

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТЯГЛА ОКСАНА СЕРГІЇВНА

УДК 616-008:547.367]+616-091.8]-06:
616.12-008.331:616.24-007.272-036.1]-08

ДИСЕРТАЦІЯ
СТАН ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОГО БАЛАНСУ Й АКТИВНОСТІ
АПОПТОЗУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ
ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ II-III
СТАДІЇ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ II СТАДІЇ В ДИНАМІЦІ
ЛІКУВАННЯ

14.01.02 – внутрішні хвороби

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ О.С. Тягла

Науковий керівник – **Крайдашенко Олег Вікторович**, доктор медичних
наук, професор

Запоріжжя – 2020

АНОТАЦІЯ

Тягла О.С. Стан тіол-дисульфідного балансу й активності апоптозу у пацієнтів із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії в динаміці лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностики, прогнозування та лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) II-III стадії у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії на підставі вивчення клініко-патогенетичної ролі маркерів апоптозу, стану тіол-дисульфідного балансу, а також оцінки клінічної ефективності базисної терапії з включенням екзогенного L-аргініну.

Обстежено 121 хворих у віці від 30 років до 67 років, які були розподілені на 3 групи, співставні за віком та статтю: основна група включала 40 хворих на ХОЗЛ II-III стадії (середньотяжкий перебіг) в поєднанні з ГХ II стадії різного кардіоваскулярного ризику (середній вік $50,81 \pm 0,99$ роки); 1-а група порівняння включала 48 пацієнтів із ХОЗЛ II-III стадії (середній вік $50,7 \pm 1,53$ роки); 2-а група порівняння складалася з 33 хворих на ГХ II стадії різного кардіоваскулярного ризику (середній вік $51,68 \pm 1,22$ роки). Для визначення референтних значень показників, що вивчаються, обстежено 20 практично здорових осіб в якості контрольної групи.

Проведено комплексне обстеження при надходженні хворих до стаціонару та через 3 місяці, яке включало загальноклінічні, інструментальні (ехокардіографія, добове моніторування ЕКГ та АТ, спірографія, вивчення

варіабельності серцевого ритму), лабораторні (біохімічні – визначення показників обміну тіолів) та імуноферментні (каспаза 7, 9 і білок ST2) методи дослідження, анкетування з використанням стандарних опитувальників якості життя (клінічний опитувальник CAT, SGRQ та SF-36) та кількісної оцінки ступеня вираженості задишки (шкала диспное mMRC).

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ з ГХ спостерігалось вірогідне ($p < 0,05$) збільшення рівня каспази-7 в 3,7 рази порівняно із групою хворих на ГХ та у 2,2 рази – порівняно з хворими на ХОЗЛ; рівень каспази-9 перевищував аналогічний показник у групі пацієнтів із ГХ на 60% та у групі із ХОЗЛ на 86%. При розподілі хворих за віком, встановлено, що у при поєднанні ХОЗЛ з ГХ у пацієнтів старше 50 років порівняно із пацієнтами до 50 років рівень каспази-7 був вище в 2,9, а каспази-9 – у 2,2 рази відповідно ($p < 0,05$); у хворих із ГХ старше 50 років рівень каспази-7 був більше на 50%, а каспази-9 – на 44% порівняно із віковою групою до 50 років ($p < 0,05$); хворі на ХОЗЛ старше 50 років мали в 2,6 рази вище значення каспази-7 та у 3,5 рази вище значення каспази-9 порівняно із пацієнтами до 50 років ($p < 0,01$), що свідчить про вплив вікових змін на активацію цих маркерів апоптозу.

Для визначення діагностичної ролі та статистичної значимості використання рівня каспази-7 для оцінки ризику необхідності госпіталізації протягом року (із кардіоваскулярних або респіраторних причин) хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ був проведено ROC-аналіз. Встановлено, що площа, яка обмежена ROC-кривою та віссю частки помилково позитивних кейсів, склала 0,9. Поріг відсікання (cut-off) склав 0,405 нг/мл, демонструючи найкраще оптимальне співвідношення чутливості та специфічності (80% та 88,2% відповідно) щодо прогнозування ризику виникнення потреби у стаціонарному лікуванні.

Отримані в ході регресійного аналізу дані свідчать, що найбільш адекватно взаємозв'язок між рівнем каспази-7 та бальним показником визначення майбутніх ризиків загострення ХОЗЛ за шкалою CAT у хворих основної групи характеризували моделі регресії квадратичного виду (при

$R=0,73$, $R^2=0,53$, нормований $R^2=0,51$; $F=39,56$; $p<0,001$). При рівні каспази-7 більше 0,4 нг/мл всі значення стандартизованого опитувальника САТ перевищували 20 балів, що свідчило про існування високого ризику загострень ХОЗЛ. При аналізі таблиць спряженості встановлено, що в осіб у верхньому квантілі (більше 1,6 нг/мл) достовірно частіше реєструвалися прогностично негативні параметри функції зовнішнього дихання – ізольоване зниження ОФВ1 / ФЖЕЛ ($\chi^2=4,85$; $p=0,028$), а також показник частоти загострень в минулому році ($\chi^2=6,51$; $p=0,011$).

При вивченні стану тіол-дисульфідного балансу встановлено, що ензиматична активність глутатіонтрансферази (ГТ) у групі хворих на ГХ була вірогідно вище на 86% та 56%, ніж у групах хворих на ХОЗЛ та з коморбідністю. Активність глутатіонредуктази (ГР) у хворих на ХОЗЛ на 43% менше, ніж у групі ГХ. При коморбідному стані активність ГР у 2,2 рази та 56% менше порівняно з пацієнтами із ГХ або ХОЗЛ. Активність глутатіонпероксидази (ГПО) при ХОЗЛ нижче на 52% порівняно з ГХ. При поєднаному перебігу ХОЗЛ в поєднанні з ГХ активність ГПО нижче втричі та 98%, ніж у групі ГХ чи ХОЗЛ ($p<0,05$).

Відновлений глутатіон при ГХ вище на 45%, ніж при ХОЗЛ. В умовах коморбідності рівні відновленого глутатіону нижче, ніж в групі ГХ на 91%, та на 32%, ніж у хворих на ХОЗЛ. Окислюваний глутатіон при ХОЗЛ в поєднанні з ГХ більше, ніж при ГХ на 43% та при ХОЗЛ на 38%. Різниця між групами ГХ та ХОЗЛ склала 9% на користь ХОЗЛ. Спостерігалось збільшення співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону: ГХ проти ХОЗЛ – на 24%, ГХ проти ГХ в поєднанні з ХОЗЛ – 2,1 рази, ХОЗЛ проти ХОЗЛ в поєднанні з ГХ – на 69%. Рівень SH-груп при ГХ на 34% вище, ніж при ХОЗЛ, та у 2,03 рази вище, ніж в групі ХОЗЛ в поєднанні з ГХ. Різниця ХОЗЛ проти ХОЗЛ в поєднанні з ГХ щодо SH-груп склала 52%.

Пацієнти із ХОЗЛ II стадії мали ГТ активніше на 13%, ГР – на 4%, ГПО – на 0,75% відносно III стадії перебігу ХОЗЛ. Хворі на ХОЗЛ II стадії в

поєднанні з ГХ мали ГТ активніше на 58%, ГР – на 80%, ГПО – на 61% проти хворих на ХОЗЛ III стадії.

Хворі на ХОЗЛ з II стадією перебігу порівняно із пацієнтами з ХОЗЛ із III стадією перебігу мали на 44% нижчі рівні відновленого глутатіону, у 2,24 рази нижчі значення окислюваного глутатіону та на 14% вищі рівні SH-групи, а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було більшим на 16%. Пацієнти із II стадією перебігу ХОЗЛ в поєднанні з ГХ мали у 2,07 нижчі рівні відновленого глутатіону, у 4,6 рази нижчі значення окислюваного глутатіону та на 62% вищі рівні SH-групи, а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було більшим майже в два рази відносно хворих на ХОЗЛ з III стадією перебігу в поєднанні із ГХ.

Найменший рівень експресії білка ST2 виявлено у пацієнтів із ГХ без супутньої патології, що на 12% нижче, ніж у пацієнтів із ХОЗЛ. Найбільші значення білка ST2 демонстрували пацієнти групи із ХОЗЛ в поєднанні з ГХ – на 57% більше порівняно із пацієнтами із ГХ та на 40% більше, ніж при ХОЗЛ. При наявності у пацієнта ХОЗЛ тривалістю до 5 років рівень ST2 був на 32% нижче, ніж у пацієнтів із ХОЗЛ тривалістю більше 5 років. Пацієнти із ХОЗЛ в поєднанні з ГХ та перебігом легеневої патології до 5 років також мали нижчі рівні білка ST2 (на 94%; $p < 0,05$) відносно хворих із ХОЗЛ тривалістю більше 5 років в поєднанні з ГХ. Тривалість ГХ до 5 років у хворих асоціювалася із нижчими значеннями білка ST2: на 40% менше відносно пацієнтів із ГХ тривалістю більше 5 років. Якщо пацієнти мали ХОЗЛ в поєднанні з ГХ більше 5 років, то рівні ST2 підвищувалися майже вдвічі при порівнянні із пацієнтами ХОЗЛ в поєднанні з ГХ та тривалістю ГХ до 5 років.

У групі хворих на ХОЗЛ на тлі ГХ із високим рівнем ST2 (більше 30 нг/мл) достовірно частіше верифікували такі негативні кардіоваскулярні предиктори, як наявність гіпертрофії лівого шлуночка ($\chi^2=10,46$ при $p=0,001$) та порушення симпато-вагального балансу згідно показника LF/HF ($\chi^2=5,21$ при $p=0,022$). Елевація ST2 достовірно асоціювалася зі зниженням ОФВ₁

менше 50% ($\chi^2=8,01$ при $p=0,005$) та частотою загострень ($\chi^2=8,83$ при $p=0,003$).

За даними регресійного аналізу виявлено, що елевация сумарного бального показника клінічного опитувальника САТ, який всебічно відображає перебіг захворювання і динаміку стану хворого, в найбільшій мірі визначається наявністю патологічних змін тіол-дисульфідного балансу та метаболізму глутатіону із активацією апоптотичних та вільно-радикальних процесів, а також обумовлений порушеннями експресії білка ST2 і змінами кардіального вегетативного забезпечення (за співвідношенням LF/HF в денний час).

За даними проведеного однофакторного дисперсійного аналізу встановлено, що на ключову характеристику якості життя хворих на ХОЗЛ з ГХ (за шкалою SGRQ) найбільш суттєво впливають наступні чинники: індекс пачко-років, тривалість ХОЗЛ, ОФВ1, а також активація апоптотичних механізмів, інтенсифікація вільно-радикальних реакцій та порушення тіол-дисульфідного балансу.

Для оцінки ефективності лікування хворі на ХОЗЛ з ГХ розподілені на дві підгрупи: хворі 1 підгрупи ($n=25$) на тлі базисного лікування додатково приймали L-аргінін аспарат у вигляді 4,2% розчину внутрішньовенно по 100 мл 1 раз в добу протягом 10-12 днів з подальшим переходом на розчин для перорального застосування по 10 мл 5 разів на добу; хворі 2 підгрупи ($n=15$) отримували тільки базисну терапію ХОЗЛ та ГХ без застосування екзогенного L-аргініну. Тривалість лікування склала 12 тижнів ± 3 доби.

На тлі лікування у хворих 1 підгрупи відмічено достовірне зменшення скарг на кашель ($\chi^2=18,96$; $p<0,01$), частоти задухи ($\chi^2=10,41$; $p=0,001$) і виділення мокротиння ($\chi^2=7,25$; $p=0,007$) у порівнянні з початковим клінічним статусом хворих. Також спостерігалось достовірне збільшення ФЖЄЛ на 9,4% та ОФВ1 на 8,64% ($p<0,05$), зниження САТ і ДАТ на 10,59% і 19,61% відповідно, а також відновлення АТ до цільового рівня у 90,91% хворих, що супроводжувалось покращенням якості та вегетативного балансу у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Отримані дані щодо ензиматичної активності глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ свідчать про підвищення активності ферментів ГТ, ГР, ГПО після проведеного лікування L-аргініном на 31,16%, у 2,5 та 2,3 рази відповідно ($p < 0,05$). Відновлений глутатіон у пацієнтів із коморбідністю після базисного лікування з додаванням L-аргініну збільшився у 2,2 рази, а кількість окислюваного глутатіону зменшилася на 47%, співвідношення відновлених форм глутатіону до окислених збільшилося у 2,6 рази відповідно, а рівень SH-груп продемонстрував елевацію у 2,1 рази ($p < 0,05$). На тлі базисного лікування з додаванням L-аргініну у пацієнтів із ХОЗЛ в поєднанні з ГХ відзначалося зниження ключових маркерів апоптозу: каспази-7 на 80% та каспази-9 на 49% ($p < 0,05$) порівняно із їх початковими рівнями, а рівень експресії білка ST2 зменшився на 52% ($p < 0,05$).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше отримані нові наукові дані щодо наявності взаємозв'язку між порушенням тіол-дисульфідного балансу, активацією процесу апоптозу, елевацією рівня білка ST2 та клінічними особливостями хворих на ХОЗЛ і ГХ, що свідчить про вплив цих змін на подальше прогресування порушень функції зовнішнього дихання та якість життя хворих. Вперше за результатами регресійного аналізу та ROC-аналізу встановлено прогностичне значення рівня каспази-7 вище 0,4 нг/мл щодо ризику розвитку загострень та потенційних госпіталізацій хворих на ХОЗЛ з ГХ.

Вперше доведено, що збільшення рівня білка ST2 у сироватці крові більше 30 нг/мл у хворих ХОЗЛ в поєднанні з ГХ асоціюється зі зниженням об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) менше 50% ($\chi^2=8,01$; $p=0,005$), збільшенням частоти загострень ($\chi^2=8,83$; $p=0,003$), наявністю гіпертрофії лівого шлуночка ($\chi^2=10,46$; $p=0,001$) та порушенням симпатовагального балансу за показником LF/HF ($\chi^2=5,21$; $p=0,022$).

За даними регресійного аналізу уточнено, що елевація сумарного бального показника клінічного опитувальника САТ визначається наявністю патологічних змін тіол-дисульфідного балансу та метаболізму глутатіону,

активацією апоптотичних та вільно-радикальних процесів, а також обумовлений порушеннями експресії білка ST2 і змінами кардіального вегетативного забезпечення. Вперше методом множинного регресійного аналізу побудовано математичну модель із включенням найбільш інформативних клінічних показників, яка дозволяє достовірно визначити індивідуальну вірогідність порушення якості життя (за шкалою SGRQ) хворих на ХОЗЛ та ГХ.

Вперше отримані нові дані щодо позитивного впливу базисної терапії із включенням L-аргініну на клінічний стан хворих на ХОЗЛ з ГХ, а саме: зменшення скарг на кашель ($\chi^2=18,96$; $p<0,01$), частоти задухи ($\chi^2=10,41$; $p<0,01$), виділення мокротиння ($\chi^2=7,25$; $p<0,01$), зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАД) на 10,59% і 19,61%, збільшення форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) та ОФВ1 на 9,4% і 8,64% відповідно ($p<0,05$), а також стан тіол-дисульфідного балансу, метаболізм глутатіону та зменшення інтенсифікації процесів апоптозу.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано визначення рівня каспази-7 в якості прогностичного маркера ризику розвитку ускладнень та повторних госпіталізацій хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ (патент України на корисну модель № 136938 від 10.09.2019 р.). Обґрунтовано доцільність визначення активності ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи як критерію інтенсивності оксидативного стресу у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Аргументовано необхідність включення до базисної терапії хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ екзогенного L-аргініну за схемою з метою покращення метаболізму глутатіону та стану тіол-дисульфідної рівноваги, зменшення активності апоптотичних процесів та підвищення якості життя пацієнтів.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, тіол-дисульфідна система, розчинна форма пептида ST2, маркери апоптозу, лікування L-аргініном.

ANNOTATION

Tyaglaya O. S. The state of thiol-disulfide balance and apoptosis activity in patients with a combined chronic obstructive pulmonary disease of II-III stage and essential hypertension II stage in the dynamics of treatment. – Qualified scientific work as a manuscript.

Dissertation for a candidate degree in medical sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 14.01.02 – internal diseases (22 – Health care). – Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhia, 2020.

Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2020.

The dissertation is devoted to the improvement of diagnosis, prognosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of II-III stage and essential hypertension (EH) II stage based on the study of clinical and pathogenetic role of markers of apoptosis, thiol-disulfide balance, clinical efficacy of basic therapy with the inclusion of exogenous L-arginine.

There were examined 121 patients aged from 30 to 67 years, they were divided into 3 groups, comparable in age and sex: the main group included 40 patients with COPD stage II-III (moderate) in combination with EH stage II of different cardiovascular risk (mean age 50.81 ± 0.99 years); the 1st comparison group included 48 patients with COPD stage II-III (mean age 50.7 ± 1.53 years); the second comparison group consisted of 33 patients with EH stage II with different cardiovascular risk (mean age 51.68 ± 1.22 years). To determine the reference values of the studied indicators, 20 healthy individuals were examined as a control group.

A comprehensive examination was performed on admission to the hospital and after 3 months, which included general clinical, instrumental (echocardiography, daily ECG and blood pressure monitoring, spirometry, analysis of heart rate variability), laboratory (biochemical – determination of thiol metabolism) and enzyme-linked immunosorbent assays (caspase 7, 9 and protein

ST2) research methods, questionnaires using standard quality of life questionnaires (SGRQ and SF-36) and quantitative assessment of the severity of shortness of breath (dyspnea MRC scale).

It was found that in patients with COPD with EH there was an increase in the level of caspase-7 in 3.7 times compared with the group of patients with EH and 2.2 times – compared with patients with COPD; the level of caspase-9 exceeded the same indicator in the group of patients with EH by 60% and in the group with COPD by 86%. In the distribution of patients by age, it was found that in the combination of COPD with EH in patients older than 50 years compared with patients under 50 years, the level of caspase-7 was higher by 2.9, and caspase-9 – 2.2 times, respectively; in patients with EH older than 50 years, the level of caspase-7 was higher by 50%, and caspase-9 – by 44% compared with the age group up to 50 years; patients with COPD older than 50 years had 2.6 times higher values of caspase-7 and 3.5 times higher values of caspase-9 compared with patients under 50 years of age, indicating the effect of age-related changes on the activation of these markers of apoptosis.

To determine the diagnostic role and statistical significance of the use of caspase-7 to assess the risk of hospitalization during the year (for cardiovascular or respiratory reasons) in patients with COPD in combination with EH, ROC analysis was performed. It was found that the area bounded by the ROC curve and the axis of the proportion of false-positive cases was 0.9. The cut-off threshold was 0.405 ng / ml, demonstrating the best optimal ratio of sensitivity and specificity (80% and 88.2%, respectively) for predicting the risk of inpatient treatment.

The data obtained during the regression analysis indicate that the most adequate relationship between the level of caspase-7 and the score of determining the future risks of exacerbation of COPD on the CAT scale in patients of the main group characterized regression models of quadratic type (at $R = 0.63$, $R^2 = 0.39$, normalized $R^2 = 0.57$ at $F = 31.44$; $p < 0.001$). When the level of caspase-7 is more than 0.4 ng / ml, all values of the standardized CAT questionnaire exceeded 20 points, which indicated the existence of a high risk of exacerbations of COPD. In

the analysis of contingency tables it was found that in persons in the upper quartile (more than 1.6 ng / ml) significantly more often registered prognostic negative parameters of external respiration function – isolated decrease in FEV1 / FVC ($\chi^2 = 4.85$; $p = 0.028$), as well as exacerbation rate last year ($\chi^2 = 6.51$; $p = 0.011$).

When studying the state of thiol-disulfide balance, it was found that the enzymatic activity of glutathione transferase (GT) in the group of patients with EH was higher by 86% and 56% than in the groups of patients with COPD and comorbidity. The activity of glutathione reductase (GR) in patients with COPD is 43% less than in the EH group. In the comorbid state, GR activity is 2.2 times and 56% lower compared with patients with EH or COPD. The activity of glutathione peroxidase (GPO) in COPD is lower by 52% compared to EH. In the combined course of COPD in combination with EH, the activity of GPO is three times and 98% lower than in the group of EH or COPD.

Reduced glutathione in EH is 45% higher than in COPD. Under conditions of comorbidity, the levels of reduced glutathione are lower than in the EH group by 91% and by 32% than in patients with COPD. Oxidative glutathione in COPD in combination with EH is greater than in EH by 43% and in COPD by 38%. The difference between the EH and COPD groups was 9% in favor of COPD. There was an increase in the ratio of reduced / oxidized forms of glutathione: EH against COPD – by 24%, EH against EH in combination with COPD – 2.1 times, COPD against COPD in combination with EH – by 69%. The level of SH-groups in EH is 34% higher than in COPD, and 2.03 times higher than in the COPD group in combination with EH. The difference between COPD and COPD in combination with EH relative to SH-groups was 52%.

Patients with COPD stage II had GT more actively by 13%, GR – by 4%, GPO – by 0.75% relative to stage III of COPD. Patients with COPD stage II in combination with EH had GT more active by 58%, GR – by 80%, GPO – by 61% against patients with stage III of COPD.

Patients with COPD stage II compared to patients with COPD stage III had 44% lower levels of reduced glutathione, 2.24 times lower levels of oxidized

glutathione and 14% higher levels of SH-group, and the ratio of reduced / oxidized forms of glutathione was 16% higher. Patients with COPD stage II in combination with EH had 2.07 lower levels of reduced glutathione, 4.6 times lower values of oxidized glutathione and 62% higher levels of SH-group, and the ratio of reduced / oxidized forms of glutathione was higher in almost twice in patients with COPD with stage III in combination with EH.

The lowest level of ST2 protein expression was found in patients with EH without concomitant pathology, which is 12% lower than in patients with COPD. The highest values of ST2 protein were shown in patients with COPD in combination with EH – 57% more than in patients with EH and 40% more than in COPD. In patients with COPD lasting up to 5 years, ST2 levels were 32% lower than in patients with COPD lasting more than 5 years. Patients with COPD in combination with EH and pulmonary pathology up to 5 years also had lower ST2 protein levels (94%; $p < 0.05$) compared with patients with COPD lasting more than 5 years in combination with EH. The duration of EH up to 5 years in patients was associated with lower values of ST2 protein: 40% less than in patients with EH lasting more than 5 years. If patients had COPD in combination with EH for more than 5 years, ST2 levels were almost doubled compared with patients with COPD in combination with EH and EH duration up to 5 years.

In the group of patients with COPD on the background of EH with a high level of ST2 (more than 30 ng / ml) were significantly more likely to verify such negative cardiovascular predictors as the presence of left ventricular hypertrophy ($\chi^2 = 10.46$ at $p = 0.001$) and sympathetic-vagal imbalance according to LF / HF ($\chi^2 = 5.21$ at $p = 0.022$). Elevation of ST2 was significantly associated with a decrease in FEV1 less than 50% ($\chi^2 = 8.01$ at $p = 0.005$) and the frequency of exacerbations ($\chi^2 = 8.83$ at $p = 0.003$).

Regression analysis revealed that the elevation of the total score of the clinical questionnaire CAT, which comprehensively reflects the course of the disease and the dynamics of the patient, is largely determined by the presence of pathological changes in thiol-disulfide balance and glutathione metabolism with

activation of apoptotic and free radical processes, as well as due to expression disorders of ST2 protein and changes in cardiac autonomic support (LF / HF ratio during the day).

According to the one-way analysis of variance, it was found that the key characteristics of quality of life of patients with COPD with EH (according to the SGRQ scale) are most significantly influenced by the following factors: reactions and disturbances of thiol-disulfide balance.

To assess the effectiveness of treatment patients with COPD and EH were divided into two subgroups: patients from 1-st subgroup (n = 23) on the background of basic treatment additionally took L-arginine aspartate as a 4.2% solution intravenously 100 ml 1 time per day for 10-12 days with subsequent transition to a solution for oral administration of 10 ml 5 times a day; patients from 2-nd subgroup (n = 15) received only basic therapy for COPD and EH without the use of exogenous L-arginine. The duration of treatment was 12 weeks \pm 3 days.

Against the background of treatment in patients of 1-st subgroup there was a significant decrease in complaints of cough ($\chi^2 = 18.96$; $p < 0.01$), the frequency of suffocation ($\chi^2 = 10.41$; $p = 0.001$) and sputum production ($\chi^2 = 7.25$; $p = 0,007$) in comparison with the initial clinical status of patients. There was also a significant increase in FVC by 9.4% and FEV1 by 8.64% ($p < 0.05$), a decrease in systolic blood pressure and diastolic blood pressure by 10.59% and 19.61%, respectively, as well as the restoration of blood pressure to the target level in 90.91% of patients, which was accompanied by an improvement in the quality of life of patients with COPD in combination with EH.

