегетативной нервной системы: симпатический и парасимпатический. Глубокое понимание патофизиологических механизмов функционирования автономной нервной системы при сердечной недостаточности является перспективным научным направлением, учитывая возможность разработки новейших методик медикаментозной и немедикаментозной коррекции вегетативного дисбаланса при сердечной недостаточности с целью улучшения показателей выживания пациентов.

Summary

THE FACTORS OF HEART FAILURE PROGRESSION: FOCUS ON AUTONOMIC IMBALANCE

Katerenchuk O.I.

Key words: heart failure, autonomic nervous system, pathological mechanisms.

The dysfunction of the autonomic nervous system plays an important role in the progression of heart failure. The article discusses the pathophysiological mechanisms of the autonomic nervous system in heart failure at all levels of its organization: the activities of the central structures (in particular, the prefrontal cortex, the hypothalamus-pituitary complex, the activities of local neurohormonal systems) violations in interface of reflex autonomic responses, activity of receptor fields and metabolism of neurohormones. The changes affecting the two components of autonomic nervous system: sympathetic and parasympathetic are discussed. An understanding of the pathophysiological mechanisms of functioning of the autonomic nervous system in heart failure is a promising area of research, taking into account the possibility of developing new methods of drug and non-drug correction of autonomic imbalance in heart failure to improve patients' survival rates.