The obtained data on the enzymatic activity of the glutathione link of the thiol-disulfide system in patients with COPD in combination with EH indicate an increase in the activity of the enzymes GT, GR, GPO after treatment with L-arginine by 31.16%, 2.5 and 2.3 times, in accordance. Reduced glutathione in patients with comorbidity after basic treatment with L-arginine increased 2.2 times and the amount of oxidized glutathione decreased by 47%, the ratio of reduced forms of glutathione to oxidized forms of glutathione increased 2.6 times,

respectively, and the level of SH-groups showed elevation 2.1 times ($p < 0.05$). Against the background of basic treatment with the addition of L-arginine in patients with COPD in combination with EH, there was a decrease in key markers of apoptosis: caspase-7 by 80% and caspase-9 by 49% ($p < 0.05$) compared with their initial levels, and the level of ST2 protein expression decreased by 52% ($p < 0.05$).

Scientific novelty of the obtained results. For the first time new scientific data on existence of interrelation between a condition of thiol-disulfide balance, activation of process of apoptosis and clinical features of patients with COPD and EH, that testifies to influence of these changes on the further progression of disturbances of function of external respiration and quality of life of patients. For the first time, according to the results of regression analysis and ROC-analysis, the prognostic value of caspase-7 level above 0.4 ng / ml was established in relation to the risk of exacerbations (on the CAT scale) and potential hospitalizations of patients with COPD with EH.

For the first time it was proved that elevation of ST2 protein level in blood serum more than 30 ng / ml in patients with COPD in combination with EH is associated with a decrease in FEV1 less than 50% ($\chi^2 = 8.01$; $p = 0.005$), an increase in exacerbations ($\chi^2 = 8.83$; $p = 0.003$), the presence of left ventricular hypertrophy ($\chi^2 = 10.46$; $p = 0.001$) and sympathetic-vagal imbalance in LF / HF ($\chi^2 = 5.21$; $p = 0.022$).

According to the regression analysis, the elevation of the total score of the clinical questionnaire CAT is determined by the presence of pathological changes in thiol-disulfide balance and glutathione metabolism, activation of apoptotic and free radical processes, as well as disorders of ST2 protein expression and changes in cardiac autonomic support. For the first time by the method of multiple regression analysis a mathematical model was built with the inclusion of the most informative clinical indicators, which allows to reliably determine the individual probability of quality of life of patients (SGRQ scale) for COPD and EH.

For the first time, new data were obtained on the probable effect of basic therapy with the inclusion of L-arginine on the clinical condition of patients with COPD with EH, namely: reduction of complaints of cough ($\chi^2 = 18.96$; $p < 0.01$), the frequency of suffocation ($\chi^2 = 10.41$; $p < 0.01$), sputum production ($\chi^2 = 7.25$; $p < 0.01$) decrease in systolic blood pressure and diastolic blood pressure by 10.59% and 19.61%, increase in FVC and FEV1 by 9.4% and 8.64%, respectively ($p < 0.05$), as well as the state of thiol-disulfide balance, glutathione metabolism and a decrease in the intensification of apoptosis.

The practical significance of the results. It is proposed to determine the level of caspase-7 as a prognostic marker of the risk of complications and re-hospitalization of patients with COPD in combination with EH (Pat. 136938 Ukraine IPC G01N 33/50). The expediency of determining the activity of enzymes of the glutathione link of the thiol-disulfide system as a criterion of the intensity of oxidative stress in patients with COPD in combination with EH is substantiated. It was argued the need to include in the basic therapy of patients with COPD in combination with EH exogenous L-arginine according to the scheme in order to improve glutathione metabolism and thiol-disulfide balance, reduce the activity of apoptotic processes and improve the quality of life of patients.

Key words: essential hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, thiol-disulfide system, soluble form of ST2 protein, markers of apoptosis, treatment with L-arginine.

Список публікацій здобувача:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Тягла О. С. Особливості експресії апоптотичних маркерів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. Т. 18, вип. 4. С. 65–71.

2. Тягла О. С. Параметри спектрального та часового аналізу варіабельності серцевого ритму в умовах дисрегуляції апоптотичної активності при бронхо-легеневій патології у коморбідністю з артеріальною гіпертензією. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. Т. 19, вип. 2. С. 86–94.

3. Тягла О.С. Стан глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, вип. 1. С. 141-148.

4. Тягла О. С. Прогностична значимість біомаркера ST2 у хворих на Гіпертонічну хворобу на тлі ХОЗЛ. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, вип. 4. С. 146–151.

5. Крайдашенко О. В., Тягла О. С. Клінічна ефективність екзогенного L-аргініну у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень. *Патологія*. 2019. Т. 16, № 3 (47). С. 387–394. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, обстеження, призначення терапії, обстеження хворих у динаміці лікування, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка та оформлення статті до друку)*.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

6. Крайдашенко О. В., Тягла О. С. Клиническая эффективность тивортина у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи: VIII Національний з'їзд фармацевтів України* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Харків, 13-16 вер. 2016 р.). С. 166. *(Здобувачем проведено*

відбір пацієнтів, обстеження, призначення терапії, обстеження хворих у динаміці лікування, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

7. Тягла О. С. Характеристика порушень варіабельності кардиального ритма у больних гіпертонічною хворобою і хронічною обструктивною хворобою легких. *Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю пам'яті проф. В.В. Дунаєва (м. Запоріжжя, 24-25 листоп. 2016 р.). С. 93–95.

8. Тягла О. С. Патогенетичний взаємозв'язок змін симпато-вагального статусу і тіол-дисульфідного балансу у хворих з артеріальною гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень. *Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників науки* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Львів, 26-27 лют. 2016 р.). С. 49–50.

9. Тягла О.С. Ефективність застосування L-аргініну на фоні базисної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, коморбідне з гіпертонічною хворобою. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 18-25 квіт. 2018 р.). С. 126.

10. Тягла О. С. Интенсивность процессов апоптоза у пациентов, страдающих хроническим обструктивным заболеванием легких, в условиях артериальной гипертензии. *Актуальні питання клінічної медицини*: матеріали XII всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених ЗМАПО (м. Запоріжжя, 26 жовт. 2018 р.). С. 74–75.

11. Тягла О. С. Прогностичне значення активності процесів апоптозу при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні із артеріальною гіпертензією. *Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Одеса, 14-15 груд. 2018 р.). С. 64–65.

12. Тягла О. С. Патогенетичне значення порушень метаболізму глутатіону при поєднанні артеріальної гіпертензії та хронічного

обструктивного захворювання легень. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Львів, 21-22 груд. 2018 р.). С. 71–72.

13. Tyaglaya O.S. Clinical and prognostic role intensification of apoptosis in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Перспектива розвитку медицини в країнах Європейського союзу і України* : матеріали між.нар. наук-практ. конф. (м. Влоцлавек, 21-22 груд. 2018 р.). С. 78–79.

14. Тягла О. С. Експресія цистеїнових протеїназ та можливості модуляції апоптозної програми L-аргініном хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2019* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р.). С. 23–24.

15. Тягла О. С. Патологические аспекты метаболитотропной терапии у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких. *Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Одеса, 18-19 жовт. 2019 р.). С. 75–77.

16. Тягла О. С. Динаміка білку ST2 в комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень при наявності гіпертонічної хвороби. *Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Львів, 25-26 жовт. 2019 р.). С. 33–35.

17. Тягла О. С. Клініко-прогностична роль білка ST2 розчинної форми білка ST2 у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень на фоні гіпертонічної хвороби. *Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Київ, 1-2 листоп. 2019 р.). С. 39–41.

18. Тягла О. С. Антиоксидантна модуляція та клінічний потенціал біохімічної протекції L-аргініном в умовах балансу тіол-дисульфідної системи у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень при

гіпертонічній хворобі. *Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці з позицій доказової медицини* : матеріали X всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів з клінічної фармакології (м. Вінниця, 7-8 листоп. 2019 р.). С. 112–115.

19. Тягла О. С. Особливості метаболізму розчинної форми білка ST2 у хворих із поліморбідністю гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень. *Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Дніпро, 8-9 листоп. 2019 р.). С. 74–76.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

20. Пат. 136938 Україна МПК G01N 33/50. Спосіб прогнозування високого ризику розвитку ускладнень у хворих з артеріальною гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень / О. С. Тягла, О. В. Крайдашенко. № u 2019 06792 ; заявл. 18.06.19 ; опубл. 10.09.19, Бюл. № 17. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки).*

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	23
Вступ	25
Розділ 1 Огляд літератури. Сучасний погляд на коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень на тлі гіпертонічної хвороби	33
1.1 Патогенетичні аспекти розвитку та перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою	33
1.2 Особливості процесів оксидативного стресу та порушення балансу тіол-дисульфідної системи в умовах коморбідної патології легеневої та серцево-судинної систем	38
1.3 Роль апоптотичних процесів та прогностична значимість біомаркера ST2 при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби	43
1.4 Можливості фармакологічної корекції порушень тіол-дисульфідного балансу та апоптотичних процесів при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби	53
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	58
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	58
2.2 Методи дослідження	69
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження	75
Розділ 3 Інтенсивність процесів апоптозу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в умовах коморбідності із гіпертонічною хворобою	77
3.1 Активність експресії апоптотичних маркерів каспази-7 та -9 у обстежених пацієнтів в залежності від клінічних особливостей захворювання	77

3.2 Клініко-прогностична роль каспази-7 щодо прогнозування ризику розвитку загострень та госпіталізації при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби	89
Розділ 4 Стан тіол-дисульфідного балансу та рівень експресії білку ST2 залежно від клініко-анамнестичних особливостей хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою	103
4.1 Ферментативна активність глутатіонової ланки та стан тіол-дисульфідної рівноваги у обстежених пацієнтів залежно від клінічних особливостей захворювання	103
4.2 Метаболізм розчинної форми біомаркера стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2, у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою	136
Розділ 5 Взаємозв'язки між якістю життя, респіраторними змінами рівнем каспази-7, -9, білка ST2 та станом тіол-дисульфідного балансу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою	146
5.1 Фактори, що асоціюються зі ступенем вентиляційних порушень у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою	146
5.2 Чинники, що впливають на зміни якості життя хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою	149
Розділ 6 Клінічна ефективність базисної терапії з включенням L-аргініну при коморбідності гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень	155
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	162

Висновки	174
Практичні рекомендації	177
Список використаних джерел	178
Додаток А Список публікацій за темою дисертації	213
Додаток Б Апробація результатів дисертації	217
Додаток В Акти впровадження за результатами дисертації, копія патенту на корисну модель в систему охорони здоров`я	219

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АЗО	– антиоксидантна забезпеченість організму
АТ	– артеріальний тиск
АФК	– активні форми кисню
ГПО	– глутатіонпероксидаза
ГР	– глутатіонредуктаза
ГТ	– глутатіонтрансфераза
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ІМТ	– індекс маси тіла
ІПР	– індекс пачко-років
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за першу секунду
ПЗ	– психічне здоров'я
РЕ	– роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності
РФ	– роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності
СА	– соціальна активність
ФА	– фізична активність
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень
ФЗД	– функція зовнішнього дихання
ФК	– функціональний клас
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
ЯЖ	– якість життя
GOLD	– Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легені)
LF/HF	– співвідношення LF (низькі частоти в діапазоні 0,04–0,15 Гц) до HF (високі частоти в діапазоні 0,15–0,4 Гц)

mMRC – Medical Research Council Dyspnoea Scale

SH-групи – сульфгідрильні групи

ST2 – стимулюючий фактор росту

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є мультифакторіальним респіраторним захворюванням, що характеризується запаленням дихальних шляхів, ремоделюванням і обмеженим рухом повітря в легенях. ХОЗЛ займає одне з перших місць в світі серед бронхолегеневої патології, оскільки діагностовано у 384 млн. осіб, а смертність щорічно складає майже 3 млн. випадків [1]. За оцінками експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, глобальна поширеність ХОЗЛ становить до 19,7% у віці старше 60 років [2]. Виникнення ХОЗЛ пов'язано з хронічним бронхіальним і альвеолярним запаленням у відповідь на несприятливий вплив шкідливих частинок або газів, особливо у осіб, що мають тривалий стаж тютюнопаління [3]. Крім того, до патологічних порушень в легеневій тканині приєднується значні позалегенові зміни: дисфункція скелетних м'язів, втрата маси тіла, остеопороз, депресія, що призводять до зниження якості життя (ЯЖ) і збільшення ризику смерті цих пацієнтів [4, 5]. Патогенетичні механізми позалегенових проявів ХОЗЛ пов'язують із системним запаленням, тканинною гіпоксією, активацією апоптозу та оксидативного стресу, дисфункцією тіол-дисульфідної системи тощо. Тому урахування вищезначених факторів дозволить виділити хворих на ХОЗЛ з високим ризиком розвитку ускладнень і госпіталізацій та провести своєчасну корекцію виявлених порушень.

ХОЗЛ часто прогресує на тлі серцево-судинних захворювань, насамперед гіпертонічної хвороби (ГХ). Згідно з даними епідеміологічних досліджень, ХОЗЛ і ГХ складають близько 62% в структурі захворюваності старших вікових груп [6]. Паління є загальним фактором ризику розвитку ХОЗЛ і кардіоваскулярних захворювань [7]. Існує тісний взаємозв'язок між палінням і виникненням системної запальної реакції, інтенсифікацією процесів оксидативного стресу, порушенням ендотеліальної функції [8].

Показано, що деградація еластину, обумовлена T- і B-клітинними механізмами, не тільки лежить в основі формування емфіземи легенів, але і сприяє модифікації інтимомедіального сегменту артерій, що сприяє виникненню і прогресуванню атеросклерозу [9]. Встановлено, що тютюновий дим є не тільки найважливішим поллютантом, що відіграє ключову роль у пошкодженні бронхолегеневої системи і патогенезі ХОЗЛ, але і виступає як інтегральний чинник, що зв'язує системну прозапальну активацію, оксидативний стрес і порушення функцій інших органів-мішеней – серця і судин [10, 11]. Проте потребує подальшого визначення предикторна роль цих факторів щодо виникнення ускладнень та взаємозв'язок із клінічним перебігом, показниками функції зовнішнього дихання та якістю життя хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Згідно з рекомендаціями GOLD базисна терапія ХОЗЛ, у тому числі при супутній патології, повинна переслідувати дві мети – короткострокову (зменшення вираженості симптомів, поліпшення переносимості фізичного навантаження, покращення загального стану здоров'я) і довгострокову (запобігання прогресування захворювання, профілактика загострень, госпіталізацій, зменшення смертності) [12]. Оскільки дисфункції судинного ендотелію, активації системного запалення, апоптозу та оксидативного стресу відводиться провідна роль у розвитку та загостренні ХОЗЛ на тлі ГХ, перспективною фармакологічною стратегією є додавання до базисної терапії L-аргініну – незамінної амінокислоти, яка є субстратом для NO-синтази [13]. L-аргінін позитивно впливає на баланс компонентів антиоксидантної ланки, зокрема на кількість відновлених тіолів, активність каталази та супероксиддисмутази, завдяки чому нормалізує порушений тіол-дисульфідний баланс та зменшує прояви оксидативного стресу. Антиоксидантні та вазодилатуючі властивості L-аргініну здатні обмежити активність апоптотичних процесів в умовах кардіо-респіраторної патології [14]. Однак наукові дані, що стосуються застосування L-аргініну у хворих на ХОЗЛ на тлі ГХ, нечисленні.

Отже, уточнення провідних патогенетичних ланок прогресування ХОЗЛ, коморбідної з ГХ, з метою удосконалення нових підходів до лікування є актуальним напрямком сучасної внутрішньої медицини, що зумовило необхідність проведення даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом НДР кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології ЗДМУ «Клініко-біохімічні та морфологічні аспекти діагностики та можливості фармакотерапевтичної корекції кардіоваскулярної патології у осіб різних вікових груп» (№ держреєстрації 0114U001393). У межах теми дисертантом проведено набір, обстеження та динамічне спостереження за пацієнтами з ХОЗЛ та ГХ.

Мета дослідження: удосконалення діагностики, прогнозування перебігу та лікування хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії на підставі вивчення клініко-патогенетичної ролі маркерів апоптозу, стану тіол-дисульфідного балансу, а також оцінки клінічної ефективності базисної терапії з включенням екзогенного L-аргініну.

Задачі дослідження

1. Оцінити рівні експресії каспази-7 та -9 та їх клініко-прогностичне значення у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ.
2. Дослідити стан тіол-дисульфідного балансу та рівень експресії білку ST2 залежно від клініко-анамнестичних особливостей хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ.
3. Виявити наявність взаємозв'язків між клінічними особливостями, респіраторними змінами, рівнем каспази-7, -9, білка ST2 та станом тіол-дисульфідного балансу у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ.
4. Визначити чинники, що асоціюються з порушенням якості життя хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ.

5. Дослідити клінічну ефективність базисної терапії з включенням екзогенного L-аргініну у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ.

Об'єкт дослідження: хронічне обструктивне захворювання легень II-III стадії у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії.

Предмет дослідження: стан тіол-дисульфідного обміну, маркери апоптозу, метаболізм розчинної форми пептиду ST2, показники функції зовнішнього дихання, якість життя та ефективність комбінованої терапії у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні: спірографія – для вивчення показників функції зовнішнього дихання, еходоплеркардоскопія – для виявлення ознак гіпертрофії лівого шлуночка, добове моніторування ЕКГ – для вивчення вегетативного стану за показником LF/HF; лабораторні методи: біохімічні – для визначення показників обміну тіолів (рівень продуктів окислених та відновлених форм глутатіону, активність глутатіонредуктази, глутатіон-S-трансферази і глутатіонпероксидази), імуноферментні – для визначення рівня експресії каспази-7, -9 і білка ST2; анкетування – для вивчення показників якості життя (CAT, SGRQ та SF-36) та кількісної оцінки ступеня вираженості задишки (шкала диспное MRC); статистична обробка отриманих результатів (параметричні і непараметричні методи, ROC-аналіз, дисперсійний аналіз, регресійний аналіз).

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше отримані нові наукові дані щодо наявності взаємозв'язку між порушенням тіол-дисульфідного балансу, активацією процесу апоптозу, елевацією рівня білка ST2 та клінічними особливостями хворих на ХОЗЛ і ГХ, що свідчить про вплив цих змін на прогресування порушень функції зовнішнього дихання та якість життя хворих. Вперше за результатами регресійного аналізу та ROC-аналізу встановлено прогностичне значення рівня каспази-7 вище 0,4 нг/мл щодо ризику розвитку загострень та потенційних госпіталізацій хворих на ХОЗЛ з ГХ.

Вперше доведено, що збільшення рівня білка ST2 у сироватці крові більше 30 нг/мл у хворих ХОЗЛ в поєднанні з ГХ асоціюється зі зниженням об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) менше 50% ($\chi^2=8,01$; $p=0,005$), збільшенням частоти загострень ($\chi^2=8,83$; $p=0,003$), наявністю гіпертрофії лівого шлуночка ($\chi^2=10,46$; $p=0,001$) та порушенням симпатовагального балансу за показником LF/HF ($\chi^2=5,21$; $p=0,022$).

За даними регресійного аналізу уточнено, що елевация сумарного бального показника клінічного опитувальника САТ визначається наявністю патологічних змін тіол-дисульфідного балансу та метаболізму глутатіону, активацією апоптотичних та вільно-радикальних процесів, а також обумовлений порушеннями експресії білка ST2 і змінами кардіального вегетативного забезпечення. Вперше методом множинного регресійного аналізу побудовано математичну модель із включенням найбільш інформативних клінічних показників, яка дозволяє достовірно визначити індивідуальну вірогідність порушення якості життя (за шкалою SGRQ) хворих на ХОЗЛ та ГХ.

Вперше отримані нові дані щодо впливу базисної терапії із включенням L-аргініну на клінічний стан хворих на ХОЗЛ з ГХ, а саме: зменшення скарг на кашель ($\chi^2=18,96$; $p<0,01$), частоти задухи ($\chi^2=10,41$; $p<0,01$), виділення мокротиння ($\chi^2=7,25$; $p<0,01$), зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) на 10,59% і 19,61%, збільшення форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) та ОФВ₁ на 9,4% і 8,64% відповідно ($p<0,05$), а також стан тіол-дисульфідного балансу, метаболізм глутатіону та зменшення інтенсифікації процесів апоптозу.

Практичне значення отриманих результатів

Запропоновано визначення рівня каспази-7 в якості прогностичного маркеру ризику розвитку ускладнень та повторних госпіталізацій хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ (патент України на корисну модель № 136938 від 10.09.2019 р.). Обґрунтовано доцільність визначення активності ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи як критерію інтенсивності оксидативного стресу у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Аргументовано

необхідність включення до базисної терапії хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ екзогенного L-аргініну за схемою з метою покращення метаболізму глутатіону та стану тіол-дисульфідної рівноваги, зменшення активності апоптотичних процесів та підвищення якості життя пацієнтів.

Основні результати дослідження впроваджені в практику роботи терапевтичного відділення КНП «Міської лікарні №7» Запорізької міської ради, терапевтичного відділення поліклініки ТОВ «ВІТАЦЕНТР», поліклінічне відділення для дорослого населення та терапевтичне відділення КП «1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», відділення професійної патології та постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, відділення пульмонології КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, терапевтичного відділення КНП «Міська лікарня №10» Запорізької міської ради, відділення профпатології КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради, терапевтичного відділення ДУ «Український НДІ промислової медицини МОЗ України» (м. Кривий Ріг), терапевтичного відділення КНП «Міська клінічна лікарня №4» Дніпропетровської міської ради та ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМН України» (м. Київ).

Результати проведеного дослідження впроваджені і використовуються в навчальному процесі кафедри професійних хвороб та клінічної імунології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології та кафедри внутрішніх хвороб-3 Запорізького державного медичного університету, кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедри внутрішньої медицини №1 Української стоматологічної академії (м. Полтава).

Особистий внесок здобувача

Дисертанткою особисто сформульовані мета і завдання дослідження, обрані методи їх виконання, проведено патентний пошук з аналізом наукової літератури, самостійно організовано та проведено комплексне обстеження

хворих в динаміці лікування. Інструментальні та лабораторні дослідження проводилися за безпосередньою участю здобувача. Авторкою роботи самостійно проведена статистична обробка результатів дослідження, аналіз отриманих даних, сформульовані висновки, практичні рекомендації, відібрані і підготовлені дані для наукових публікацій. Дисертанткою особисто написані і оформлені усі розділи дисертаційної роботи і автореферат. Здобувачкою не були використані результати та ідеї співавторів публікацій, конфлікту інтересів немає.

Апробація результатів дисертації

Основні положення і результати дисертації доповідалися на VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (м. Харків, 2016 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю пам'яті професора В.В. Дунаєва «Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології» (м. Запоріжжя, 2016), міжнародній науково-практичній конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників науки» (м. Львів, 2016 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2018» (м. Запоріжжя, 2018 р.), XII Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2018 р.), науково-практичній конференції «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» (м. Одеса, 2018 р.), науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (м. Львів, 2018 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Перспектива розвитку медицини в країнах Європейського союзу і України» (м. Влоцлавек, 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2019» (м. Запоріжжя, 2019 р.), науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень» (м. Одеса, 2019 р.), науково-практичній конференції

«Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії» (м. Львів, 2019 р.), науково-практичній конференції «Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення» (м. Київ, 2019 р.), X Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці з позицій доказової медицини» (м. Вінниця, 2019 р.), науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього» (м. Дніпро, 2019 р.).

Апробація дисертаційної роботи проведена на спільному розширеному засіданні кафедр терапевтичного профілю Запорізького державного медичного університету МОЗ України (17.03.2020 р.).

Публікації

За матеріалами роботи опубліковано 20 робіт, з них 5 статей у фахових виданнях України (із них 1 – у журналі, який включений до міжнародних наукометричних баз), 14 робіт – у матеріалах наукових конференцій, 17 робіт – без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена українською мовою на 252 сторінках друкованого тексту (основний текст становить 153 сторінки) і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 292 джерел (85 – кирилицею, 207 – латиною), що займає 34 сторінки, додатків. Робота ілюстрована 9 рисунками та 56 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КОМОРБІДНИЙ ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

1.1 Патогенетичні аспекти хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою

Наукові дослідження вітчизняних та зарубіжних вчених, а також багаторічний клінічний досвід свідчать про те, що у пацієнтів із ХОЗЛ досить часто спостерігається поєднання із ГХ [15-19]. Відомо, що і ХОЗЛ, і ГХ являються мультифакторіальними захворюваннями, та розвиваються внаслідок складної взаємодії генетичних факторів та чинників зовнішнього середовища [20-23]. В останні роки спостерігається достовірне зростання числа хворих із даною коморбідною патологією, зокрема і в Україні. ХОЗЛ у поєднанні з ГХ являється дуже важливою медико-соціальною проблемою, поширеність цієї коморбідної патології складає у середньому 34,3%, коливаючись в межах 17–70%, а за даними аутопсії – до 85% [24-28]. Збільшення інвалідизації та втрати працездатності в результаті цих захворювань призводять до значних прямих та непрямих економічних витрат, що складає серйозне навантаження на кошторис суспільства і органів охорони здоров'я, у зв'язку із чим актуальність вивчення цього питання не викликає сумнівів [29-34]. В сучасній літературі існує чимало робіт, присвячених вивченню перебігу поєднаної патології ХОЗЛ та АГ, проте деякі дані і досі є дискусійними та викликають певні протиріччя [35-39].

Відомо, що гіпоксія є однією з причин порушення метаболізму тіолів та активації оксидативного стресу, який є патогенетичним ланцюгом між ХОЗЛ та ГХ поряд з дисфункцією васкулярного ендотелію та системним запаленням [40-44]. Етіологічні та патогенетичні механізми ГХ і ХОЗЛ багато в чому подібні, тому при асоціації цих захворювань можливий взаємно потенційний

негативний вплив, що ускладнює перебіг кожного із них та обумовлює важливість пошуку нових аспектів патофізіологічної спряженості порушень кардіоваскулярної системи та бронхолегеневих змін [45-51]. Крім того, наявність ГХ при ХОЗЛ має відомі обмеження як на вибір і комбінування антигіпертензивних препаратів, так і на стратегію терапії обструкції. Не дивлячись на це, проблема як формування, так і лікування у хворих на ХОЗЛ з ГХ патологічних кардіоваскулярних змін, основної детермінанти підвищеного ризику появи кінцевих точок, залишається недостатньо вивченою [52-57].

Висока поширеність ГХ і ХОЗЛ серед населення різних країн призвела до того, що в останнє десятиліття за результатами епідеміологічних досліджень відзначено зростання числа поєднання бронхолегеневої і серцево-судинної патології. Ряд авторів відзначає синдром взаємного обтяження перебігу даних захворювань, що призводить до більш ранньої інвалідизації хворих [58-62]. Поєднання ХОЗЛ і серцево-судинної патології в старших вікових групах виявляється в 62% випадків [63]. Слід підкреслити, що, найчастіше, симптоми хронічної бронхолегеневої патології та її ускладнення визначають загальну клінічну картину, залишаючи в «тіні» формування ГХ. Тому дана категорія хворих потребує комплексного, поглибленого обстеження для своєчасного виявлення ГХ [64-68].

В процесі розвитку та збереження ГХ важливу роль відіграє нереспіраторна (метаболічна) функція легень, адже самі легені можуть опосередковано через нейрогуморальну систему викликати підвищення артеріального тиску (АТ) [69-73]. Системні спостереження багатьох дослідників свідчать про те, що на фоні ХОЗЛ у значної кількості хворих також визначалися підвищена активність симпатoadреналової, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та серотоніну при одночасній підвищеній активності депресорних систем – калікреїн-кінінової та моноамінооксидазної [74-79]. Деякі літературні джерела повідомляють також про розвиток гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції при розвитку ГХ на фоні ХОЗЛ. Так, зокрема, були виявлені підвищені рівні пролактину та соматотропного гормону [80-83]. Можливо, що збільшення

продукції певних гормонів аденогіпофізом являється своєрідною захисною реакцією на гіпоксію мозку, хронічний запальний процес в організмі та дисбаланс нейрогуморальної системи [84-91]. У хворих хронічною обструктивною патологією легень виявляється ряд порушень клітинного імунітету, зокрема, пригнічення альвеолярних макрофагів, супресорних систем, зниження вмісту Т-хелперів, ефекторних цитотоксичних Т-лімфоцитів. Найбільш виражене пригнічення активності Т-супресорів виявлено у хворих, які тривалий час отримують антибактеріальну терапію [92-94]. Значне місце в процесах порушення легеневого метаболізму займає активація перекисного окислення ліпідів і зниження антиоксидантного захисту легень [95-98]. На початку розвитку та становлення пульмоногенної артеріальної гіпертензії (АГ) деякі дослідники визначали низьку активність та реактивність предсердного натрійуретичного фактору, а при діагностиці ХОЗЛ у поєднанні з ГХ чи симптоматичною ренальною гіпертензією компенсаторна функція предсердного натрійуретичного фактору залишається збереженою [99, 100].

Поряд з оцінкою клінічних і вентиляційних показників останнім часом велика увага приділяється вивченню ЯЖ. Іншим індикатором, що дозволяє оцінити ефективність лікувальних програм при ХОЗЛ, є оцінка фізичної працездатності пацієнта [101-103]. Незважаючи на те, що повністювилікувати ХОЗЛ не можливо, сучасні методи лікування дозволяють ефективно контролювати захворювання. Це завдання покладається на первинну ланку охорони здоров'я, і від адекватності терапії залежить прогноз захворювання і розвиток ускладнень [104-107]. Неадекватне тяжкості хвороби лікування не здатне ефективно контролювати захворювання, що призводить до ранньої інвалідизації, змушує хворих з неконтрольованим бронхоспазмом систематично звертатися за швидкою медичною допомогою. Хоча вартість профілактичного лікування здається високою, вартість «неправильного» лікування набагато вище, що лягає серйозним тягарем на охорону здоров'я [108, 109]. При супутній кардіальній патології у хворих на ХОЗЛ необхідна своєчасна діагностика

серцевої недостатності і підбір адекватної терапії з метою поліпшення прогнозу у даної категорії хворих [110, 111].

З урахуванням системних ефектів ХОЗЛ В.Р. Celli et al. [112] був розроблений індекс BODE, що включає чотири змінні у вигляді простої шкали – це: індекс маси тіла (Body mass index – B), ступінь обструкції потоку повітря (Obstruction – O), задишка (Dyspnea – D) і індекс фізичної працездатності (Exercise – E). Індекс BODE об'єднав респіраторні і системні прояви ХОЗЛ і став кращим предиктором смерті пацієнтів, ніж тільки функція дихальних шляхів. Таким чином, на думку А.Г.Чучаліна [113], у фахівця є інструмент, що дозволяє оцінити системні прояви захворювання пацієнта. С.Г. Cote et al. [114] повідомили про ефективне застосування цього індексу і в оцінці результатів фізичної реабілітації у хворих на ХОЗЛ. J. Fernando et al. [115] в результаті 2-річного проспективного дослідження підтвердили, що індекс BODE надійніший провісник смертності, ніж його окремі компоненти. Н.А. Каролі, А.П. Ребров після спостереження за хворими на ХОЗЛ протягом 3-5 років запропонували індекс HODEN (Hypoxemia, airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity, pulmonary Hypertension) [116-120].

В останні роки у вивченні механізмів формування хронічної бронхолегеневої патології велика увага приділяється антиоксидантній забезпеченості організму (АЗО) і вираженості процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [121-124]. Відповідно до сучасних уявлень, дисбаланс в системі ПОЛ-АЗО, що характеризується надмірною пероксидацією і накопиченням продуктів ПОЛ, а також зниженням активності антиоксидантного захисту (АОЗ), відносять до метаболічних факторів ризику, що обтяжують перебіг захворювання та його прогноз [125-127].

Пошкодження або активація ендотелію розривають нормальні регуляторні зв'язки і призводять до порушення функції клітин і систем. Вважається, що різні вазоспастичні стимули можуть призводити до пошкодження ендотелію легневих судин і дисбалансу вазоактивних медіаторів, відповідальних за підтримку нормального судинного тону.

Пошкодження стінок судин можуть бути як структурними, так і функціональними, зумовленими порушенням клітинного метаболізму, виснаженням енергетичних запасів, інгібуванням окремих функціональних систем судинної стінки [128, 129]. При формуванні значної незворотної бронхообструкції з розвитком постійної гіпоксемії саме вона починає надавати переважний вплив, що веде не тільки до пошкодження ендотелію, а й до порушення метаболічної функції легень, що визначає в підсумку прогноз захворювання [130-134].

У серії досліджень Hodge S. та співавтори показали, що збільшення числа апоптотичних клітин, виявлених у легенях пацієнтів з ХОЗЛ може бути пов'язано з істотно погіршеною функцією ефероцитозу макрофагів в дихальних шляхах. Вміст апоптотичних бронхіальних епітеліальних клітин і нейтрофілів значно знижується в бронхо-альвеолярному лаважі пацієнтів з ХОЗЛ в порівнянні зі здоровими людьми [135-138], і цей дефект більш виражений у пацієнтів з ХОЗЛ, які в даний час курять. Виявлене скорочення ефероцитозного потенціалу макрофагів в дихальних шляхах *in vitro* корелює з часткою апоптотичних бронхіальних епітеліальних клітин, виділених з бронхіального дерева і пов'язане зі зміненою експресією декількох білків, що беруть участь в розпізнаванні і зв'язуванні апоптотичних клітин, в тому числі CD31, CD44 і LRP-1 / CD91 [139-143]. При цьому відновлення функції ефероцитозу макрофагів в дихальних шляхах при ХОЗЛ після використання антибіотика групи макролідів – азитроміцину не корелює зі змінами в експресії цих молекул. Відмічено, що це зв'язування залежить від фосфатидилсерину (PtdSer) макрофагів в дихальних шляхах, а також припускають, що дерегулювання PtdSer-розпізнавальних рецепторів або порушення взаємодії з молекулами може призводити до дефектного апоптотичного видалення клітин при ХОЗЛ [144-147]. Одним з найбільш вивчених сигналів для запуску апоптозу є так званий сигнал «eat-me» (з'їш мене), що експресується на клітині за допомогою фосфатидилсерину, котрий в живих клітинах локалізується на внутрішній поверхні плазматичної мембрани і експортується назовні при індукції апоптозу. Ні ТАМ, ні ТІМ сімейства розпізнавальних рецепторів PtdSer не вивчені при ХОЗЛ досі, але, як не дивно, спостерігається підвищена експресія рецепторів до

тирозинкінази (MerTK) сімейства TAM на поверхні макрофагів у курців [148-152], які також характеризуються порушенням поглинання апоптотичних клітин в порівнянні з клітинами у здорових людей, котрі не палять. Це спостереження вказує на те, що регуляції MerTK недостатньо, щоб відновити ефероцитозну функцію макрофагів в дихальних шляхах до нормального рівня і інших рецепторів PtdSer, таких як Axl, котрі експресуються у великій кількості в макрофагах дихальних шляхів мишей [153-155], та могли б грати помітнішу роль у цьому процесі.

Підсумовуючи все вище сказане, можна зробити висновок про недостатнє висвітлення у світовій літературі такого ланцюга патогенезу ХОЗЛ в асоціації із ГХ, як про- і антиапоптотичні зміни в організмі хворої людини, особливо що стосується каспазного механізму розвитку апоптозу і його складної регуляції, що відкриває перспективи для подальшого поглибленого вивчення цього питання, та, безумовно, створює передумови для розробки нових методів фармакокорекції даної коморбідної патології.

1.2 Особливості процесів оксидативного стресу та порушення балансу тіол-дисульфідної системи в умовах коморбідної патології легеневої та серцево-судинної систем

У фізіологічних умовах вільні радикали продукуються в ході різних метаболічних процесів. В нормі в біологічних системах підтримується баланс між генерацією і нейтралізацією активних форм кисню (АФК), який регулюється ендогенною антиоксидантною системою [156-161]. В умовах, коли антиоксидантна система не в змозі нормалізувати клітинний рівень АФК, в тканинах накопичуються продукти їх взаємодії з клітинними компонентами. Порушення балансу між продукцією вільних радикалів і механізмів контролю за їх вмістом призводить до розвитку окисного стресу [162-166]. Вільні радикали є медіаторами тканинного пошкодження і можуть індукувати каскад патофізіологічних процесів, що призводять до дисфункції і клітинної смерті при різних патологічних станах, включаючи ГХ і ХОЗЛ [167-169].

Вивчення ініціальної ролі оксидативного стресу в патогенезі ХОЗЛ, ускладненого ГХ дає перспективи адекватної фармакокорекції даної коморбідної патології із урахуванням всіх патогенетичних аспектів, адже саме оксидативний стрес являється причинним фактором порушення тонкого балансу тіол-дисульфідної системи, а також провокує запуск каспазного механізму апоптозу нейтрофілів із подальшим прогресуванням і взаємообтяженням нозологій [170-176].

Важливим компонентом антиоксидантної системи (АОС) є глутатіон-залежна ланка: глутатіонпероксидаза (ГПО), глутатіонтрансфераза (ГТ), глутатіонредуктаза (ГР). Система глутатіону, беручи участь в процесах кон'югації і антирадикального захисту, може відігравати важливу роль в регуляції процесів цитопротекції, проліферації і диференціювання клітин [177]. Перш за все, шляхом регулювання співвідношення окислених і відновлених сульфгідрильних груп різних білків – рецепторів і ферментів, шляхом створення різних комплексних сполук з речовинами самої різної природи, наприклад, з лікарськими препаратами і ендогенними токсикантами, що утворюються в ході порушеного метаболізму клітин. Утворені комплексні сполуки можуть чинити істотний вплив на окислювально-відновний потенціал клітин, змінюючи їх метаболічний і регуляторний фон [178].

Згідно літературних даних в старших вікових групах практично здорових людей відзначено зсув тіол-дисульфідної рівноваги в сторону окислених еквівалентів, що є фактором, що формує віковий ризик окисного стресу і пов'язаної з ним захворюваності [179]. Гострота запального процесу в органах дихання супроводжується достовірним зниженням величини тіол-дисульфідної рівноваги зі зміщенням в сторону окислених з'єднань сірки, що корелюють з тяжкістю патологічного процесу і гострофазовими показниками запальної реакції. А додавання сірковмісних препаратів (натрію тіосульфату, ацетилцистеїну) до терапії хворих гострими запальними захворюваннями органів дихання ефективно заповнює антиоксидантний ресурс БН-груп тіолів,

що супроводжується значним клінічним поліпшенням стану пацієнтів і прискорює процес одужання [180].

Відомо, що в умовах кисневого дефіциту мітохондрії є одним з основних джерел утворення вільних радикалів, гіперпродукція яких здатна пошкоджувати будь-які макромолекули клітин (протеїни, ДНК, ліпіди). З іншого боку, самі мітохондрії можуть бути мішенями для цих атак, і тільки наявність ефективного антиоксидантного захисту дозволяє підтримувати концентрацію агресивних кисневих метаболітів на безпечному рівні. Мітохондріальний редокс-баланс підтримується двома головними редокс-системами – глутатіоновою та тіоредоксиною [181]. Висока редокс-активність глутатіону за одночасної стійкості до окислення киснем, значна концентрація в клітині та можливість зберігати свій відновлений стан роблять його важливим внутрішньоклітинним редокс-буфером. Як антиоксидант глутатіон відіграє головну роль у захисті клітинних структур від окислювального стресу, виступаючи донором електронів для пероксидаз. Ще одна важлива функція глутатіону пов'язана з утворенням змішаних дисульфідів з протеїнами, що може бути додатковим елементом регуляції біологічних процесів [182]. Зміни у протеїнових тіолах можуть розглядатися як посттрансляційна модифікація, яка включає утворення сульфенових кислот, змішаних дисульфідів протеїнів (S-глутатіонування), між та внутрішньопропротеїнових дисульфідів тощо. S-глутатіонування поряд з O-фосфорилюванням, глікозилюванням та іншими формами модифікацій, є важливим механізмом регуляції функціонального стану та модуляції активності протеїнів. У цьому регуляторному механізмі важливу роль відіграє мітохондріальний глутаредоксин (Grx2), який ефективно каталізує реакції S-глутатіонування/деглутатіонування протеїнів [183].

При пригніченні мітохондріального дихання відбувається зниження заряду мітохондрій, що ініціює апоптоз, а відсутність глюкози призводить до некрозу. Відомо про прямий шлях активації відкриття гігантської пори оксидом азоту і виходу цитохрому C, що призводить до запуску каспазного каскаду

[184]. Під дією цитотоксичних дериватів NO відбувається експресія та вихід в цитозоль проапоптотичних білків, відкриття мітохондріальних пор за рахунок окислення або нітрузування тіольних груп цистеїнзалежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій (АТФ / АДФ-антипортер), який після цього стає проникним неспецифічним каналом-порою [185]. Ці процеси порушують головну функцію мітохондрій – утворення АТФ, і замість цього вони стають об'єктом непродуктивного спалювання субстратів окислення. Порушення кисневого режиму, трансмітерний аутокоідоз, порушення акумуляції Ca^{2+} мітохондріями, пошкодження мембрани мітохондрій АФК і NO активують відкриття пор і вивільнення апоптогенних білків з мітохондрій [186]. Пероксинітрит нітрузує білки по залишках тирозину і визначає функціональні наслідки, пригнічуючи фосфорилування тирозину, порушує передачу сигналу в клітині. Пероксинітрит нітрузує цитохром С в мітохондріях з подальшою зміною його функцій підтримки перенесення електронів в дихальному ланцюзі і він більше не здатний відновлювати аскорбат. Вихід цитохрому С в цитоплазму дає можливість передбачити участь такого нітрузування і в сигнальних процесах, крім того це викликає нітрузування гуаніну і розрив ланцюгів ДНК [187].

Проапоптотичний ефект оксиду азоту визначається і індукованим підвищенням експресії апоптогенних білків Вах. Мітохондрії здатні не тільки сприймати апоптотичні сигнали від NO, а й синтезувати його за рахунок наявності в них конститутивної NOS, яка локалізована в мітохондріальній мембрані (mNOS) [188]. Вона схожа з макрофагальною iNOS, але експресується конститутивно. Ще не встановлено, чи можна вважати mNOS окремим ферментом, або це iNOS, що містить посттрансляційні модифікації. Передбачається її участь в регуляції апоптозу за рахунок впливу на тіол-дисульфідну рівновагу білків мітохондріальної пори в реакції нітрузування або окислення [189].

Значний інтерес на сучасному етапі представляє погляд на суттєвий вплив метаболізму глутатіону на стан апоптозу та наступні зміни у

вегетативному забезпеченні серця зі зміною симпатого-вагального балансу. На сьогодні, якщо підсумувати літературні дані та результати проведених досліджень, можна зазначити, що оцінка системи глутатіону в деякій мірі вивчена у хворих АГ, у хворих ХОЗЛ існують лише поодинокі дослідження, а при коморбідному перебігу майже відсутні [190]. Інтенсивність окислювально-відновних процесів відображає тіол-дисульфідний обмін, досягає 0,5% SH сполук у хв. від загального пулу клітинних тіолів, що грає важливу роль в життєздатності клітини [191]. SH-групи залишків цистеїну вельми значущі для функціонування ферментів і процесів, що лежать в основі відповідей на фактори навколишнього середовища і внутрішньоклітинної передачі інформації – клітинного сигналіngu. Ключовим механізмом основної ролі тіол-опосередкованого окислювально-відновного контролю у клітинному метаболізмі є здатність тіольних груп зворотно змінювати свій редокс-статус з подальшою зміною конформаційних, каталітичних або регуляторних функцій білка [192].

Основу клітинного окислювально-відновного гомеостазу, за допомогою якого може підтримуватися редокс-стан тіольних груп білків, становить співвідношення відновленого (GSH) і окисленого (GSSG) глутатіону, присутнього в більшості клітин [193]. Слід зазначити, що найважливішу роль редокс-процесів у регуляції фаз активності клітин, тобто зміна редокс-стану може виступати одним з основних факторів перемикання клітинної активності, в тому числі і при ініціюванні процесів проліферації, диференціювання та апоптозу аж до процесів некрозу, набуваючи концептуальне значення (у формі редокс-гіпотези) при ряді патологічних станів організму і, насамперед, в ангіології та кардіології [194]. Встановлено, що редокс-потенціал тіол-дисульфідної пари цистеїн / цистін в плазмі крові є прогностичним тестом кардіоваскулярного ризику при наявності визнаних факторів ризику і в багатофакторному регресійному аналізі набуває вирішального значення [195].

Отже, сучасні дослідження демонструють значні успіхи у вивченні даного питання, проте основні аспекти патогенезу змін у системі глутатіону та

процесів апоптоза, їх ролі у хворих на ХОЗЛ та ГХ залишаються маловивченими, що і створює передумови для подальшого поглибленого дослідження цього питання саме в контексті коморбідної патології дихальної та серцево-судинної систем.

1.3 Роль апоптотичних процесів та прогностична значимість біомаркера ST2 при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби

Критичну роль в стимуляції апоптозу при ХОЗЛ та ГХ відіграє зниження ендогенних антиоксидантів, оскільки порушення балансу між АФК і антиоксидантами, співвідношення АТФ/АДФ індукує деполаризацію мітохондрій в результаті чого вивільняються проапоптотичні білки, активуються каспази, безпосередні медіатори апоптозу [196].

Некроз також обумовлений стійкою генерацією вільних радикалів, підвищенням цитозольного рівня Ca^{2+} і Na^+ , який підтримується за рахунок позаклітинного підвищення рівня глутамату [197]. Індукція некрозу АФК показана на культурі нейронів, коли введення антиоксидантів ефективно запобігало цьому процесу. Вибір типу клітинної смерті багато в чому визначається тяжкістю пошкодження, зрілістю клітин і концентрацією вільного Ca^{2+} . Некроз є переважаючим механізмом гострого періоду тривалої оклюзії артерій. У разі більш м'якого експериментального впливу на тканину, загибель клітин може піти по шляху апоптозу [198].

Згідно з останніми дослідженнями, апоптозуючі м'язи можуть вивільняти як мітогени (основний фактор росту фібробластів), так і прозапальні цитокіни (моноцитарний хемотаксичний білок MCP-1), які перешкоджають зворотному розвитку гіперплазії інтими судин. Запальні цитокіни також залучають моноцити і макрофаги в область судинної стінки. Проте фагоцитоз апоптотичних клітин в деяких випадках є не закінченим [199]. Зокрема, йому перешкоджає присутність в циркуляції модифікованих ліпопротеїдів низької щільності. В

процесі виконання фагоцитарної функції з поверхні макрофагів вивільняються солюбілізовані (розчинні) ліганди «смерті», такі як Fas-ліганди, які в свою чергу запускають апоптоз сусідніх з ними моноцитів, макрофагів і нейтрофілів, що зменшує число «професійних» фагоцитів і ще більше знижує ефективність фагоцитозу апоптичних клітин. Описаний процес в кінцевому підсумку сприяє прогресії апоптозу в стінці гладком'язових клітин [200].

Результати досліджень, проведених як *in vitro* так і *in vivo*, показали важливу роль білків сімейства bcl-2 в регуляції апоптозу гладком'язових клітини. У нормі клітини гладеньких м'язів мають невисокий рівень експресії Bcl-2. *In vivo*, в м'язах щурів рівень Bcl-2 мінімальний, але при пошкодженні стінки різко підвищується рівень Bcl-X. Також доведено збільшення експресії проапоптотичного білка Вах на кордоні інтими і медії у SHR-щурів у порівнянні з нормотензивними тваринами і зниження рівня імунореактивності до Bcl-2, що говорить про збільшення індексу можливої програмованої загибелі клітин [201]. Іншими авторами навпаки показано збільшення експресії антиапоптотичного білка Bcl-2 в клітинах гладеньких м'язів дрібних інтраміокардіальних артерій у SHR-щурів у порівнянні з нормотензивними особинами. Про зниження рівня апоптозу судин SHR-щурів свідчать і результати досліджень J. Dickhout і R. Lee. Схожі дані були отримані і у кроликів: було виявлено уповільнення процесів апоптозу в клітинах гладеньких м'язів судин при зниженні імунореактивності кВах, на підтвердження проапоптотичної ролі цього білка [202]. Аналогічні дані отримані і на біопсійному матеріалі у хворих з атеросклеротичним ураженням судин. Активність процесів апоптозу в судинах щурів породи SHR і нормотензивних тварин, а також у хворих ГХ і нормотензивних пацієнтів очевидно є гетерогенною. Вона залежить від експресії про- і антиапоптотичних молекул під впливом цитокінів, продуктів міжклітинної взаємодії, контактів зі сполучною тканиною і, можливо, генетичними особливостями [203].

Ініціація процесів апоптозу тісно пов'язана з розвитком міжклітинного фіброзу, збільшує жорсткість судинної стінки і знижує її податливість, що в

кінцевому підсумку призводить до системного підвищення АТ. Отже не викликає сумнівів важлива роль процесів апоптозу при ГХ [204]. Проте питання, чи лежить активація апоптозу в основі виникнення захворювання або скоріше сприяє його прогресуванню і враженню органів-мішеней в даний час так і залишається остаточно не вирішеним. Одним з можливих шляхів вирішення цього питання є вивчення поліморфних маркерів генів, які беруть участь в регуляції процесів апоптозу у хворих ГХ [205].

Існують дані про те, що у хворих з генетично обумовленою гіпертензією відбувається посилення апоптозу з віком. Причому воно передує значним змінам АТ. У нещодавньому дослідженні Хасанова Н.Р. показано, що в осіб з обтяженим сімейним анамнезом по ГХ і хворих на ГХ більш високий систолічний АТ і діастолічний АТ асоційований з носійством генотипу Т3 в гені апоптоз-індукуючого фактора АІФ [202]. Поліморфні маркери гена каспаз 9 CASP9 у хворих ГХ асоційовані з різними діапазонами (квартилями) швидкості Na^+/Li^+ -антитранспорту в мембрані еритроцита. Також поліморфізм GA в гені CASP9, за даними багатофакторного аналізу, є одним з основних факторів, що формує прогноз антигіпертензивної терапії [206].

При пошкодженні тканин серцево-судинної і легеневої систем значно підвищується концентрація білків теплового шоку-70 (HSP70), фібриногену, фібронектину, які є ендогенними лігандами для Toll-подібних рецепторів-4 (TLR4) – ключових рецепторів вродженого імунітету, активація яких супроводжується експресією генів цитокінів та інших сигнальних пептидів. Одним з основних ефекторних цитокінів активації TLR4 є фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП-альфа), ефекторні рецептори якого (ФНП-рецептор 1-го типу, Fas-рецептор) беруть участь, в тому числі, і в регуляції апоптозу [207]. Осередок гострого ішемічного пошкодження тканини стає джерелом матриксних металопротеїназ, а також різних білків і молекул, які ініціюють аутоімунну відповідь, що супроводжується продукцією імуноглобулінів з аномальною температурною розчинністю, здатних утворювати імунні комплекси з кроволіастивами [208].

Слід особливо відзначити, що до теперішнього часу не визначено зв'язок між вмістом маркерів ендотеліальної дисфункції і апоптозу в периферичній крові і ступенем тяжкості стану пацієнтів, які страждають на ГХ, ускладнену ХОЗЛ. До сих пір не встановлено, що є визначальним фактором прогресування ендотеліальної дисфункції та обумовленим нею ускладненням [209]. Важливою подією в розвитку апоптозу є порушення фізико-хімічних властивостей мембран клітин. Апоптоз ендотеліоцитів судин або клітин периферичної крові може призводити до значної зміни в'язкості крові, утворення тромбів і прогресування локального запалення в судинній стінці, що також може супроводжуватися атерогенезом [210, 211].

Дослідження Chun-Hsiang Lin зі співавторами вказує на те, що непротеолітичні аероалергени rDP2 знижують життєздатність бронхіальних епітеліальних клітин людини BEAS-2B за допомогою індукції апоптозу. Автори також припускають, що rDP2 не тільки викликають імунну відповідь, а й безпосередньо викликають ушкодження епітелію дихальних шляхів. Результати показують, що високий рівень rDP2 спричиняє підвищений рівень внутрішньоклітинних активних форм кисню, що може сприяти збільшенню співвідношення Bax / Bcl-2 і вивільненню цитохрому С BEAS-2B клітинами. Ці результати надають докази того, що rDP2 може вносити свій вклад в гіперреактивність дихальних шляхів за допомогою підвищення внутрішньоклітинного рівня активних форм кисню і, як наслідок, патогенна і проапоптотична сигналізація в епітеліальних клітинах [212]. Клітинний апоптоз опосередковується тонким балансом про- і антиапоптотичних білків в клітинах. Зокрема, мітохондріальний шлях апоптозу регулюється ранньою транслокацією антиапоптотичних (Bcl-2 і Bcl-XL) і проапоптотичних (Bax і Bax) членів сімейства Bcl-2 білків в середину або назовні з мітохондрій [213], які модулюють вивільнення проапоптотичних компонентів, таких, як цитохром С, які активують апоптосоми, ефекторні каспази і ДНКазу, що призводить до фрагментації ДНК і розщеплення полі(АДФ-рибоза)-полімераз (PARP). Крім того, наявність розщепленої PARP (p85) повідомляється в якості важливого

маркера на ранній стадії апоптозу в бронхіальному епітелії [214]. Отримані дослідниками результати показують, що гDP2 зменшує експресію Bcl-2, але збільшує Bax і Bak рівень в клітинах BEAS-2B, а також збільшує наявність p85 PARP, вказуючи, що гDP2 викликають внутрішній апоптоз бронхіальних епітеліальних клітин людини, провокуючи дисбаланс проапоптотичних і антиапоптотичних факторів.

Зменшення об'єму легеневої тканини при ХОЗЛ може бути пов'язано із прогресуючою втратою ендотелію капілярів і епітеліальних клітин шляхом запрограмованої загибелі клітин – апоптозу [215]. Єдиний відомий фактор виживання ендотеліальних клітин VEGF (vascular endothelial growth factor) характеризується як фактор, котрий збільшує проникність ендотелію і індукує ріст ендотеліальних клітин. Це важливо не тільки для нормального розвитку кровоносних судин у ембріона, але він також необхідний для виживання ендотеліальних клітин. Ізольований VEGF призводить до ендотеліального апоптозу клітин *in vitro* та *in vivo*. VEGF зв'язується з двома тирозинкіназними рецепторами, що присутні на ендотеліальних клітинах: VEGF рецептор 1 (VEGFR-1; FLT-1) і VEGFR-2 (KDR / Flk-1). Незважаючи на те, VEGF в легенях має досить щільну локалізацію, його нормальна біологічна активність в легенях не дуже добре зрозуміла. Можливо, що передача сигналів VEGF може знадобитися для підтримки у дорослих осіб нормальної альвеолярної структури легенів. Нещодавно вчені повідомили про збільшення септальної загибелі клітин у легенях людини з ХОЗЛ, що було пов'язано зі зменшенням експресії у легенях VEGF і VEGFR-2 (KDR / Flk-1) [216].

Апоптоз при комбінуванні ГХ та ХОЗЛ може бути запущений внутрішніми або зовнішніми пусковими механізмами. Досить добре є вивченим такий внутрішньо опосередкований шлях апоптозу в клітинах хребетних, як мітохондрія-залежний апоптоз. Цей шлях жорстко регулюється членами Bcl-2 родини, що функціонують або як промотор (наприклад, Bax), або в якості інгібітора (такі як Bcl-2) [217]. Аберрантна експресія білків сімейства Bcl-2 погіршує нормальну програму апоптозу, в тому числі і при коморбідності ГХ і

ХОЗЛ. Більш високі коефіцієнти Bcl-2-к-Bax в зв'язку з посиленням активності Bcl-2 і / або придушення експресії Bax зазвичай зустрічаються при VSMC (vascular smooth muscle cell) гіпертензії. Таким чином, апоптоз можна індукувати шляхом зменшення антиапоптозного співвідношення Bcl-2 / Bax в VSMC-моделі SHR-щурів (спонтанно гіпертензивних щурів) [218].

Ангіотензин II є добре відомим регулятором VSMC гіпертрофії. Ангіотензин II може діяти як біфункціональний модулятор VSMC апоптозу за допомогою антиапоптичного типу рецептора ангіотензин 1 (AT1R) або проапоптотичного типу рецептора ангіотензин 2 (AT2R) [219]. Попередні дослідження показали, що ангіотензин II може індукувати апоптоз через AT2R трансфіковані VSMC і захистити нативні VSMC від апоптозу через AT1R. Під час судинного ремоделювання VSMC часто проявляють зайву проліферативну і гіпертрофічну діяльність за рахунок збільшення фосфорилування позаклітинної сигнальної регуляторної кінази 1/2 [220]. Зміна судинного ремоделювання за допомогою індукції апоптозу VSMC може бути одним з механізмів лікування гіпертензії при ХОЗЛ.

Окрім ангіотензину II існує безліч інших механізмів, що беруть участь в балансі апоптотичних процесів та проліферації VSMC, такі як білковий ядерний фактор NFE2, пов'язаний з фактором 2 (Nrf2) (Nrf2 зберігається в цитоплазмі за допомогою Kelch-ECH-асоційованого білка 1 (Keap1)); фосфатаза з подвійною субстратною специфічністю, продукт гена PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10); протеїнкінази B (Akt pathway apoptosis) і Ras-гомолог сімейства генів, член A (RhoA) / Rho-асоційований протеїнкіназний (ROCK) механізм [221].

Таким чином, активація клітин в період загострення і ремісії ХОЗЛ у поєднанні з ГХ підвищує готовність клітин до апоптозу через Fas-опосередкований механізм. Можна припустити, що чутливість клітин до Fas-індукованого апоптозу визначається не тільки рівнем експресії Fas-антигену, але і його функціональним станом, балансом цитокінів та внутрішньоклітинних регуляторів апоптозу [222, 223]. Крім того, ймовірно апоптоз клітин при ХОЗЛ

здійснюється також за допомогою інших рецепторів апоптозу (TNF) і рецепторнезалежним шляхом. Проте на сьогоднішній день у літературних джерелах практично відсутні дані про роль ініціаторної каспази 9 та ефectorної каспази 3 у апоптозі нейтрофілів у пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ГХ. Адже саме каспаза 3 специфічно активує ендонуклеазу CAD. У проліферуючих клітинах ця ендонуклеаза пов'язана з її інгібітором – ICAD (Inhibitor of Caspase Activated DNase). У апоптотичних клітинах активна каспаза 3 розрізає інгібітор ферменту, що вивільняє ендонуклеазу CAD. Активність ферменту призводить до деградації хромосомальної ДНК, викликаючи конденсацію хроматину. Активація ендонуклеаз не єдина функція каспаз 3. Ферментативна активність каспаз призводить до реорганізації цитоскелету і перетворення клітини в апоптотичні тільця [224, 225].

В опублікованих останнім часом статтях описані поточні уявлення про відношення ST2 до запальних захворювань [226]. ST2 є членом сімейства рецепторів інтерлейкіну-1, що має трансмембранну і розчинну (sST2 або розчинний ST2) ізоформи. Концентрації розчинної ST2 людини в циркуляторном руслі підвищені у хворих, які страждають різними порушеннями, пов'язаними з аномальною відповіддю Т-хелперних клітин типу 2 (Th2), включаючи системний червоний вовчак та астму, а також запальні процеси, які в основному не залежать від відповіді Th2, такі як септичний шок і травма. Більш того, сигналізація системи інтерлейкін-33 / ST2L є ключовим механізмом захисту серця в разі механічного перевантаження. Підвищення розчинної форми ST2 у людини служить також маркером поганого прогнозу у хворих із серцевою недостатністю і хворих на інфаркт міокарда [227]. Підвищені рівні розчинного ST2 людини є також прогностичним фактором смерті індивідуума протягом одного року. Отже, розчинний ST2 людини залучений в певні запальні захворювання і в паракринну систему захисту серця і легень, а також є маркером, який визначає прогноз у хворих на серцеву та легеневу недостатність і пророкує смерть пацієнта протягом року.

ST2 (стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2, так само відомий як IL1RL1) – член сімейства рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1). Білок ST2 має 2 ізоформи, безпосередньо залучені в розвиток серцево-судинної патології: розчинна форма (sST2) і мембран-пов'язана форма рецептора (ST2L). Лігандом ST2 є цитокіни – інтерлейкін-33 (IL-33).

Відповідь здорової серцевої тканини на пошкодження або механічний стрес включає продукцію та зв'язування IL-33 із ST2L, запускаючи кардіозахисний сигнальний каскад запобігання фіброзу, ремоделювання серця та серцевої недостатності (СН) sST2 блокує кардіопротективний ефект IL-33.

IL-33 є лігандом для ST2, представника суперсімейства Toll-подібних / інтерлейкін-1 рецепторів, який асоціюється з акцесорним білком IL-1RACP [228]. Після активації ST2 / IL-1RACP інтерлейкіном-33, сигнальний каскад стимулюється молекулами, що знаходяться на більш низькому рівні, такими, як MyD88 (міелоїдний фактор диференціації 88) і TRAF6 (зв'язує фактор 6 рецептора фактору некрозу пухлин), що призводить, серед іншого, до активації NFκB (ядерного фактору-κB). Сигнальна система IL-33 залучена в патогенез різних захворювань і патологій.

Підвищена концентрація циркулюючого в крові ST2 вказує на високий ризик розвитку несприятливих наслідків, госпіталізації і навіть смерті не тільки для пацієнтів із СН, але також і для хворих іншими формами серцево-судинних захворювань і в популяції в цілому. Середня нормальна концентрація ST2 – 18 нг/мл, концентрація вище 35 нг/мл свідчить про існування підвищеного ризику. Визначення ST2 у пацієнтів із СН може скоротити ризик їх повторної госпіталізації та раптової смерті. Для пацієнтів зі значенням ST2 \geq 35 нг/мл призначається спеціальне лікування, що включає в себе моніторинг пацієнта з призначенням додаткових обстежень і діагностичних процедур, медичних препаратів.

У ряді досліджень використовується спосіб, в якому додатково визначають кількість рецептора 4 інтерлейкіну-1 (ST2), згідно з яким ХОЗЛ діагностується, коли кількість ST2 є збільшеним порівняно з кількістю ST2 у

здорових людей, або згідно з яким ризик розвитку ХОЗЛ діагностується, коли кількість ST2 є зменшеною порівняно з кількістю ST2 у здорових людей. Кількість рецептора 4 інтерлейкіну-1 (ST2) в зразках крові здорової людини знаходиться в межах переважно від 50 до 150 пг / мл, переважно від 60 до 140 пг / мл, більш переважно від 70 до 130 пг / мл.

В. Ку зі співавт. [229] протягом тривалого часу спостерігали амбулаторних хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Робота цих авторів стала найбільшим дослідженням, в якому вивчалася передбачувальна значимість рівня ST2 при стабільному перебігу ХСН. В даному дослідженні показана висока діагностична значимість ST2 при ХСН, а також те, що комбіноване вимірювання концентрацій ST2 і NT-proBNP (мозковий натрійуретичний пептид) виявилось більш інформативним (на 14,9%) для визначення ризику, ніж ізольоване визначення зазначених маркерів. Ці дані підтверджує дослідження В.Д. Логі зі співавт., метою якого було визначення взаємозв'язку між рівнем ST2 і структурно-функціональним станом міокарда [230]. У цій роботі було підтверджено, що поєднання підвищених концентрацій ST2 і BNP мало велику прогностичну значимість порівняно з відповідним показником у разі збільшення активності лише одного маркера. Так, у пацієнтів, що мали одночасне збільшення концентрації ST2 і BNP, ризик смерті протягом року (11%) був відповідно в 2,6 і в 5,5 рази вище, ніж в осіб із підвищенням активності тільки одного з цих маркерів (5%) або з нормальними значеннями зазначених пептидів (2%).

У наступному дослідженні автори вивчили механізми, що лежать в основі риновірус(RV)-індукованого персистуючого запалення і прогресування емфіземи у мишей з фенотипом ХОЗЛ. Отримані результати показують, що через 14 днів після зараження RV, на додаток до стійкого збільшення експресії CCL3, CXCL-10 і IFN- γ , як спостерігалось раніше, рівні IL-33, ліганда для ST2-рецепторів і матриксних металопротеїназ (MMP) 12 також підвищені у мишей з фенотипом ХОЗЛ, але не у нормальних мишей. Крім того, MMP12 в першу чергу експресується в макрофагах CD11b⁺ / CD11c⁺. Нейтралізація ST2

знижувала експресію CXCL-10 і IFN- γ і послаблювала накопичення CD11b⁺ / CD11c⁺ макрофагів, нейтрофілів і CD8⁺ Т-клітин у мишей з ХОЗЛ. Нейтралізація IFN- γ або ST2 послаблювала експресію MMP12 і запобігала прогресуванню емфіземи у цих мишей. Ці результати показують, що RV може стимулювати експресію CXCL-10 і IFN- γ за допомогою активації ST2 / ІЛ-33 сигнальної осі, яка, в свою чергу, сприяє накопиченню CD11b⁺ / CD11c⁺ макрофагів і CD8⁺Т-клітин. Крім того, індукований RV IFN- γ стимулює експресію MMP12, особливо в макрофагах CD11b⁺ / CD11c⁺, які можуть руйнувати альвеолярні стінки, тим самим призводячи до прогресування емфіземи у цих мишей [231].

Такі біомаркери, як розчинна форма ST2 (sST2), галектин-3 і фактор росту і диференціації-15 (GDF-15) забезпечують отримання прогностичної інформації у пацієнтів із серцевою недостатністю. Автори наступного дослідження відібрали 15 пацієнтів в кожній з наступних клінічних категорій: СН без супутньої патології, пневмонія без супутньої патології, ХОЗЛ без супутньої патології, СН і супутня пневмонія, захворювання нирок без супутньої патології, сепсис [232]. У якості контрольної групи використовували 22 здорові людини. У кожного з 112 учасників дослідження вимірювали концентрації sST2 в плазмі (аналіз Presage), галектину-3 (аналіз Ебботт) і GDF-15 (аналіз Роша).

Порівняно з контролем середня концентрація sST2 була підвищена в 2,5 рази при СН, в 3,5 рази при пневмонії, в 5,0 разів при ХОЗЛ, в 5,8 разів при СН та пневмонії, в 70 разів при сепсисі ($p < 0,001$ для всіх). sST2 не суттєво був збільшений при захворюванні нирок. Оскільки підвищені концентрації sST2, галектину-3 і GDF-15 в плазмі не є специфічними для окремої групи захворювань, автори роблять висновок, що дані біомаркери не придатні для диференційно-діагностичних цілей. Новим в даному дослідженні є те, що показники sST2, галектин-3 і GDF-15 у якості маркерів запальних захворювань є досить високочутливими, але не достатньо специфічними, що і повинно стимулювати подальші дослідження в цьому напрямку [230].

Таким чином, перспективним біомаркером при захворюваннях серцево-судинної системи є стимулюючий фактор росту (ST2). Цей білок є членом сімейства рецепторів інтерлейкіну-1, який існує в трансмембранній формі на кардіоміоцитах і в розчинній формі (sST2) в сироватці крові. Збільшення концентрації sST2 досить тісно асоційоване з тяжкістю серцево-судинної патології, підвищенням ризику летального результату, а також ризиком раптової смерті пацієнтів, незалежно від об'єму фракції викиду. Однак ступінь підвищення його концентрації в крові сильно варіює, що ускладнює застосування даного маркера. Перспективним питанням для подальших досліджень є вивчення рівнів білка ST2 у пацієнтів при наявності ХОЗЛ у поєднанні із ГХ, адже такі дослідження поодинокі в існуючих літературних джерелах, проте даний біомаркер можна використовувати для оцінки ступеня тяжкості пацієнтів та подальшої розробки стратегії лікування з метою покращення якості життя, прогнозу перебігу коморбідної патології та зменшення частоти загострень нозологій.

1.4 Можливості фармакологічної корекції порушень тіол-дисульфідного балансу та апоптотичних процесів при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби

Підходи до лікування пацієнтів із ХОЗЛ при наявності АГ мають певні відмінності та включають [233, 234]: корекцію факторів, спільних для ХОЗЛ і АГ (куріння, надлишкова маса тіла, низька фізична активність), що сприяє зниженню АТ і сповільнює прогресування ХОЗЛ; своєчасне лікування проявів загострення ХОЗЛ; адекватне базисне лікування ХОЗЛ; стратифікацію факторів ризику АГ; вибір гіпотензивного препарату із урахуванням клінічної ситуації; моніторинг за ефективністю і переносимістю призначеного гіпотензивного препарату; корекцію гіпотензивної терапії у випадку її неефективності; комбінацію гіпотензивних препаратів з доведеною ефективністю у хворих на ХОЗЛ.

В результаті праць цілої плеяди зарубіжних і вітчизняних вчених в даний час розробляються і апробуються нові класи протизапальних лікарських препаратів, здатних зменшувати вираженість загострення ХОЗЛ. Серед них: інгібітори фосфодіестерази-4 (іФДЕ-4), інгібітори матриксної металопротеази-9 (іММП-9), антагоністи хемокінів і цитокінів, інгібітори ядерного фактора каппа-В (іNFκB), інгібітори фактора некрозу пухлини-α (іФНО) і багато інших [235-238].

У плацебо-контрольованому дослідженні BRONCUS додатково до оцінки впливу N-ацетилцистеїну (препарату флуїмуцил) в стандартній дозі 600 мг / добу на частоту загострень ХОЗЛ і динаміку легеневої функції проводилась оцінка впливу терапії на ЯЖ хворих за допомогою опитувальників Госпіталю святого Георгія (SGRQ) і Euroqol-5D [239]. У перший рік терапії N-ацетилцистеїном спостерігалось статистично значуще поліпшення ЯЖ, проте потім відбувалося поступове погіршення даного показника, що, ймовірно, відображає природний перебіг захворювання. У дослідженні BRONCUS показано найбільш виражений позитивний вплив антиоксидантної терапії на ЯЖ в підгрупі пацієнтів, які не приймали інгаляційні глюкокортикостероїди, що схоже з результатами аналізу частоти загострень в даній категорії хворих [240-244]. Пряма антиоксидантна активність обумовлена здатністю вільних тіолових груп N-ацетилцистеїну взаємодіяти з активними формами кисню. Кінцевим продуктом реакції стає дисульфід N-ацетилцистеїну. Непряма антиоксидантна активність N-ацетилцистеїну пов'язана з тим, що він грає роль попередника глутатіону. Глутатіон – трипептид, що складається з глутамінової кислоти, цистеїну і гліцину. Він є ключовим фактором захисту від ендогенних і екзогенних токсичних речовин (в числі яких оксиди азоту, сірки та інші компоненти тютюнового диму), що нейтралізують ці агенти за рахунок сульфгідрильної групи цистеїну [245, 246].

Характер і вираженість змін в системі глутатіону при поєднаній патології серцево-судинної і легеневої систем у хворих старших вікових груп відображають захисну реакцію на індукований окислювальний стрес: зростає

активність основних антиоксидантних ферментів – глутатіонпероксидази і глутатіонтрансферази; збільшується концентрація відновленого глутатіону в плазмі синхронно з підвищенням активності глутатіонредуктази [247-250].

Зацікавленість фармакологів, патофізіологів і клініцистів викликають похідні тіольних антиоксидантів: N-ацетилцистеїн (N-АЦЦ), тіотріазолін (3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат-морфолін), метіонін. N-АЦЦ є «пасткою» ONOO- і NO, а також знижує експресію генів, що відповідають за синтез NOs. Тіотріазолін гальмує продукцію АФК і активує антиоксидантну систему організму. У 2003 р. в Україні отримано комбінований препарат тіоцетам, що позитивно діє при вторинній нейропротекції у відновлювальний період [251-253].

Уточнення деяких патогенетичних механізмів може служити підґрунтям для удосконалення фармакотерапії цієї коморбідної патології шляхом додавання до традиційної терапії ХОЗЛ та ГХ L-аргініну. L-аргінін (α -аміно- β -гуанідиновалеріанова кислота) – умовно незамінна амінокислота, що є активним і різнобічним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Так, L-аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах [254]. Він активує гуанілатциклазу й підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, отже, запобігаючи утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, що є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких м'язів судинної стінки. Також L-аргінін пригнічує синтез асиметричного диметил-аргініну – потужного ендогенного стимулятора оксидантного стресу [255]. Препарат має виражені вазодилатуючі, антигіпоксичні та антиоксидантні властивості, нормалізує структуру та метаболізм міокарда при гіпоксії, що дуже важливо в умовах бронхо-обструктивного синдрому. Зазначені властивості препарату свідчать про те, що призначення його в клінічній практиці терапії ХОЗЛ у поєднанні з ГХ може бути досить раціональним і патогенетично

обґрунтованим. Тим часом у вітчизняній і зарубіжній літературі існують лише поодинокі наукові роботи, що підсумовують накопичені знання про характер змін вегетативного статусу, системної гемодинаміки, показників апоптозу при ХОЗЛ на фоні ГХ при терапії донатором NO з метою корекції різних патогенетичних чинників коморбідної патології, що обґрунтовує перспективність цього напрямку наукових досліджень [256-259].

L-аргінін перешкоджає окисленню тетрагідробіоптерину (BH4) – основного кофактора eNOS; гальмує окислення ліпопротеїнів низької щільності, які, в свою чергу, знижують рівень NO; розриває комплекс eNOS з кавеоліном, що пригнічує активність ферменту; перешкоджає гальмуванню експресії eNOS і зниженню рівня NO, що викликаються ендогенними інгібіторами eNOS (ADMA і L-NMMA), а також підвищену активність аргінази при атеросклерозі. Плейотропні функції L-аргініну поділяють на імунологічні та гормональні [260]. Ефект L-аргініну полягає в підвищенні активності T-клітин, N-кілерів і зниженні активності NADPH-оксидази, зменшенні кількості ADMA, мілопероксидази, гомоцистеїну та ендотеліну-1. Гормональна активність препарату обумовлена збільшенням виділення інсуліну, в результаті чого підвищується активність PI-і Akt-кіназ і eNOS гормону росту, який також підвищує активність eNOS і PI-й Akt-кіназ через IRS-1 і сприяє зменшенню кількості вільних радикалів поряд з підвищенням активності антиоксидантної системи, стимулює утворення пролактину, глюкагону, адреналіну і норадреналіну [261].

При цьому не всі гемодинамічні ефекти L-аргініну залежать від синтезу NO. Так, встановлено, що L-аргінін стимулює фібріноліз, перешкоджаючи утворенню тромбоксану B2 і комплексів тромбоцити-фібрин, збільшуючи при цьому синтез плазміну і деградацію фібрину. У високих концентраціях L-аргінін знижує в'язкість крові [262].

Результати спостережень свідчать про поліпшення процесів загоєння ран при застосуванні L-аргініну. У комбінації з іншими вазодилатуючими засобами і антиоксидантами L-аргінін ефективний при захворюваннях периферичних

судин, в тому числі з розвитком ішемії і діабетичних виразок, що може бути пов'язано з його судинорозширюючим ефектом і здатністю до перетворення в пролін – необхідний компонент колагену і позаклітинного матриксу. L-аргінін бере безпосередню участь в регуляції метаболізму глюкози і ліпідів [263].

У поєднанні з модифікацією способу життя прийом L-аргініну підвищує толерантність до глюкози. Впливаючи на деполаризацію мембрани β -клітин, L-аргінін симулює секрецію інсуліну. Цей ефект також опосередковується NO, який діє як фізіологічний модулятор секреції гормону острівцями Лангерганса. Крім того, L-аргінін підвищує чутливість β -клітин до глюкози, що є однією з основних цілей лікування цукрового діабету [264].

Широкий спектр позитивних ефектів L-аргініну включає підтримку внутрішньоклітинних захисних механізмів і енергетичного стану β -клітини, необхідних для її структурної і функціональної цілісності. Так, прийом L-аргініну покращує стан глутатіонзалежної системи антиоксидантного захисту. Повідомляється про істотну нормалізацію загального антиоксидантного статусу у хворих, які отримували L-аргінін. Експериментальні дані також свідчать про збільшення на тлі прийому L-аргініну вмісту в підшлунковій залозі поліамінів, які відіграють важливу роль в біосинтезі інсуліну і відновленні популяції β -клітин. Поряд з цим відзначається здатність L-аргініну послаблювати негативні ефекти головного глікуючого реагенту метилгліоксалу, вміст якого значно підвищений [265-270].

Отже, з практичної точки зору, можливість впливу на антиапоптотичну роль відновленого глутатіону за допомогою екзогенних донаторів L-аргініну представляє великий інтерес для розробки нових підходів для таргетної терапії цієї коморбідності, робить їх перспективною інноваційною «мішенню» фармакологічної стратегії при ГХ на тлі ХОЗЛ-індукованої гіпоксії. Отже, актуальність і доцільність проблеми, що розглядається, на сучасному клінічному етапі є безсумнівною.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Результати дослідження базуються на даних комплексного обстеження та динамічного спостереження за 121 хворим обох статей у віці від 30 років до 67 років, які були обстежені в період 2016-2018 рр. та перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР. Перед початком дослідження отримано дозвіл комісії з питань біоетики Запорізького державного медичного університету МОЗ України (витяг з протоколу № 23 від 02.03.2016). Усі особи надали письмову інформовану згоду на участь у проведенні дослідження.

Для вивчення особливостей перебігу ХОЗЛ поєднаної з ГХ були відібрані патологічні стани, що зустрічалися найчастіше: ХОЗЛ II-III стадії (легкий і середньотяжкий перебіг) і ГХ II стадії різного кардіоваскулярного ризику.

Хворі були розподілені на 3 групи, співставні за віком та статтю: основна група включала 40 хворих на ХОЗЛ II-III стадії (середньотяжкий перебіг) в поєднанні з ГХ II стадії різного кардіоваскулярного ризику (середній вік $50,81 \pm 0,99$ роки); 1-а група порівняння включала 48 пацієнтів із ХОЗЛ II-III стадії (середній вік $50,7 \pm 1,53$ роки); 2-а група порівняння складалася з 33 хворих на ГХ II стадії різного кардіоваскулярного ризику (середній вік $51,68 \pm 1,22$ роки). Для визначення референтних значень показників, що вивчаються, обстежено 20 практично здорових осіб в якості контрольної групи.

Критерії включення в дослідження: інформована згода пацієнта на участь в дослідженні; наявність ГХ II стадії; наявність ХОЗЛ II-III стадії.

Критерії виключення з дослідження: гостра і хронічна дихальна недостатність, що вимагає інвазивної вентиляції легенів; загострення патології

верхніх дихальних шляхів, пневмонія, туберкульоз легенів, бронхіальна астма; наявність ГХ III стадії (в т.ч. перенесений інфаркт міокарда, інсульт); порушення серцевого ритму (в т.ч. фібриляція і тріпотіння передсердь, шлуночкові екстрасистолії вище II класу за Lown-Wolf), пароксизмальні форми надшлуночкових і шлуночкових тахікардій, синдроми WPW і CLC); некоронарогенні захворювання серця; вроджені або набуті вади серця; ХСН вище III функціонального класу (NYHA), атеросклероз судин нижніх кінцівок, варикозна хвороба, тромбофлебіт, вроджені аномалії судин, дефекти опорно-рухового апарату; захворювання крові; цукровий діабет; злоякісні новоутворення будь-якої етіології; захворювання нирок будь-якої етіології; наявність цереброваскулярних захворювань (інсульти, транзиторні ішемічні атаки); хронічний гепатит і цироз печінки; системні захворювання сполучної тканини; оперативні втручання в анамнезі, пов'язані з відновленням коронарного кровотоку (аорто-коронарне шунтування, стентування, балонна ангіопластика та ін.), а також імплантація штучного водія ритму; гострі інфекційні захворювання; відмова від участі в дослідженні.

Діагностику ХОЗЛ, виділення її стадії та ступеня тяжкості проводили за критеріями міжнародної програми «Глобальна ініціатива із ХОЗЛ» (GOLD, 2015-2018 рр.). Верифікація діагнозу ГХ здійснювалась відповідно до рекомендацій Європейського товариства з вивчення гіпертензії (2013 р.) та Української асоціації кардіологів (2014 р.). Діагноз ГХ включав визначення стадії, ступеня і стратифікацію ризику кардіоваскулярних ускладнень.

Ключовими положеннями, що визначали постановку діагнозу ХОЗЛ були: клінічна картина (тривалий кашель, продукція мокроти, задишка, що підсилюється в міру прогресування захворювання; легеневе серце), патофізіологічні механізми (обструктивний тип порушення вентиляційної функції легень, мукоциліарна дисфункція, ураження паренхіми легень), наявність частково незворотньої бронхіальної обструкції за даними дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) (негативна проба з

бронходилататором) і факторів ризику в анамнезі (активне і пасивне тютюнопаління, тривалий вплив на дихальні шляхи поллютантів, спадкова схильність).

У визначенні переважання емфізематозного і бронхітичного типів ХОЗЛ допомагали дані аускультативної та рентгенологічної обстеження хворих. Так, у хворих із переважаючою емфіземою легень дихання було ослабленим везикулярним (емфізематозний фенотип ХОЗЛ, $n = 35$). Навпаки, у 53 хворих із вираженим бронхітичним типом головним аускультативним симптомом були сухі, переважно свистячі хрипи, що посилюються при форсованому видиху, імітації кашлю, в положенні лежачи на спині.

Під загостренням ХОЗЛ розуміли відносно тривале (не менше 24 годин) погіршення стану хворого, за своєю тяжкістю виходить за межі добової варіабельності симптомів, що характеризується гострим початком і потребує зміни схеми лікування.

Загальноклінічне дослідження з метою верифікації ГХ проводилося відповідно до сучасних стандартів та рекомендацій Українського товариства кардіологів (2016 р.). Виконували збір скарг пацієнта, анамнезу захворювання і життя, об'єктивне обстеження (в тому числі аускультативне вимірювання артеріального тиску на 2 руках, при вперше виявленому синдромі АГ пацієнтам у віці до 45 років АТ вимірювали і на ногах, оцінювали окружність талії) з подальшим аналізом. Також застосовувалися інструментальні (електрокардіографія в 12 стандартних відведеннях, ехокардіографія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, оглядова рентгенографія органів грудної порожнини, дослідження мозкового кровотоку та ін.) і лабораторні (розгорнутий аналіз крові, біохімічний аналіз крові з метою оцінки функціонального стану печінки і нирок, аналіз крові на вміст глюкози, електролітів (натрій, калій та ін.), ліпидограма, коагулограма, загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренко, Зимницьким (при зниженій питомій вазі сечі) методи дослідження, консультації окуліста (із обов'язковим

проведенням офтальмоскопії з дослідженням судин очного дна) і невролога. При необхідності пацієнти були оглянуті суміжними спеціалістами для виключення супутньої патології (найчастіше нефролог, ендокринолог, ревматолог).

Дизайн дослідження визначено як проспективне, одноцентрове, відкрите, в паралельних групах (рис. 2.1). Аналізували дані в наступні терміни:

- 1-й візит – обстеження хворих при надходженні до стаціонару;
- 2-й візит – обстеження хворих через 12 тижнів \pm 3 доби амбулаторного спостереження.



Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Всі хворі отримували медикаментозну терапію, передбачену діючими на момент збору матеріалу стандартами лікування ХОЗЛ і ГХ. Лікування ХОЗЛ включало холінолітики, β_2 -агоністи, кортикостероїди, а також комбіновані дозовані інгаляторні засоби і муколітики. Антибіотики (макроліди, фторхінолони) призначали під час інфекційного загострення при наявності клінічних ознак інтоксикації, гнійного харкотиння, гіпертермії. В якості антигіпертензивної терапії призначали наступні препарати: амлодипін (10 мг/добу) та/або еналаприл (10 мг/добу). При необхідності терапія доповнювалася парентеральним введенням антибіотиків (з урахуванням мікрофлори), лазолваном 2 мл 3 рази на день через небулайзер, кисневою терапією.

Для оцінки ефективності лікування хворі на ХОЗЛ з ГХ розподілені на дві підгрупи: хворі 1 підгрупи (n=25) на тлі базисного лікування додатково приймали L-аргінін аспаратат у вигляді 4,2% розчину внутрішньовенно по 100 мл 1 раз в добу протягом 10-12 днів з подальшим переходом на розчин для перорального застосування по 10 мл 5 разів на добу; хворі 2 підгрупи (n=15) отримували тільки базисну терапію ХОЗЛ та ГХ без застосування екзогенного L-аргініну. Тривалість лікування склала 12 тижнів ± 3 доби. Групи були співставні за клініко-демографічними показниками.

Збирали дані для аналізу кінцевих точок (погіршення стану, пов'язані з кардіоваскулярними або респіраторними порушеннями), госпіталізації з будь-якої причини, об'єктивні критерії загострення ХОЗЛ або клінічні ознаки гіпертензивного кризу.

При розподілі хворих за статтю та віком враховувалася класифікація вікової періодизації людини, прийнятої на симпозіумі з вікової фізіології та морфології (1965), оскільки використання поширеного поділу на вікові групи за десятиліттями не завжди відображає вікові особливості людини.

Віковий склад в обстежених групах хворих був представлений пацієнтами зрілого, найбільш працездатного віку. За статевою ознакою у всіх групах переважали чоловіки, що є характерною особливістю ХОЗЛ. У нашому

дослідженні пацієнтів молодше 30 років виявлено не було. Істотної різниці за віком хворих в аналізованих групах не встановлено. Так, в групі ХОЗЛ середній вік хворих склав – $50,81 \pm 0,99$ (48,85-52,78) роки, у групі ГХ – $50,70 \pm 1,53$ (47,70-53,69) роки, при коморбідності – $51,68 \pm 1,22$ (49,28-54,07) роки, відповідно.

Супутня патологія в стадії ремісії групі ХОЗЛ виявлена у 18 (37,5%) хворих. З них хронічний синусит і хронічний тонзиліт мали 12,5% хворих, патологію ШКТ (виразкову хворобу, хронічний гастрит, хронічний холецистит, панкреатит) 20,83% хворих, щорічна захворюваність на ГРВІ була у 37,5% хворих. При ГХ супутня патологія встановлена у 15 (45,45%) хворих, яка була переважно представлена патологією ШКТ – 30,3% (хронічний гастрит, хронічний панкреатит). У хворих із ХОЗЛ+ГХ супутня патологія була у 25 (62,5%) хворих і включала патологію верхніх дихальних шляхів (хронічний синусит, хронічний гайморит, хронічний тонзиліт) у 13 (32,5%) хворих, шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, хронічний панкреатит) у 10 (25,0%) хворих, щорічна захворюваність на ГРВІ відзначалася у 7 (17,5%) хворих. Таким чином, супутня патологія в стадії ремісії зустрічалася в основній групі частіше, ніж в інших групах порівняння.

В групі ХОЗЛ та ХОЗЛ+ГХ приблизно однаково (р.н.д.) часто було встановлено зв'язок загострень ХОЗЛ із простудними захворюваннями (у 29 (60,42%) і 23 (57,5%) пацієнтів відповідно), із впливом холоду (у 11 (22,92%) і 8 (20,0%) пацієнтів відповідно). В групі ХОЗЛ сезонність загострення ХОЗЛ (осінньо-весняний і зимовий періоди) простежувалася у 19 (39,58%) хворих, при ХОЗЛ+ГХ – у 23 (57,5%) хворих ($p > 0,05$).

Середня частота загострення протягом останнього року в групі ХОЗЛ склала $3,38 \pm 0,17$ vs $3,93 \pm 0,21$ при ХОЗЛ+ГХ ($p < 0,01$), також пацієнти ХОЗЛ+ГХ частіше, ніж хворі із ХОЗЛ госпіталізувалися з приводу загострення ($2,03 \pm 0,09$ та $0,79 \pm 0,03$; $p < 0,01$).

Частота виявлення деяких факторів ризику ХОЗЛ і ГХ в обстежених групах хворих наведена на рис. 2.2.

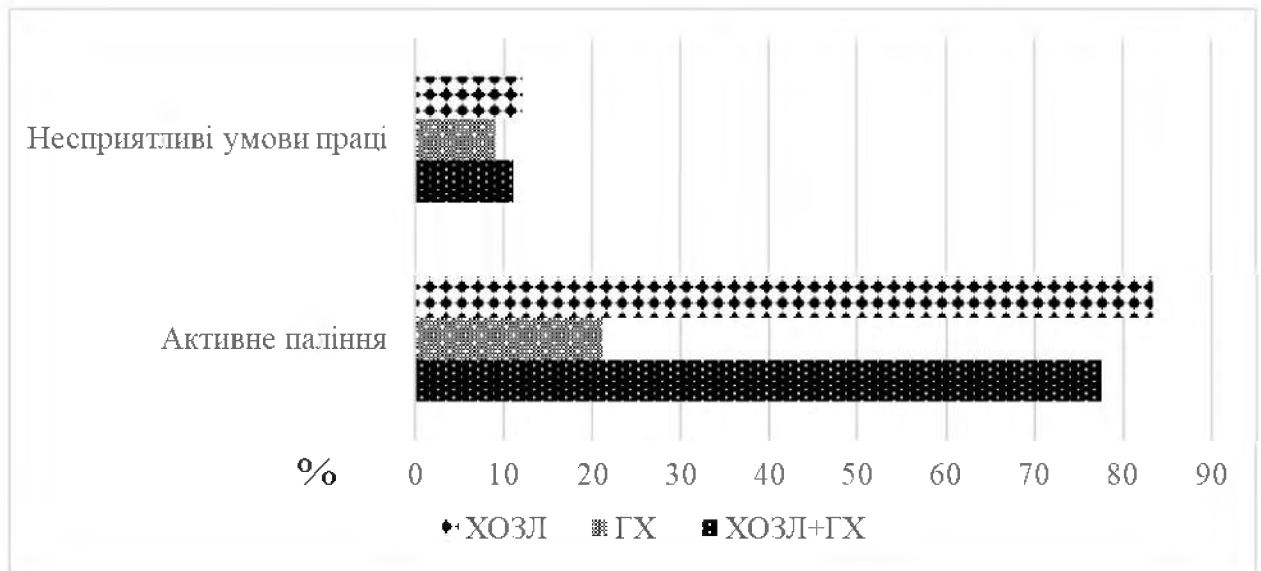


Рисунок 2.2 – Частота виявлення деяких факторів ризику ХОЗЛ і ГХ в обстежених групах хворих

Як видно з рис. 2, провідним факторами ризику ХОЗЛ і ХОЗЛ+ГХ у всіх групах було паління, що узгоджується з даними проведених епідеміологічних досліджень. Так, частота наявності несприятливих умов праці у хворих із ХОЗЛ складала 12%, у хворих на ГХ – 9%, а при наявності коморбідного стану ХОЗЛ та ГХ несприятливі умови праці становили 11% від загальної кількості обстежених осіб. В той же час відсоток хворих із ХОЗЛ та активним палінням в анамнезі становив 83,33%, а пацієнти із ГХ лише в 21,21% випадків мали тютюнову залежність. Поєднання ХОЗЛ та ГХ також частіше асоціювалося із активним палінням в анамнезі у більшості обстежених пацієнтів – 77,5%.

Порівняльний аналіз стажу, початкового віку паління і анамнезу паління в обстежених групах хворих наведено на рис. 2.3.

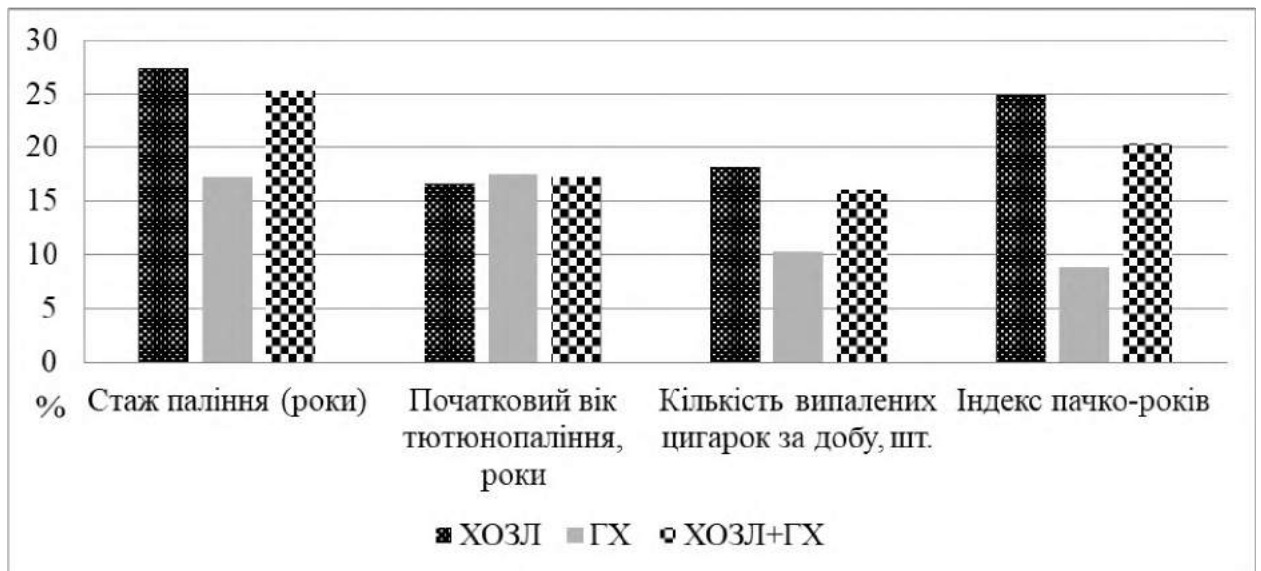


Рисунок 2.3 – Результати порівняльного аналізу стажу, початкового віку паління і анамнезу паління в обстежених групах хворих

Як свідчить аналіз отриманих даних, найбільший стаж паління мали пацієнти із ХОЗЛ – 27,4 роки, а пацієнти, що відносилися до групи поєднаної патології ХОЗЛ та ГХ також мали досить тривалий стаж паління – 25,2 роки, майже наближаючись до групи пацієнтів із ХОЗЛ. Значно меншу кількість років мали цю шкідливу звичку хворі із ГХ – 17,2 років.

Цікавим є той факт, що початковий вік тютюнопаління несуттєво відрізнявся у всіх трьох досліджуваних групах хворих – 16,7 років для групи ХОЗЛ, 17,5 років для ГХ, 17,3 роки для групи коморбідності ХОЗЛ та ГХ.

Найбільшу кількість випалених за добу цигарок мали хворі на ХОЗЛ – 18,2, друге місце займають пацієнти із ХОЗЛ та ГХ із 16,1 випаленими цигарками на добу, 10,3 цигарок в середньому палять протягом доби пацієнти із ГХ, що становить найменшу кількість серед усіх груп порівняння.

Наступний показник ІПР на рівні 24,93 мали хворі на ХОЗЛ, близько 20 років палили пацієнти із ХОЗЛ в поєднанні з ГХ, а пацієнти із монопатологією ГХ мали найменше значення індексу пачко-років – 8,85.

Бронхоскопічне дослідження було виконано у 5 хворих із ХОЗЛ (10,41%) і у 3 пацієнтів при ХОЗЛ+ГХ основної групи (7,5%). Запальні зміни слизової оболонки бронхів, в основному, у вигляді дифузного ендобронхіту,

відзначені у більшості пацієнтів обох груп. При цьому, у хворих ХОЗЛ+ГХ значно частіше діагностували дифузний ендобронхіт з інтенсивністю запалення II ступеню ($p < 0,05$), також спостерігалася тенденція до збільшення хворих з інтенсивністю запалення III ступеню та був достовірно вище індекс активності ендобронхіту, що свідчило про більш виражений запальний процес в бронхіальному дереві у пацієнтів із коморбідністю.

Як видно з рисунку 2.4 та 2.5, різні рентгенологічні симптоми ураження бронхів і легень мали більшість хворих групи ХОЗЛ та ХОЗЛ-ГХ.



Рисунок 2.4 – Рентгенологічні симптоми ураження бронхів і легень у осіб групи ХОЗЛ

Аналіз діаграми свідчить, що рентгенологічні симптоми ураження бронхів і легень у осіб групи ХОЗЛ були наступні: наявність пневмосклерозу 27,08%, емфізема (локальна або дифузна) 14,58%, симптоми ураження бронхів 43,75%, ознаки збільшення правого шлуночка 4,17%, ознаки збільшення лівого шлуночка 2,10%, ознаки посилення легеневого рисунка 14,58%. Отже, у

пацієнтів даної клінічної групи переважали рентгенологічні симптоми ураження бронхів та пневмосклерозу.

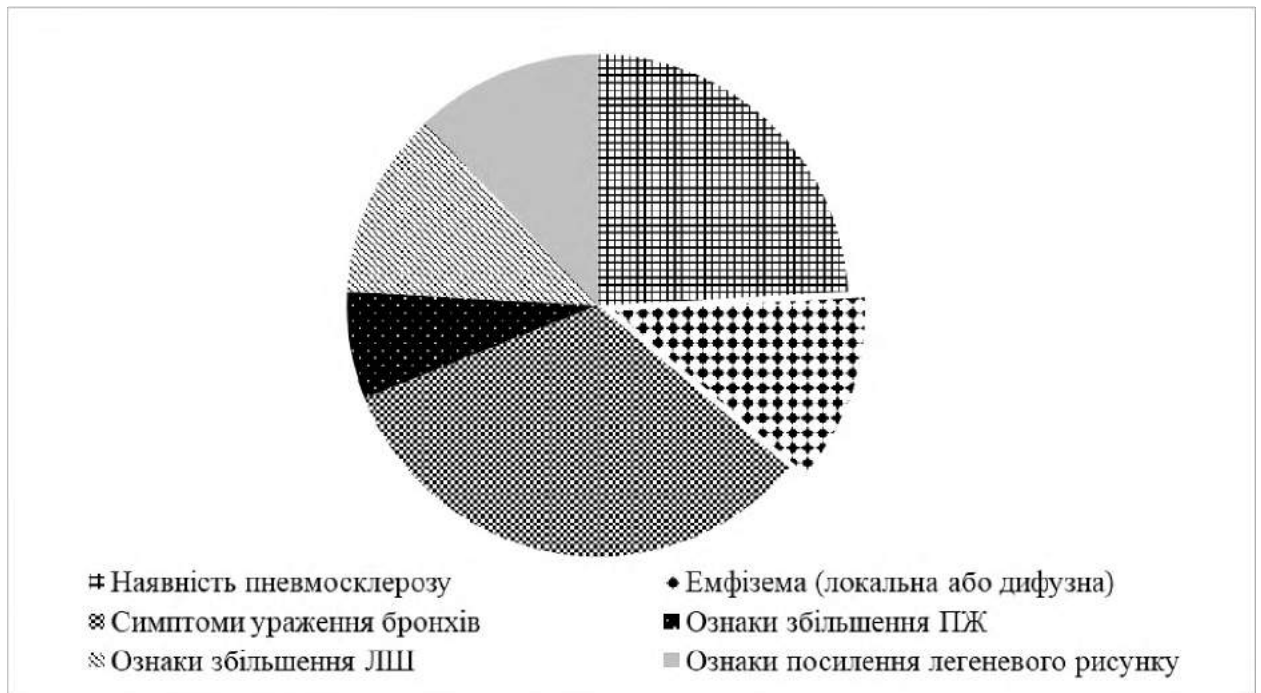


Рисунок 2.5 – Рентгенологічні симптоми ураження бронхів і легень у осіб групи ХОЗЛ+ГХ

Оцінка результатів, які наведені на цьому рисунку, вказує, що симптоми при рентгенографії органів грудної клітини ураження бронхів і легень у осіб групи ХОЗЛ та ГХ були наступні: наявність пневмосклерозу 35,00%, емфізема (локальна або дифузна) 17,50%, симптоми ураження бронхів 47,50%, ознаки збільшення правого шлуночка 10,00%, ознаки збільшення лівого шлуночка 17,50%, ознаки посилення легеневого рисунка 17,50%. Таким чином, рентгенологічно у даної групи хворих також домінували ознаки ураження бронхів та пневмосклерозу, проте значно збільшилась кількість хворих із ознаками збільшення як правого, так і лівого шлуночків серця, а також ознаками емфіземи порівняно із пацієнтами з монопатологією ХОЗЛ.

Загострення ХОЗЛ бактеріального характеру в групі ХОЗЛ відзначалося у 30 осіб (62,5% випадків), при ХОЗЛ +ГХ – в 67,5% випадків (27 хворих, $p > 0,05$). Усім хворим була призначена відповідна антибактеріальна терапія з урахуванням культурального мікробіологічного дослідження мокротиння.

Макроскопічне і мікробіологічне дослідження мокротиння та бронхіальних змивів проводили з метою визначення характеру патологічного процесу, ідентифікації мікроорганізмів та оцінки їх чутливості до антибіотиків відповідно до СОПів щодо застосування уніфікованих мікробіологічних методів дослідження в клінічній діагностичній лабораторії згідно GLP.

При порівнянні частоти виникнення змінених показників клінічного та біохімічного аналізів крові було встановлено, що не завжди загострення ХОЗЛ супроводжувалося змінами в гемограмі. Однак, у пацієнтів групи ХОЗЛ на відміну від коморбідної групи, зафіксовано статистично значно менша кількість аналізів крові без відхилень від нормальних значень параметрів гемограми. Параметри клінічного та біохімічного аналізів крові наведені на рис. 2.6.

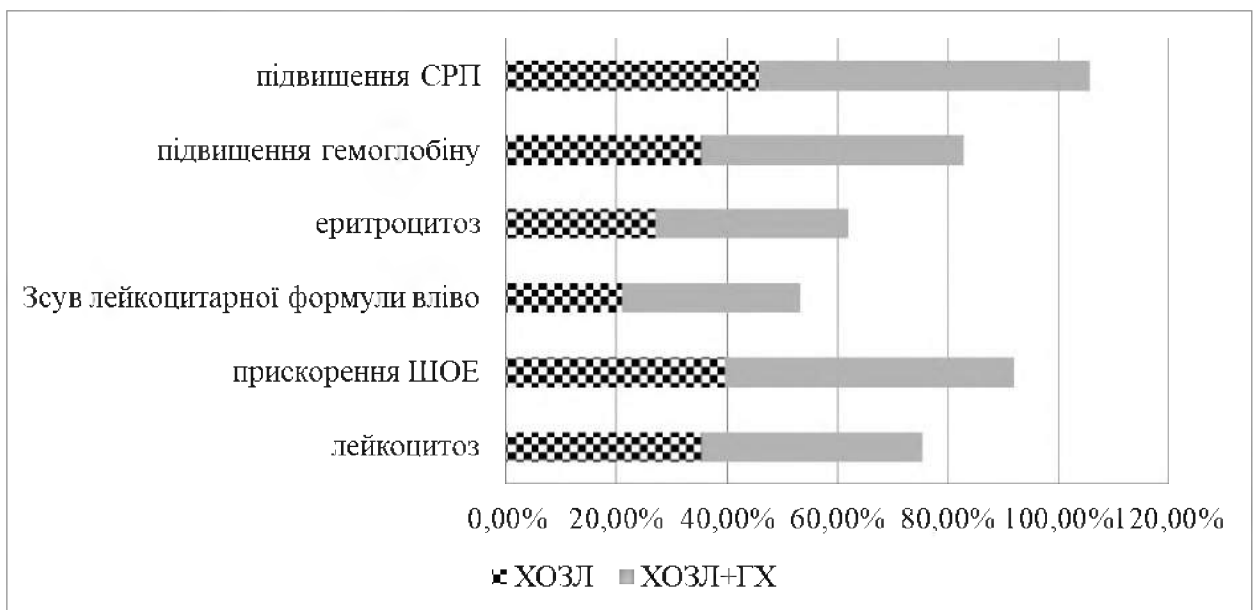


Рисунок 2.6 – Параметри клінічного та біохімічного аналізів крові

Звертали на себе увагу тенденції до переважання в групі ХОЗЛ+ГХ, по відношенню до монопатології ХОЗЛ, кількості хворих з лейкоцитозом, прискоренням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), зрушенням лейкоцитарної формули вліво, еритроцитозом, підвищенням рівня гемоглобіну та С-реактивного протеїну (СРП).

Так, лейкоцитоз у групі ХОЗЛ склав 35,42%, а при коморбідності ХОЗЛ та ГХ лейкоцитоз був вище – 40,00%. Більша різниця між досліджуваними групами зафіксована щодо показника ШОЕ: наявність у пацієнтів тільки ХОЗЛ асоціювалася із більш низькими значеннями ШОЕ – 39,58% хворих мали прискорення даного маркера запалення, при наявності ХОЗЛ у поєднанні з ГХ ШОЕ визначали на рівні 52,50%. Кожен п'ятий пацієнт із ХОЗЛ мав зсув лейкоцитарної формули вліво (20,83%), а в групі ХОЗЛ+ГХ зсув лейкоцитарної формули вліво зафіксовано у кожного третього пацієнта (32,50%).

У 27,08% хворих на ХОЗЛ виявлено еритроцитоз, група коморбідності ХОЗЛ та ГХ мала 35,00% хворих із еритроцитозом. Подібна динаміка спостерігалася і по відношенню до рівня гемоглобіну – елевація становила 35,42% пацієнтів із ХОЗЛ та майже половина хворих із ХОЗЛ та ГХ (47,50%). Підвищення значень СРП відбувалося у 45,83% хворих на ХОЗЛ та 60,00% ХОЗЛ+ГХ. Таким чином, наявність коморбідності ХОЗЛ та ГХ асоціювалася із більш високими значеннями маркерів запального процесу відносно групи порівняння.

Аналіз терапії, що передусє стаціонарному лікуванню, показав високу прихильність пацієнтів із ХОЗЛ до застосування β_2 -агоністів і холінолітиків короткої дії (35 хворих) і рідше використання довготривалих бронходилататорів (13 осіб).

2.2 Методи дослідження

Обстеження хворих проводили з застосуванням загальноклінічних, функціональних, інструментальних та лабораторних методів.

Виразність клінічних симптомів оцінювали за допомогою тесту САТ. Цей опитувальник складається з восьми питань та характеризує захворювання незалежно від статі пацієнта, країни проживання, стадії захворювання (загострення або ремісії) і описує наступні симптоми і відчуття: кашель,

харкотиння, стиснення в грудній клітці, задишку, активність вдома, впевненість поза домом, якість сну, енергійність/втомлюваність. Кожна відповідь оцінювалась по 5-ти бальній системі. Результати тесту інтерпретувались наступним чином: 0-10 балів – незначний вплив на життя пацієнта, 11-20 балів – помірний, 21-30 балів – сильний, 31-40 балів – надзвичайно сильний вплив.

Кількісна оцінка ступеня вираженості задишки оцінювалась за допомогою шкали диспное MRC, Medical Research Council (модифікація шкали Флетчера), що має п'ять ступенів градації тяжкості (табл. 2.1). Суб'єктивний рівень диспное оцінювався пацієнтом самостійно за інтегральною шкалою Borg.

Таблиця 2.1 – Шкала задишки Medical Research Council Dyspnea Scale

Ступінь	Тяжкість	Опис
0	Немає	Задишка тільки при дуже інтенсивному навантаженні
1	Легка	Задишка при швидкій ходьбі, невеликому підйомі
2	Середня	Задишка змушує йти повільніше, ніж люди того ж віку
3	Важка	Задишка змушує зупинятися при ходьбі приблизно через кожні 100 метрів
4	Дуже важка	Задишка не дозволяє вийти за межі будинку або з'являється при перевдяганні

Анамнез паління та ІПР розраховували за формулою: число випалених цигарок в день x кількість років / 20.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)} \quad (2.1)$$

Оцінку параметрів якості життя (ЯЖ) досліджували за допомогою опитувальників: респіраторний опитувальник шпиталю святого Георгія (SGRQ) та неспецифічний опитувальник OS SF 36-item Short-Form Health Survey (SF-36), який дозволяє оцінювати ЯЖ респондентів з різною нозологією та порівнювати ці показники з такими у здорових.

Респіраторний опитувальник святого Георгія містить 76 питань, відповіді на які відображають суб'єктивну оцінку пацієнтом респіраторних порушень, фізичної активності, психосоціальної адаптації, вплив статусу здоров'я на повсякденну роботу, емоційне сприйняття захворювання, відносини з близькими людьми, необхідність в лікуванні і прогнозу захворювання. В якості оціночних параметрів ЯЖ застосовують 4 шкали: «Симптоми» – суб'єктивна оцінка пацієнтом ступеня виразності клінічних ознак ХОЗЛ; «Активність» – суб'єктивна оцінка пацієнтом ступеня обмеження фізичної активності, зумовленої захворюванням; «Вплив» – суб'єктивна оцінка пацієнтом виразності психологічних та соціальних проблем в результаті захворювання; «Сума» – загальний показник ЯЖ, що характеризує в цілому негативний вплив ХОЗЛ на стан здоров'я. Оцінка опитувальника проводиться по 100-бальній системі. Чим вище бал, тим більш негативний вплив хвороби на ЯЖ пацієнта.

Параметри ЯЖ як показники комплексної інтегральної характеристики фізичного, психологічного, емоційного і соціального функціонування пацієнта, заснованих на його суб'єктивних відчуттях, встановлювалися на підставі опитувальника для вивчення ЯЖ (згідно «Короткого опитувальника оцінки статусу здоров'я» – офіційного українськомовного аналога опитувальника SF-36, Short Form Medical Outcomes Study), який складається з 36 питань, об'єднаних у 8 шкал, сформованих з різної кількості питань. Базуючись на результатах анкетування пацієнтів згідно SF-36, проводився розрахунок 5 показників, що характеризують фізичний статус респондента (фізична активність – ФА, роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності – РФ, біль – Б, загальне здоров'я – ЗЗ, життєздатність – ЖЗ), і

5 параметрів, що відображають його психосоціальний статус (роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності – РЕ, соціальна активність – СА, психічне здоров'я – ПЗ, загальне здоров'я – ЗЗ і життєздатність – ЖЗ). Два останніх показники визначаються як фізичним, так і психічним статусом людини. SF-36 дозволяє оцінювати ЯЖ за 100-бальною шкалою. Такі шкали як ФА, ЗЗ, ЖЗ, ПЗ, СА, оцінюються як «прямі»: чим вище значення, тим краще ЯЖ пацієнта. Шкали РФ, Б, РЕ оцінюються як «зворотні» критерії: чим вище значення, тим менш виражений вплив на ЯЖ людини.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини включало оглядову рентгенографію легень в двох проекціях на апараті TOSHIBA RADREX MRAD-A 50S. Емфізематозний фенотип ХОЗЛ реєструвався при наявності хоча б однієї ділянки деструкції легеневої паренхіми.

Діагностична фібробронхоскопія проводилася за необхідністю з використанням фібробронхоскопу фірми BF-B3 «Olympus» (Японія). При інтерпретації ендоскопічної картини керувалися класифікацією I.M. Lemoine (1971).

Дослідження функції зовнішнього дихання проводили згідно з рекомендаціями Американської торакального та Європейського респіраторного товариства (ATS/ERS) на апараті «СПІРОКОМ» із використанням програмного забезпечення відповідно до рекомендацій в положенні пацієнта сидячи. До проведення дослідження пацієнти не приймали пролонговані β_2 -адреноміметики протягом не менше 12 годин, β_2 -адреноміметики короткої дії (сальбутамол) – не менше 6 годин. Зранку перед проведенням спірометрії калібрували спірограф. Спершу виконували вихідне спірографічне дослідження. Оцінювали автоматично визначенні основні параметри кривої залежності «потік-об'єм» та розрахунок загальноприйнятих показників: рівень обсягу форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ, %), величина співвідношення обсягу форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень (ОФВ₁ / ФЖЄЛ), хвилинний об'єм дихання, життєва ємність легень,

максимальна об'ємна швидкість (МОШ 25%, 50%, 75%). Отримані результати оцінювали з урахуванням визначення патернів, асоційованих із обструктивним, рестриктивним і змішаним типами порушення вентиляційної функції. Потім проводили бронходилатаційний тест для визначення оборотності бронхіальної обструкції: пацієнти приймали інгаляційно β_2 -адреноміметик короткої дії (сальбутамол у дозі 200 мкг), після чого через 10 хвилин виконували повторне спірографічне дослідження. Приріст $ОФВ_1 \leq 12\%$, або 200 мл від показників до застосування бронхолітика свідчило про відсутність оборотності бронхіальної обструкції, що дозволяло підтвердити діагноз ХОЗЛ.

Пікфлуометрія проводилася з метою моніторингу добової мінливості бронхіальної обструкції в ранкові та вечірні години з обчисленням добових коливань пікфлуометром.

Для добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) використовували повністю автоматичний прилад для вимірювання АТ на плечі «CARDIOTENS» («Meditech», Угорщина). Дослідження АТ з метою підтвердження діагнозу АГ проводили протягом доби, починаючи з 8-9 годин ранку з інтервалом в денний час 15 хв, 30 хв вночі. У дні проведення ДМАТ пацієнти вели щоденник, в якому відзначалися характер фізичної активності, якість сну, опис скарг пацієнтів, час прийому препаратів. Для кількісної оцінки користувалися загальноприйнятими величинами: середній рівень САТ, ДАТ, АДСР і АДП, середня частота скорочень серця (ЧСС), варіабельність САТ, ДАТ і ЧСС за добу (з), денний (д) і нічний (н) періоди. Навантаження тиском оцінювали за індексом часу гіпертензії (ІЧГ, відсоток вимірів АТ вище 140/90 мм рт. ст. в денний час і 120/80 мм рт. ст. у нічний) і індексу площі гіпертензії (ІПГ), що визначається за площею фігури між кривими підвищеного і нормального АТ. Варіабельність АТ в періоди неспанья і сну визначали за індексом варіабельності, розрахованому у вигляді середньоквадратичного значення різниці між послідовними вимірами АТ.

Виразність двухфазного ритму оцінювали згідно добовому індексу (ДІ) – ступеню зниження АТ (%) в період сну в порівнянні з періодом неспанья.

Дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) проводили в умовах, максимально наближених до стану основного обміну. Використовували прилад «DiaCard 2.0» (Сольвейг, Україна) для добового моніторингу ЕКГ. Реєстрація ЕКГ проводилася в кімнаті, ізольованій від сторонніх шумів і надлишкового освітлення, в один і той же час (з 8.00 до 10.00), пацієнт перебував у положенні лежачи на спині з закритими очима протягом 10 хвилин, після чого він вів звичайний, характерний для нього спосіб життя. Вивчали 5-хвилинний відрізок запису кардіоінтервалограм. Користувалися тимчасовими та спектральними показниками, прийнятими Робочою групою Європейського товариства кардіологів по вивченню варіабельності серцевого ритму. Для діагностики вегетативних порушень використовували співвідношення LF/HF – відношення симпатовагального балансу, яке розраховували шляхом ділення значення потужності низькочастотного спектра на значення потужності високочастотного спектра.

Ультразвукове дослідження серця з метою діагностики гіпертрофії лівого шлуночка та оцінки структурно-функціонального стану серця проводили методом ехокардіографії (ЕхоКГ) на апараті «Logic400» в М-, В- і доплерівському режимах з використанням ультразвукового конвексного датчика 3,5 МГц з парастернального і апікального доступів із урахуванням прийнятих в даний час в клінічній практиці підходів.

Гематологічні та біохімічні дослідження включали в себе клінічний аналіз крові з визначенням рівня гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, лейкоцитарної формули, гематокриту і клінічний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові з визначенням загального білка, глюкози, креатиніну, сечовини, трансаміназ (аланінової та аспаргінової), фібриногену за загальноприйнятими методиками.

Вміст ST2, CASPASE-7 і CASPASE-9 в крові визначали на імуноферментному аналізаторі «DIGISCAN SA400» з використанням відповідних тест-систем ІФА (виробник - Bender Medsystems, Австрія) в Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету МОЗ України (директор – проф. Абрамов А.В.) згідно з доданою до набору інструкцією.

Стан тіол-дисульфідної системи вивчали за вмістом окисленого і відновленого глутатіону та активності ферментів – глутатіон-S-трансферази (ГТ), глутатіонредуктази (ГР) і глутатіон пероксидази (ГПО) в сироватці крові в Навчальному медико-лабораторному центрі ЗДМУ. Рівень окислених і відновлених форм глутатіону визначали флюорометрично за реакцією з о-фталевим ангідридом. Визначення активності ГР ґрунтувалося на вимірюванні швидкості окислення NADPH, яка реєструвалася спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм. Активність ГТ визначали за швидкістю утворення глутатіон-S-кон'югатів між відновленою формою глутатіону і 1-хлор-2,4-динітробензолом (CDNB). Активність ГПО (ммоль/ хв/ г білка) визначали за методикою Моїн В.М. і ГР (NADPH/ хв/ мг білка, нМ) – за методикою Goldberg. Концентрацію білка визначали за методом O.N. Lowry. Для визначення рівня відновлених SH-груп тіолів до 0,1 мл цитозольної фракції додавали 0,8 мл трис-НСІ-буферу і 0,1 мл ДТНБК. Інкубували 5 хв при 37⁰С. Паралельно ставили холосту пробу, в яку замість біоматеріалу додавали 0,1 дистильованої води. Для визначення сумарного вмісту SH-груп до 0,1 мл цитозольної фракції додавали 0,5 мл концентрованої НСІ, 0,5 мл трис-НСІ-буферу і 10 мг цинкового пилу. Інкубували 20 хв при 37⁰С. Профільтровували через промитий гарячою (70-80⁰С) водою фільтр. До фільтрату додавали 0,1 мл ДТНБК і доводили трис-НСІ-буфером до 3 мл. Паралельно ставили холосту пробу, в яку замість біоматеріалу додавали 0,1 дистильованої води. Реєстрували оптичну щільність експериментальних проб проти холостої проби при довжині хвилі $\lambda=412$ нм.

2.3 Статистична обробка результатів дослідження

При статистичній обробці даних використовували ліцензійну програму «STATISTICA[®] for Windows 6.1» (StatSoft Inc., США, серійний номер RGXR412D674002FWC7). Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критерієм Шапіро-Уїлка. У випадках, коли розподіл змінної підпорядковувався нормальному закону, використовували процедуру однофакторного дисперсійного аналізу, відкидаючи нульову гіпотезу про відсутність розбіжності вибіркової сукупності при $p < 0,05$. Якщо кількість груп була 2, статистичну значущість відмінностей оцінювали за допомогою гетероскедастичного t-критерію Гессет. При аналізі впливу лікування на досліджувані параметри в разі нормального розподілу змінних використовували процедуру парного t-критерію Гессет.

Для оцінки діагностичної значущості застосовували ROC-аналіз за допомогою побудови характеристичних кривих залежності чутливості і специфічності досліджуваних ознак і розрахунком площі під характеристичною кривою (AUC).

Порівняння груп за якісною ознакою, проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості. Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісних шкалах, здійснювалася за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Пірсона (r). Для оцінки взаємозв'язку між сукупністю незалежних факторів і залежною змінною, використовували процедуру множинного покрокового регресійного аналізу.

Дані представлені у вигляді середнього і стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення (95% довірчий інтервал (95% ДІ)), у випадках розподілу, що відрізнявся від нормального, – Ме [Q₂₅;Q₇₅]. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

**ІНТЕНСИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ АПОПТОЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ
ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ В УМОВАХ
КОМОРБІДНОСТІ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ**

3.1 Активність експресії апоптотичних маркерів у обстежених пацієнтів в залежності від клінічних особливостей захворювання

Параметри активності процесів апоптозу за рівнем цистеїнових протеаз (каспаза-7 та каспаза-9) у обстежених осіб представлено у табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Показники активності процесів апоптозу у обстежених осіб, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Групи хворих			Величина відмінностей		
	Хворі на ГХ (n=33)	Хворі на ХОЗЛ (n=48)	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ (n=40)	$\Delta\%$ 2 vs. 1	$\Delta\%$ 3 vs. 1	$\Delta\%$ 3 vs. 2
	1	2	3			
Каспаза-7, нг/мл	0,11±0,02 (0,05-0,15)	0,19±0,04 (0,11-0,27)*	0,44±0,11 (0,23-0,65)*.#	72,73%	272,73%	115,79%
Каспаза-9, нг/мл	1,45±0,23 (0,98-1,9)	1,27±0,29 (0,71-1,84)	2,36±0,39 (1,59-3,12)*.#	12,41%	62,76%	85,83%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні із групою з ГХ. Примітка 2. # – $p < 0,05$ при порівнянні із групою з ХОЗЛ.						

Пацієнти із ГХ мали найнижчі значення каспази-7 серед досліджуваних груп – $0,11 \pm 0,02$ нг/мл, в той час як у хворих на ХОЗЛ цей показник був статистично достовірно ($p < 0,05$) вище на 72,73% – $0,19 \pm 0,04$ нг/мл. Пацієнти із коморбідною патологією в якості ХОЗЛ+ГХ демонстрували статистично

достовірну ($p < 0,05$) значну елевацію проапоптотичного маркера каспаза-7 до значень $0,41 \pm 0,09$ нг/мл, що на 272,73% вище порівняно із групою хворих на ГХ, та на 115,79% більше порівняно із групою пацієнтів із ХОЗЛ. Причому, показники каспази-7 та 9 навіть групи ГХ перевищували показники групи контролю ($0,07 \pm 0,01$ та $0,63 \pm 0,11$ нг/мл; $p < 0,01$).

Відмінності каспази-9 були подібні відмінностям каспази-7 у досліджуваних групах. Наявність у хворих ГХ призводило до підвищення рівня даної цистеїн-залежної аспартаг-специфічної протеази до $1,45 \pm 0,23$ нг/мл, при обстеженні хворих із ХОЗЛ значення даного маркера становило $1,27 \pm 0,29$ нг/мл, тобто було на 12,41% вище. Найвищий рівень каспази-9 відзначався у третій групі хворих із ХОЗЛ+ГХ – $2,36 \pm 0,39$ нг/мл, перевищуючи аналогічний показник першої групи пацієнтів із ГХ більш, ніж на 60%, та другої групи із ХОЗЛ на 85,83%, відповідно статистично достовірно ($p < 0,05$). Тобто, в цілому, коморбідна патологія сприяла більш високому рівню активації апоптотичних процесів в організмі хворих порівняно із групами із мононозологією.

Далі проаналізуємо показники активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від віку, які наведені у табл. 3.2.

В цілому простежується тенденція до збільшення значень активності експресії каспаз із збільшенням віку пацієнтів. Так, при наявності у хворих до 50 років ГХ рівень каспази-7 був менше на 50,00%, а каспази-9 – на 43,97% порівняно із старшою віковою групою хворих на ГХ.

Значно більше впливав вік на рівні цистеїнових протеаз у пацієнтів із монопатологією ХОЗЛ. Пацієнти старше 50 років мали статистично достовірно ($p < 0,05$) на 154,55% вище значення каспази-7, та на 250,00% вище значення каспази-9 порівняно із пацієнтами з ХОЗЛ до 50 років.

Таблиця 3.2 – Показники активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від віку хворих, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 3 vs 2
	Молодше 50 років	Старше 50 років	В цілому по групі пацієнтів	
1	2	3	4	5
Хворі на ГХ				
Каспаза-7, нг/мл	0,08±0,05 (0,01-0,17)	0,12±0,02 (0,07-0,16)	0,11±0,02 (0,05-0,15)	50,00%
Каспаза-9, нг/мл	1,16±0,39 (0,39-1,92)	1,67±0,28 (1,13-2,21)	1,45±0,23 (0,98-1,9)	43,97%
Хворі на ХОЗЛ				
Каспаза-7, нг/мл	0,11±0,02 (0,07-0,13)	0,28±0,07 (0,14-0,42)*	0,19±0,04 (0,11-0,27)	154,55%
Каспаза-9, нг/мл	0,58±0,15 (0,29-0,87)	2,03±0,49 (1,08-2,99)**	1,33±0,29 (0,74-1,92)	250,00%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ				
Каспаза-7, нг/мл	0,2±0,11 (0,02-0,41)	0,58±0,15 (0,28-0,87)*	0,44±0,11 (0,23-0,65)	190,00%
Каспаза-9, нг/мл	1,27±0,32 (0,63-1,9)	2,78±0,49 (1,81-3,75)**	2,36±0,39 (1,59-3,12)	118,90%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою пацієнтів молодше 50 років. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів молодше 50 років.				

При поєднанні ХОЗЛ і ГХ більші значення каспаз статистично достовірно ($p < 0,05$) знову мали старші пацієнти – рівень каспази-7 був вище на 190,00%, а каспази-9 – на 118,90% вище у пацієнтів старше 50 років порівняно із пацієнтами до 50 років.

Процентна різниця відмінностей активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від віку хворих із різною патологією показана у табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Величина відмінностей активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від віку хворих та коморбідності

Показник, од. виміру	Величина відмінностей			
	Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ГХ		Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ХОЗЛ	
	Молодше 50 років	Старше 50 років	Молодше 50 років	Старше 50 років
Каспаза-7, нг/мл	150,0% *	383,33% **	81,82% *	107,14% *
Каспаза-9, нг/мл	9,48%	66,47% *	118,97% *	36,95%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою із ГХ або ХОЗЛ.				
Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою із ГХ або ХОЗЛ.				

Пацієнти до 50 років із коморбідною патологією ХОЗЛ+ГХ мали на 150,0% вище значення каспази-7 ($p < 0,05$), та на 9,48% вище значення каспази-9 порівняно із пацієнтами молодше 50 років із мононозологією ГХ. Порівняння аналогічних клінічних груп старшої вікової категорії демонструє більшу різницю в показниках. Так, пацієнти із ХОЗЛ+ГХ старше 50 років мали на 383,33% вище значення каспази-7 ($p < 0,05$), та на 66,47% ($p < 0,05$) вище значення каспази-9 порівняно із пацієнтами старше 50 років із мононозологією ГХ.

При порівнянні пацієнтів молодшої вікової категорії із коморбідністю та пацієнтів групи ХОЗЛ, отримані наступні результати. Пацієнти до 50 років із коморбідною патологією ХОЗЛ+ГХ мали на 81,82% вище значення каспази-7 ($p < 0,05$), та на 118,97% ($p < 0,05$) вище значення каспази-9 порівняно із пацієнтами молодше 50 років із мононозологією ХОЗЛ. Порівняння аналогічних клінічних груп старшої вікової категорії демонструє більшу різницю тільки для каспази-7. Так, пацієнти із ХОЗЛ+ГХ старше 50 років мали на 107,14% вище значення каспази-7 ($p < 0,05$), та на 36,95% вище значення каспази-9 порівняно із пацієнтами старше 50 років із мононозологією ХОЗЛ.

Показники активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ наведені у табл. 3.4.

Таблиця 3.4 – Показники активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 2 vs 1
	II стадія	III стадія	В цілому по групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ХОЗЛ				
Каспаза-7, нг/мл	0,1±0,03 (0,05-0,15)	0,22±0,05 (0,12-0,33)*	0,19±0,04 (0,11-0,27)	120,00%
Каспаза-9, нг/мл	0,58±0,21 (0,18-0,99)	1,59±0,39 (0,83-2,35)*	1,33±0,29 (0,74-1,92)	174,14%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ				
Каспаза-7, нг/мл	0,16±0,07 (0,02-0,3)	0,78±0,18 (0,43-1,14)**	0,44±0,11 (0,23-0,65)	387,50%
Каспаза-9, нг/мл	1,16±0,19 (0,8-1,53)	3,46±0,58 (2,31-4,6)**	2,36±0,39 (1,59-3,12)	198,28%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою пацієнтів із II стадією ХОЗЛ.				
Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів з II стадією ХОЗЛ.				

Пацієнти із II стадією ХОЗЛ мали значно нижчі рівні маркерів активності апоптотичних процесів порівняно із пацієнтами із III стадією ХОЗЛ, а при коморбідності ця різниця зростала ще більше. Так, хворі із II стадією ХОЗЛ мали статистично достовірно ($p < 0,05$) на 120,00% нижчі значення каспази-7 і на 174,14% ($p < 0,05$) нижчі значення каспази-9 порівняно із пацієнтами із III стадією ХОЗЛ.

Хворі із II стадією ХОЗЛ+ГХ мали статистично достовірно ($p < 0,05$) на 387,50% нижчі значення каспази-7 і на 198,28% ($p < 0,05$) нижчі значення каспази-9 порівняно із пацієнтами із III стадією ХОЗЛ+ГХ.

Процентна різниця відмінностей активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ хворих із різною патологією показана у табл. 3.5.

Таблиця 3.5 – Величина відмінностей активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ хворих та коморбідності

Показник, од. виміру	Величина відмінностей	
	Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ХОЗЛ	
	II стадія	III стадія
Каспаза-7, нг/мл	60,0%	254,55% **
Каспаза-9, нг/мл	100,0% *	117,61% **
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ХОЗЛ.		
Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ХОЗЛ.		

Якщо порівнювати значення каспази-7 та каспази-9 між різними клінічними групами в залежності від стадії перебігу ХОЗЛ, різниця виявляється статистично достовірна та більш суттєва. Так, зокрема, пацієнти із коморбідною патологією ХОЗЛ+ГХ та II стадією ХОЗЛ мали на 60,00% вище значення каспази-7, та на 100,00% ($p < 0,05$) вище значення каспази-9 порівняно із пацієнтами із мононозологією ХОЗЛ та II стадією перебігу даного захворювання. Порівняння аналогічних експериментальних груп із III стадією ХОЗЛ демонструє більшу різницю значень цистеїнових протеаз. Так, пацієнти із ХОЗЛ+ГХ та III стадією ХОЗЛ мали на 254,55% вище значення каспази-7 ($p < 0,05$), та на 117,61% вище значення каспази-9 ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами із мононозологією ХОЗЛ та II стадією перебігу даного захворювання.

Пацієнти із тривалістю ХОЗЛ до 5 років мали статистично достовірно на 287,50% нижчі рівні каспази-7 ($p < 0,05$), та на 332,61% нижчі рівні каспази-9 ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами із тривалістю ХОЗЛ більше 5 років.

Показники активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ наведені у табл. 3.6.

Таблиця 3.6 – Показники активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	В цілому по групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ХОЗЛ				
Каспаза-7, нг/мл	0,08±0,01 (0,05-0,1)	0,31±0,06 (0,18-0,43)**	0,19±0,04 (0,11-0,27)	287,50%
Каспаза-9, нг/мл	0,46±0,14 (0,2-0,73)	1,99±0,43 (1,16-2,83)**	1,33±0,29 (0,74-1,92)	332,61%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ				
Каспаза-7, нг/мл	0,19±0,09 (0,01-0,37)	0,63±0,16 (0,31-0,95)**	0,44±0,11 (0,23-0,65)	231,58%
Каспаза-9, нг/мл	1,41±0,17 (1,07-1,75)	2,89±0,56 (1,78-3,99)*	2,36±0,39 (1,59-3,12)	104,96%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні із групою пацієнтів з тривалістю ХОЗЛ до 5 років; Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів з тривалістю ХОЗЛ до 5 років.				

Пацієнти із тривалістю ХОЗЛ до 5 років при наявності коморбідності ХОЗЛ+ГХ мали статистично достовірно на 231,58% нижчі рівні каспази-7 ($p < 0,05$), та на 104,96% нижчі рівні каспази-9 ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами із тривалістю ХОЗЛ більше 5 років при наявності коморбідності ХОЗЛ+ГХ.

Процентна різниця відмінностей активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ хворих та коморбідності показані у табл. 3.7.

Таблиця 3.7 – Величина відмінностей активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ хворих та коморбідності

Показник, од. виміру	Величина відмінностей	
	Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ХОЗЛ	
	До 5 років	Більше 5 років
Каспаза-7, нг/мл	137,50% *	103,23% *
Каспаза-9, нг/мл	206,52% **	45,23%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ХОЗЛ.		
Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ХОЗЛ.		

При порівнянні значень каспази-7 та каспази-9 між різними клінічними групами в залежності від тривалості перебігу ХОЗЛ, статистично достовірно виявлено залежність активності даних маркерів апоптозу від тривалості перебігу ХОЗЛ. Так, зокрема, пацієнти із коморбідною патологією ХОЗЛ+ГХ та тривалістю ХОЗЛ до 5 років мали на 137,50% вищі значення каспази-7, та на 206,52% ($p < 0,05$) вищі значення каспази-9 порівняно із пацієнтами із монозологією ХОЗЛ та тривалістю перебігу ХОЗЛ до 5 років. Порівняння аналогічних експериментальних груп із тривалістю ХОЗЛ більше 5 років демонструє меншу різницю значень цистеїнових протеаз. Так, пацієнти із ХОЗЛ+ГХ і тривалістю ХОЗЛ більше 5 років мали на 103,23% вище значення каспази-7 ($p < 0,05$), та на 45,23% вище значення каспази-9 порівняно із пацієнтами із монозологією ХОЗЛ та тривалістю більше 5 років.

Показники активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ наведені у табл. 3.8.

Таблиця 3.8 – Показники активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	В цілому по групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ГХ				
Каспаза-7, нг/мл	0,05±0,01 (0,02-0,07)	0,16±0,04 (0,07-0,24)**	0,11±0,02 (0,05-0,15)	220,00%
Каспаза-9, нг/мл	0,86±0,12 (0,63-1,09)	2,11±0,36 (1,4-2,82)**	1,45±0,23 (0,98-1,9)	145,35%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ				
Каспаза-7, нг/мл	0,21±0,1 (0,01-0,41)	0,59±0,16 (0,28-0,9)*	0,44±0,11 (0,23-0,65)	180,95%
Каспаза-9, нг/мл	1,58±0,4 (0,78-2,37)	2,88±0,56 (1,78-3,97)*	2,36±0,39 (1,59-3,12)	82,28%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні із групою пацієнтів з тривалістю ГХ до 5 років.				
Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів з тривалістю ГХ до 5 років.				

Пацієнти із тривалістю ГХ до 5 років мали статистично достовірно на 220,00% нижчі рівні каспази-7 ($p < 0,05$), та на 145,35% нижчі рівні каспази-9 ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами із тривалістю ГХ більше 5 років.

Пацієнти із тривалістю ГХ більше 5 років при наявності коморбідності ХОЗЛ+ГХ мали статистично достовірно на 180,95% нижчі рівні каспази-7 ($p < 0,05$), та на 82,28% нижчі рівні каспази-9 ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами із тривалістю ГХ більше 5 років при наявності коморбідності ХОЗЛ+ГХ.

Процентна різниця відмінностей активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ хворих та коморбідності показані у табл. 3.9.

Таблиця 3.9 – Величина відмінностей активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ хворих

Показник, од. виміру	Величина відмінностей	
	$\Delta\%$ ХОЗЛ+ГХ vs ГХ	
	До 5 років	Більше 5 років
Каспаза-7, нг/мл	320,00% **	268,75% **
Каспаза-9, нг/мл	83,72% *	36,49%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ГХ. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ГХ.		

При порівнянні значень маркерів апоптотичного процесу каспази-7 та каспази-9 між різними групами в залежності від тривалості перебігу ГХ, ми виявили прямий зв'язок між досліджуваними показниками, а різниця виявилася статистично достовірною та більш суттєвою. Так, зокрема, пацієнти із коморбідною патологією ХОЗЛ+ГХ та тривалістю ГХ до 5 років мали на 320,00% вищі значення каспази-7, та на 83,72% ($p < 0,05$) вищі значення каспази-9 порівняно із пацієнтами із монозологією ГХ та тривалістю перебігу ГХ до 5 років. Порівняння аналогічних експериментальних груп із тривалістю ГХ більше 5 років має подібну динаміку елевації значень цистеїнових протеаз при пролонгації перебігу кардіальної патології. Так, пацієнти із ХОЗЛ+ГХ і тривалістю ГХ більше 5 років мали на 268,75% вищі значення каспази-7 ($p < 0,05$), та на 36,49% вищі значення каспази-9 порівняно із пацієнтами із монозологією ГХ тривалістю більше 5 років.

Показники активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від рівня сумарного кардіоваскулярного ризику (за шкалою SCORE, ризик виникнення фатальних та нефатальних подій / ускладнень в наступні 10 років) наведені у табл. 3.10.

Таблиця 3.10 – Показники активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від рівня сумарного кардіоваскулярного ризику, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 2 vs 1
	Низький та помірний (ризик < 5%)	Високий та дуже високий (ризик $\geq 5\%$)	В цілому по групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ГХ				
Каспаза-7, нг/мл	0,05 \pm 0,01 (0,03-0,06)	0,17 \pm 0,04 (0,08-0,26)**	0,11 \pm 0,02 (0,05-0,15)	240,00%
Каспаза-9, нг/мл	0,87 \pm 0,12 (0,63-1,1)	2,1 \pm 0,36 (1,39-2,81)*	1,45 \pm 0,23 (0,98-1,9)	141,38%
Хворі на ХОЗЛ				
Каспаза-7, нг/мл	0,09 \pm 0,02 (0,05-0,12)	0,3 \pm 0,07(0,16- 0,43)**	0,19 \pm 0,04 (0,11-0,27)	233,33%
Каспаза-9, нг/мл	0,66 \pm 0,16 (0,34-0,97)	1,95 \pm 0,51 (0,95-2,95)**	1,33 \pm 0,29 (0,74-1,92)	195,45%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ				
Каспаза-7, нг/мл	0,22 \pm 0,12 (0,06-0,46)	0,61 \pm 0,15 (0,31-0,89)*	0,44 \pm 0,11 (0,23-0,65)	177,27%
Каспаза-9, нг/мл	1,52 \pm 0,3 (0,92-2,11)	2,83 \pm 0,56 (1,74-3,92)**	2,36 \pm 0,39 (1,59-3,12)	86,18%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні із групою хворих з низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком.				
Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів з низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком.				

Обстежені пацієнти групи ГХ із низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком (< 5%) мали статистично достовірно на 240,00% ($p < 0,05$) нижчі рівні каспази-7, та на 141,38% ($p < 0,05$) нижчі рівні каспази-9 порівняно із пацієнтами аналогічної експериментальної групи, але із високим та дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком ($\geq 5\%$).

Аналогічна тенденція відмічалася і в двох інших клінічних групах. Пацієнти із ХОЗЛ із низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком ($< 5\%$) мали статистично достовірно на 233,33% нижчі рівні каспази-7 ($p<0,05$), та на 195,45% нижчі рівні каспази-9 ($p<0,05$) порівняно із пацієнтами ХОЗЛ із високим та дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком ($\geq 5\%$).

Пацієнти наступної групи із поєднаною патологією ХОЗЛ+ГХ із низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком ($<5\%$) демонстрували на 177,27% нижчі рівні каспази-7 ($p<0,05$), та на 86,18% нижчі рівні каспази-9 ($p<0,05$) порівняно із пацієнтами аналогічної експериментальної групи, але із високим та дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком ($\geq 5\%$).

Процентна різниця відмінностей активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від ступеню кардіоваскулярного ризику хворих та коморбідності показані у табл. 3.11.

Таблиця 3.11 – Величина відмінностей активності процесів апоптозу у обстежених осіб в залежності від рівня сумарного кардіоваскулярного ризику та коморбідності

Показник, од. виміру	Величина відмінностей			
	$\Delta\%$ ХОЗЛ+ГХ vs ГХ		$\Delta\%$ ХОЗЛ+ГХ vs ХОЗЛ	
	Низький та помірний (ризик $< 5\%$)	Високий та дуже високий (ризик $\geq 5\%$)	Низький та помірний (ризик $< 5\%$)	Високий та дуже високий (ризик $\geq 5\%$)
Каспаза-7, нг/мл	233,33% **	66,67%	500,00% **	258,82% **
Каспаза-9, нг/мл	130,30% *	45,13%	74,71% *	34,76%
Примітка 1. * – $p<0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою із ГХ або ХОЗЛ. Примітка 2. ** – $p<0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою із ГХ або ХОЗЛ.				

При порівнянні значень маркерів апоптозу каспази-7 та каспази-9 між пацієнтами із коморбідністю та групами із монопатологією в залежності від рівня сумарного кардіоваскулярного ризику, різниця виявилася також статистично

достовірна та суттєва. Пацієнти із коморбідною патологією ХОЗЛ+ГХ і низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком (<5%) мали на 233,33% ($p<0,05$) вищі значення каспази-7, та на 130,30% ($p<0,05$) вищі значення каспази-9 порівняно із пацієнтами із мононозологією ГХ і низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком. Пацієнти із коморбідною патологією ХОЗЛ+ГХ і високим та дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком ($\geq 5\%$) мали на 66,67% вищі значення каспази-7, та на 45,13% вищі значення каспази-9 порівняно із пацієнтами із мононозологією ГХ і високим та дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком.

Наступні групи порівняння склалися із пацієнтів із ХОЗЛ+ГХ та пацієнтів із ХОЗЛ із різним сумарним кардіоваскулярним ризиком. Пацієнти із коморбідною патологією ХОЗЛ+ГХ і низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком (<5%) мали на 500,00% ($p<0,05$) вищі значення каспази-7, та на 74,71% ($p<0,05$) вищі значення каспази-9 порівняно із пацієнтами із мононозологією ХОЗЛ і низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком. Пацієнти із коморбідною патологією ХОЗЛ+ГХ і високим та дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком ($\geq 5\%$) мали на 258,82% ($p<0,05$) вищі значення каспази-7, та на 34,76% вищі значення каспази-9 порівняно із пацієнтами із мононозологією ХОЗЛ і високим та дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком.

Отже, високий та дуже високий сумарний кардіоваскулярний ризик в усіх обстежених групах хворих статистично достовірно призводив до збільшення активності апоптотичного шляху гибелі клітин, що було ідентифіковано шляхом виявлення елевації наступних маркерів апоптозу – каспази-7 та каспази-9.

3.2 Клініко-прогностична роль каспази-7 щодо прогнозування ризику розвитку загострень та госпіталізації при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби

Для визначення діагностичної ролі та значимості використання показника каспази-7 крові для оцінки ризику необхідності госпіталізації (із кардіоваскулярних або респіраторних причин) за останній рік у хворих на

ХОЗЛ із ГХ, був проведений ROC-аналіз із визначенням оптимальної точки поділу рівня експресії цієї цистеїнової протеази для розрахунку діагностичної значущості потенційного біомаркери.

При цьому має значення площа під ROC-кривою – як інтегральна міра діагностичної ефективності каспази-7 щодо ризику появи необхідності у госпіталізації. Також провели визначення оптимального порогового рівня для забезпечення оптимального співвідношення значень чутливості і специфічності. Криву ROC будували не за значенням предиктору (рівень каспази-7 сироватки крові), а за показником ймовірності наявності факту госпіталізації, яке і розраховували за допомогою рівняння. Регулюючи поріг відсікання, ми отримали набір точок (вісь абсцис – чутливість, ординат – неспецифічність (1-специфічність)), які наведені на рисунку 3.1.

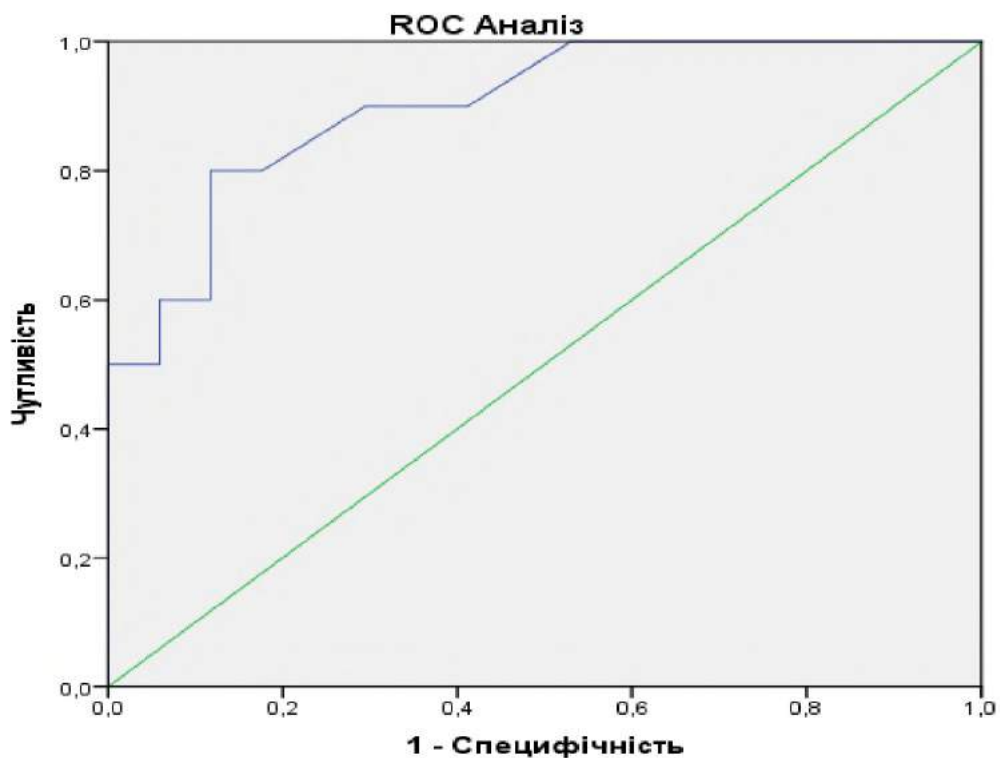


Рисунок 3.1 – ROC-крива рівня каспази-7 щодо прогнозування ризику повторних госпіталізацій у хворих на ХОЗЛ з ГХ

Аналіз отриманих даних свідчив, що площа, яка обмежена ROC-кривою та віссю частки помилково позитивних кейсів, склала 0,9. Поріг (момент відсікання (cut-off)) склав 0,405 нг/мл, демонструючи найкраще

оптимальне співвідношення чутливості та специфічності щодо прогнозування ризику виникнення потреби у стаціонарному лікуванні (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Координати графіку ROC-кривої для визначення рівня каспази-7 в рамках дефініції ризику госпіталізації

Рівень каспази-7	Чутливість	1 - Специфічність	Специфічність	Se+Sp	Se-Sp
0,035	1	0,941	0,059	1,059	0,941
0,045	1	0,824	0,176	1,176	0,824
0,06	1	0,765	0,235	1,235	0,765
0,08	1	0,647	0,353	1,353	0,647
0,095	1	0,588	0,412	1,412	0,588
0,105	1	0,529	0,471	1,471	0,529
0,115	0,9	0,412	0,588	1,488	0,312
0,125	0,9	0,294	0,706	1,606	0,194
0,135	0,8	0,176	0,824	1,624	-0,024
0,25	0,8	0,118	0,831	1,631	-0,031
0,40*	0,8	0,118	0,882	1,682	-0,082
0,525	0,7	0,118	0,882	1,582	-0,182
0,645	0,6	0,059	0,941	1,541	-0,341
0,775	0,5	0,059	0,941	1,441	-0,441
0,89	0,5	0	1	1,5	-0,5
1,05	0,4	0	1	1,4	-0,6
1,315	0,3	0	1	1,3	-0,7
1,56	0,2	0	1	1,2	-0,8
1,83	0,1	0	1	1,1	-0,9
2,99	0	0	1	1	-1

Примітка. * – оптимальний діагностичний поріг щодо рівня каспази-7 як потенційного предиктору ризику госпіталізації хворих на ГХ при ХОЗЛ.

Отримані результати свідчать, що значення каспази-7 менше 0,4 нг/мл викликають незначні зміни специфічності при істотному зниженні

чутливості), при цьому значення більше 0,4 нг/мл ведуть до підвищення ймовірності помилок II роду (нижче критичного 80%). Таким чином, отримана статистично обґрунтована порогова величина, як неінвазивний достовірний маркер, асоційований з високим ризиком розвитку потреби у стаціонарному лікуванні хворих із ГХ при ХОЗЛ.

Більш того, згідно із результатами таблиці 3.13, використання рівня каспази-7 в якості потенційного предиктору необхідності у госпіталізації має площу під ROC-кривою більше 0,5 (AUC = 0,9 (CI 0,78-1,0), що, поряд із оцінкою довірчого інтервалу (нижня межа більше 0,5), свідчить про достовірний підбір критичного значення.

Таблиця 3.13 – Площа під ROC-кривою

Площа під кривою	Стандартна помилка	Асимптотична значимість	Асимптотичний 95% ДІ	
			Нижня межа	Верхня межа
0,90	0,06	0,001	0,782	1,00

Таким чином, можна класифікувати пацієнта з урахуванням початкового рівня каспази-7 і за значенням розрахункової ймовірності необхідності госпіталізації (із кардіоваскулярних або респіраторних причин) за останній рік. При цьому необхідно порівнювати розрахункову ймовірність з оптимальною точкою відсікання, при якій співвідношення чутливості та специфічності найбільш оптимальне.

Після розрахунку чутливості і 1-специфічності при кожному значенні предиктору (каспаза-7) і виборі його оптимального значення (0,4 нг/мл), для визначення ризику виникнення потреби у стаціонарному лікуванні, ми проаналізували число хибнопозитивних і помилково негативних результатів (табл. 3.14).

Таблиця 3.14 – Фактичні та апіорні ймовірності виникнення необхідності госпіталізації для груп з різним рівнем каспази-7 у хворих на ХОЗЛ при ГХ

Прогноз згідно запропонованої методики	Фактично		Всього
	Пацієнт госпіталізований	Пацієнт негоспіталізований	
Є показання до стаціонарного лікування	10	1	11
Немає показань до стаціонарного лікування	2	8	10
Всього	12	9	21

Для встановлення діагностичної цінності підвищеної експресії каспази-7 в якості маркера, асоційованого з високим ризиком розвитку потреби у стаціонарному лікуванні, ми провели визначення таких метрологічних показників, як чутливість, специфічність, позитивна і негативна передбачувальна значимість.

Наступним кроком, на підставі співставлення результатів, отриманих при визначенні каспази-7 сироватки крові, визначали необхідні для розрахунку метрологічних показників параметри: кількість істинно позитивних результатів (кількість хворих із госпіталізацією протягом року в поєднанні з високим рівнем каспази-7 (більше 0,4 нг/мл)); число істинно негативних результатів (кількість осіб без стаціонарного лікування при каспази-7 менше 0,4 нг/мл); число хибнопозитивних результатів (кількість хворих із рівнем каспази-7 більше 0,4 нг/мл при відсутності потреби у госпіталізації) і число хибнонегативних результатів (кількість випадків стаціонарного лікування протягом року у осіб із нормальним рівнем каспази-7 (менше 0,4 нг/мл).

Як свідчать отримані нами дані, метод прогнозування ризику госпіталізацій за рівнем сировоточної концентрації каспази-7 ($>0,4$ нг/мл),

має досить високу специфічність (88,89%), чутливість (83,33%) у поєднанні із високою позитивною і негативною передбачувальною значимістю (90,91% і 80,0%, відповідно) щодо діагностики ризику необхідності у стаціонарному лікуванні.

Резюмуючи, можна відзначити, що встановлений рівень каспази-7 вище 0,4 нг/мл має хороші аналітичні характеристики для прогнозування ризику госпіталізацій (AUC_{ROC} становить 0,9) і може бути використаний для оцінки наявності високого ризику розвитку загострень, а не тільки для дослідження проміжних результатів і ефективності нових профілактичних стратегій у осіб із ХОЗЛ на тлі ГХ.

Важливо відмітити, що відносний ризик розвитку загострень ХОЗЛ у пацієнтів із каспазой-7 більше 0,4 нг/мл майже в 8 разів вище (RR складає 70% vs 10%, $RR=7,7$ при 95% ДІ, який склав 1,13-52,12), при цьому відношення шансів склало більше 23 ($OR = 23,33$ при 1,99-273,31 95% CI), порівняно із хворими із рівнем каспази-7 менше 0,4 нг/мл, що свідчить про важливе патогенетичне значення прогресування апоптотичних процесів у розвитку негативного прогнозу при ХОЗЛ та ГХ, а показник каспази-7 можна статистично обґрунтовано розглядати як кумулятивний та інформативний предиктор несприятливого прогнозу ХОЗЛ.

Наступним кроком для оцінки патофізіологічних взаємозв'язків між рівнем каспази-7 (предиктор) з одного боку, та виразністю клінічних проявів ХОЗЛ (бальним показником за стандартизованою шкалою MRC) і загальною сумою балів згідно САТ-тесту (опитувальник COPD Assessment Test)) у хворих із ГХ на тлі ХОЗЛ, був проведений регресійний аналіз із побудовою діаграми розсіювання. Це дає змогу оцінити не тільки ступень спрямованості, а й характер отриманої залежності, що описує зв'язок між числовими змінними (рис. 3.2).

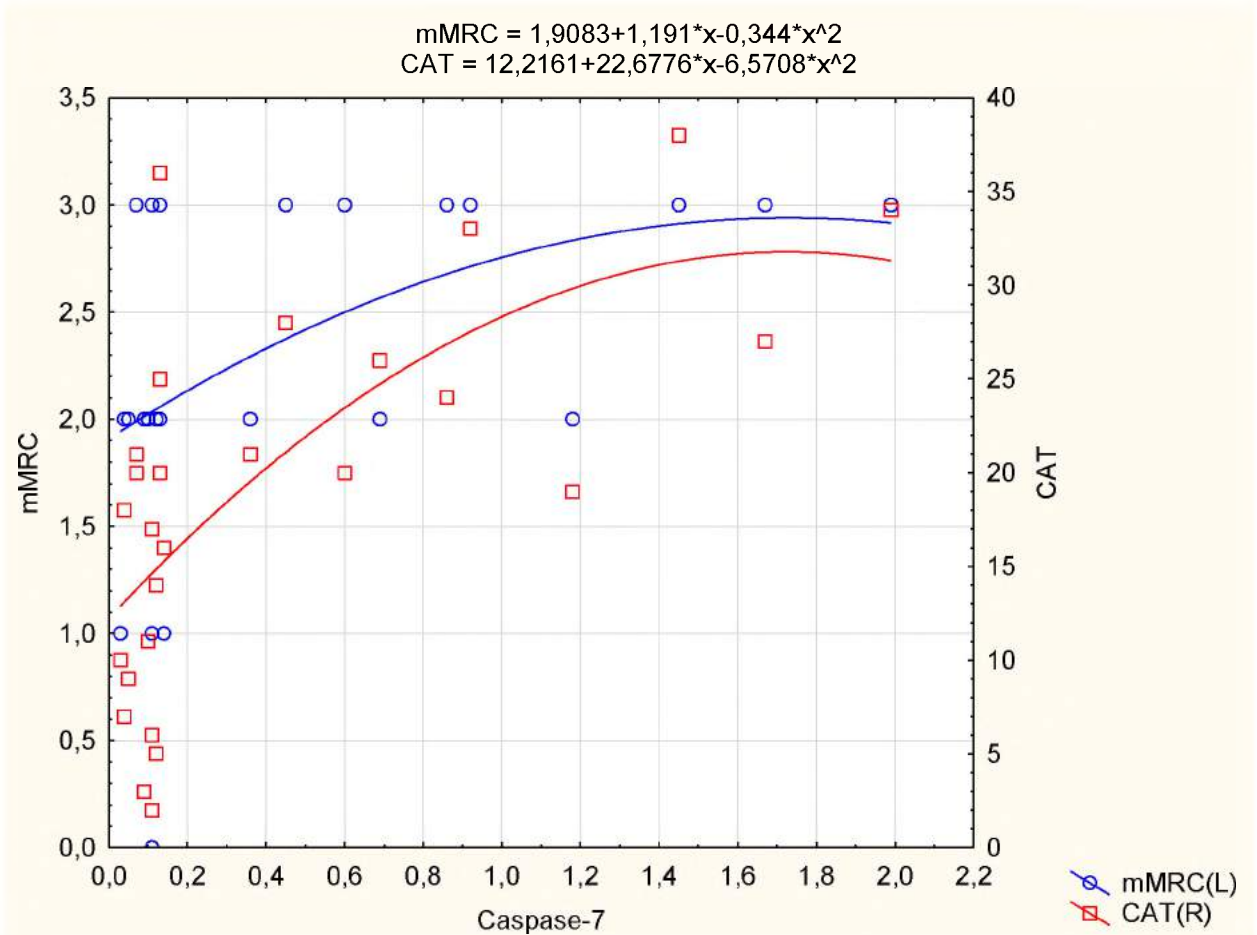


Рисунок 3.2 – Діаграма розсіювання взаємозв'язку між рівнем каспази-7 крові та виразністю клінічних проявів ХОЗЛ та якістю життя у хворих основної групи (ГХ+ХОЗЛ)

Отримані в ході регресійного аналізу дані свідчать, що взаємозв'язок між рівнем каспази-7 крові та бальним показником визначення майбутніх ризиків загострення за шкалою САТ у хворих основної групи найбільш адекватно характеризували моделі регресії квадратичного виду, при $R=0,73$, $R^2=0,53$, нормований $R^2=0,51$; $F=39,56$, $p<0,001$. При значеннях каспази-7 більше 0,4 нг/мл майже всі значення стандартизованого опитувальника САТ перевищували 20 балів – існує високий ризик загострень ХОЗЛ. Для МРС зазначені параметри регресійної моделі склали $R=0,42$, $R^2=0,17$, нормований $R^2=0,14$ при $F=5,26$ $p<0,03$, відповідно. Це також дозволяє відзначити, що рівень цієї цистеїнової протеази сироватки крові, відповідно до розрахованого квадратичного рівняння, визначає близько третини загальної

дисперсії величини SAT та 1/6 параметра виразності клінічних проявів ХОЗЛ (згідно MRC), що вказує важливу роль патологічної активації апоптозу у формуванні загострень у цієї групи пацієнтів.

Більш того, дослідження частоти зустрічальності з аналізом таблиць спряженості показало, що в осіб у верхньому квантілі (більше 1,6 нг/мл) достовірно частіше реєструвалися прогностично негативні параметри функції зовнішнього дихання – ізольоване зниження ОФВ1 / ФЖЕЛ ($\chi^2=4,85$ при $p=0,028$), а також показник частоти загострень в минулому році ($\chi^2=6,51$ при $p=0,011$). Ці дані вказують на потенційний асоціативний взаємозв'язок між рівнем загальноновизнаного маркера активності апоптотичних процесів і виразністю респіраторних порушень при ХОЗЛ на тлі ГХ.

У табл. 3.15 розглянуті особливості ВСП у пацієнтів основної групи залежно від степеню активності реалізації апоптозної програми у хворих із ХОЗЛ при ГХ. З цією метою ми розподілили хворих на 2 підгрупи в залежності від ступеня експресії цистеїнової протеази 9 типу: I-III vs IV квантіля.

Так, індекс стандартного відхилення всіх інтервалів NN – index SDNN статистично достовірно ($p<0,05$) паралельно із елевацією значень маркера апоптозу каспази-9 знижувався на 13,68%, порівнюючи між групами пацієнтів менше і більше IV квантіля згідно значень каспази-9. Стандартне відхилення всіх інтервалів NN – SDNN при цьому зменшилось на 3,41% із збільшенням значень каспази-9.

Стандартне відхилення середніх значень NN інтервалів, обчислених за всіма 5-хвилинними сегментами протягом всього запису (SDANN) збільшилось на 25,01% відповідно до підвищення рівня каспази-9 у пацієнтів більше IV квантіля порівняно із пацієнтами менше IV квантіля. Квадратний корінь з середньої суми квадратів різниць між суміжними NN інтервалами – RMSSD із ростом значень каспази-9 у когортах досліджуваних пацієнтів зменшився на третину – 31,56% статистично достовірно ($p<0,05$).

Таблиця 3.15 Характеристика параметрів варіабельності серцевого ритму в обстежених осіб в залежності від інтенсивності процесів апоптозу

Показники	Рівень каспази 9		Різниця між групами
	Менше IV квартиль (<Q75)	Більше IV квартиль (\geq Q75)	
	1	2	
Часовий аналіз			
index SDNN, мс	42,53 \pm 3,41 (35,84-49,22)	36,71 \pm 2,96 (30,92-42,51) *	-13,68%
SDNN, мс	85,33 [61,2;114,31]	88,24 [61,47;117,29]	-3,41%
SDANN, мс	118,73 \pm 15,32 (88,7-148,77)	148,43 \pm 30,3 (89,05-207,81)	25,01%
RMSSD, мс	19,2 \pm 1,63 (16-22,4)	13,14 \pm 1,24 (10,71-15,58)*	-31,56%
pNN50, %	1,95 \pm 0,62 (0,75-3,16)	0,44 \pm 0,12 (0,21-0,68)*	-77,44%
Спектральний аналіз			
LF, мс ² /Гц	511,73 \pm 105,5 (304,95-718,52)	344,57 \pm 80,34 (187,1-502,04)*	-32,67%
LFn, н.од.	81,34 \pm 0,59 (80,19-82,49)	86,33 \pm 0,89 (84,59-88,08)	6,13%
HF, мс ² /Гц	114,67 \pm 24,2 (67,24-162,09)	58,57 \pm 18,02 (23,26-93,88) *	-48,92%
HFn, н.од.	18,66 \pm 0,59 (17,51-19,81)	13,67 \pm 0,89 (11,92-15,41) *	-26,74%
LF/HF, ум.од.	4,47 \pm 0,26 (3,97-4,97)	6,46 \pm 0,37 (5,73-7,2) *	44,52%
TP, мс ² /Гц	1929,13 \pm 293,66 (1353,55-2504,71)	1435 \pm 199,6 (1043,79-1826,21) *	-25,61%
Примітка. * - відмінності з 1 підгрупою достовірні (p<0,05).			

Відсоток різниці між суміжними NN інтервалами, що відрізняються більш ніж на 50 мс – pNN50 демонстрував найбільшу різницю між групами пацієнтів менше і більше IV квартиля згідно значень каспази-9, адже депресія даного показника ВСР із збільшенням активності

апоптотичних процесів у пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ та ГХ становила 77,44%, будучи при цьому статистично значимою ($p < 0,05$).

Отже, чим вище активність процесів апоптозу в організмі пацієнтів із поєднаним захворюванням легеневої та серцево-судинної системи, тим менше показники часового аналізу ВСР, що свідчить про високий ризик розвитку несприятливих кардіо-васкулярних подій у даної когорти хворих.

Також був проведений спектральний аналіз ВСР пацієнтів із різними значеннями каспази-9. Досліджували, зокрема, низькочастотний (low frequency – LF) показник, на потужність в цьому діапазоні має вплив зміна тонусу обох компонентів вегетативної нервової системи (ВНС) – симпатичної та парасимпатичної. Згідно з даними більшості досліджень, потужність низькочастотного компонента відображає рівень тонусу симпатичного відділу ВНС. Значення LF у пацієнтів когорт менше і більше IV квартиля згідно значень каспази-9 демонструвало зниження на третину – 32,67% статистично достовірно ($p < 0,05$). LFn% - нормована потужність низьких частот при цьому збільшилася на 6,13%.

Високочастотний показник (high frequency – HF) – потужність в цьому частотному діапазоні визначається в основному парасимпатичним впливом і обумовлена дихальною аритмією. HF при наростанні активності процесів апоптозу згідно значень каспази-9 знизився найбільш суттєво – на 48,92% статистично достовірно ($p < 0,05$) порівняно між пацієнтами менше і більше IV квартиля рівня каспази-9. HFn% - нормована потужність високих частот статистично достовірно ($p < 0,05$) знизилась на 26,74%.

Індекс LF/HF, що є маркером співвідношення симпатичного і парасимпатичного впливів на серцево-судинну систему, збільшився на 44,52% при елевації каспази-9 до IV квартиля. При цьому TP – загальна спектральна потужність зменшилась на 25,61% статистично достовірно ($p < 0,05$).

Отримані результати спектрального аналізу ВСР свідчать про значну активацію симпатичного відділу ВНС при одночасному зниженні тонусу

парасимпатичного відділу ВНС у пацієнтів із більш високими значеннями маркера активності апоптозу – каспази-9, що в майбутньому може призвести до обтяження перебігу АГ на фоні ХОЗЛ та до виникнення цілого ряду кардіальних ускладнень.

Причому, слід зазначити, що у когорті осіб із високими концентраційними показниками рівня каспази-9, достовірно частіше реєструвалися хворі із низькими значеннями показника SDANN, предиктору негативного прогнозу ($\chi^2=4,1$ при $p<0,05$).

Таким чином, у пацієнтів із ХОЗЛ на тлі АГ виявлена елевація стану симпатичного відділу вегетативної нервової системи і зниження активності парасимпатичної частини вегетативного забезпечення, що може потенційно асоціюватися із підвищеним ризиком появи серйозних кардіоваскулярних кейсів у пацієнтів із даною коморбідністю

Далі, для оцінки спрямованості, тісноти та характеру пов'язаності між показниками між досліджуваними змінними, був проведений регресійний аналіз з метою побудови функціональної залежності. В якості незалежного аргументу (X) розглядали рівень активності каспази-9, а в якості залежної змінної (Y) – показник LF/HF. Отримані дані свідчили про те, що взаємозв'язок між числовими змінними у пацієнтів із рівнем каспази-9 менше 4 квартиля мала недостовірний характер, при цьому у хворих високою експресією даної цистеїнової протеази отримане співвідношення з високим ступенем точності і адекватності апроксимувалось моделлю експоненціального вигляду, а саме: $Y = 4,0578 * \exp(0,0901 * X)$ при $R = 0,547$, $R^2 = 0,30$, нормований $R^2 = 0,29$, $p=0,0083$). Таким чином, був продемонстрований достовірний щільний взаємозв'язок між значеннями представника сигнального ланцюга апоптозу, ефекторної каспази, і ступенем порушення відношення низькочастотного і високочастотного компонентів варіабельності серцевого ритму, причому ця модель пояснює близько 30% всієї дисперсії ключового показника активації симпатичної системи, що свідчить про потенційно високий ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Таким чином, проведений регресійний аналіз

показав наявність змін параметрів варіабельності серцевого ритму в залежності від рівня експресії каспази-9 у хворих із АГ на тлі ХОЗЛ, що свідчить про можливу нову «мішень» терапевтичної стратегії при ХОЗЛ – модуляція апоптотичної регуляції

Таким чином, пацієнти із коморбідною патологією в якості ХОЗЛ+ГХ демонстрували статистично достовірну ($p < 0,05$) значну елевацію проапоптотичного маркера каспази-7 до значень $0,41 \pm 0,09$ нг/мл, що на 272,73% вище порівняно із групою хворих на ГХ, та на 115,79% більше порівняно із групою пацієнтів із ХОЗЛ. Найвищий рівень каспази-9 відзначався у третій групі хворих із ХОЗЛ+ГХ – $2,36 \pm 0,39$ нг/мл, перевищуючи аналогічний показник першої групи пацієнтів із ГХ більш, ніж на 60%, та другої групи із ХОЗЛ на 85,83%, відповідно статистично достовірно ($p < 0,05$).

При поєднанні ХОЗЛ і ГХ більші значення каспаз статистично достовірно ($p < 0,05$) мали старші пацієнти – рівень каспази-7 був вище на 190,00%, а каспази-9 – на 118,90% вище у пацієнтів старше 50 років порівняно із пацієнтами до 50 років. Хворі із II стадією ХОЗЛ+ГХ мали статистично достовірно ($p < 0,05$) на 387,50% нижчі значення каспази-7 і на 198,28% ($p < 0,05$) нижчі значення каспази-9 порівняно із пацієнтами із III стадією ХОЗЛ+ГХ. Пацієнти із тривалістю ХОЗЛ до 5 років при наявності коморбідності ХОЗЛ+ГХ мали статистично достовірно на 231,58% нижчі рівні каспази-7 ($p < 0,05$), та на 104,96% нижчі рівні каспази-9 ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами із тривалістю ХОЗЛ більше 5 років при наявності коморбідності ХОЗЛ+ГХ. Пацієнти із тривалістю ГХ більше 5 років при наявності коморбідності ХОЗЛ+ГХ мали статистично достовірно на 180,95% нижчі рівні каспази-7 ($p < 0,05$), та на 82,28% нижчі рівні каспази-9 ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами із тривалістю ГХ більше 5 років при наявності коморбідності ХОЗЛ+ГХ. Пацієнти із поєднаною патологією ХОЗЛ+ГХ із низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком ($< 5\%$) демонстрували на 177,27% нижчі рівні каспази-7 ($p < 0,05$), та на 86,18% нижчі рівні каспази-9 ($p < 0,05$) порівняно із

пацієнтами із високим та дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком ($\geq 5\%$).

Метод прогнозування ризику госпіталізацій за рівнем сировоточної концентрації каспази-7 ($>0,4$ нг/мл) має досить високу специфічність (88,89%), чутливість (83,33%), хороші аналітичні характеристики (AUC_{ROC} становить 0,9) у поєднанні із високою позитивною і негативною передбачувальною значимістю (90,91% і 80,0, відповідно) щодо діагностики ризику необхідності у стаціонарному лікуванні.

Відносний ризик розвитку загострень ХОЗЛ у пацієнтів із каспазою-7 більше 0,4 нг/мл майже в 8 разів вище ($RR=7,7$ при 95% ДІ, який склав 1,13-52,12), при цьому відношення шансів склало більше 23 ($OR = 23,33$ при 1,99-273,31 95%СІ), порівняно із когортою хворих із рівнем каспази-7 менше 0,4 нг/мл.

Взаємозв'язок між величиною рівнем каспази-7 крові за даними регресійного аналізу та бальним показником визначення майбутніх ризиків загострення за шкалою САТ у хворих основної групи найбільш адекватно характеризують моделі регресії квадратичного виду, при $R=0,73$, $R^2=0,53$, нормований $R^2=0,51$; $F=39,56$ при $p<0,001$. При значеннях каспази-7 більше 0,4 нг/мл майже всі значення стандартизованого опитувальника САТ перевищували 20 балів – існує високий ризик загострень ХОЗЛ. Це також дозволяє відзначити, що рівень цієї цистеїнової протеази сироватки крові, відповідно до розрахованого квадратичного рівняння, визначає близько третини загальної дисперсії величини САТ та 1/6 параметра виразності клінічних проявів ХОЗЛ (згідно MRC), що вказує важливу роль патологічної активації апоптозу у формуванні загострень у цієї групи пацієнтів.

Отже, аналіз динаміки досліджуваних цистеїнових протеаз свідчить про статистично значущу елевацію даних маркерів апоптозу в умовах поєданого коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ, а також при збільшенні віку хворого, збільшенні тривалості та тяжкості перебігу як ГХ, так і ХОЗЛ, а також у пацієнтів із високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком.

У пацієнтів із ХОЗЛ на тлі АГ виявлена елевація стану симпатичного відділу вегетативної нервової системи і зниження активності парасимпатичної частини вегетативного забезпечення, що може потенційно асоціюватися із підвищеним ризиком появи серйозних кардіоваскулярних кейсів у пацієнтів із даною коморбідністю.

Інтенсифікація апоптотичних процесів достовірно спряжена із активацією симпатичного відділу вегетативної нервової системи, про що свідчить статистично значуще зростання показника симпато-вагального балансу LF/HF на 44,52%.

У когорті осіб із високими концентраційними показниками рівня каспази-9, достовірно частіше реєструвалися хворі із низькими значеннями показника SDANN ($\chi^2=4,1$ при $p<0,05$).

Проведений регресійний аналіз показав наявність змін параметрів варіабельності серцевого ритму в залежності від рівня експресії каспази-9 у хворих із АГ на тлі ХОЗЛ, що свідчить про можливу нову «мішень» терапевтичної стратегії при ХОЗЛ – модуляція апоптотичної регуляції.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [17, 144, 157, 159].

РОЗДІЛ 4

СТАН ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОГО БАЛАНСУ ТА РІВЕНЬ ЕКСПРЕСІЇ
БІЛКУ ST2 ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ
ОСОБЛИВОСТЕЙ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ
ХВОРОБОЮ

4.1 Ферментативна активність глутатіонової ланки та стан тіол-дисульфідної рівноваги у обстежених пацієнтів в залежності від клінічних особливостей захворювання

Відмінності в активності ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи наведено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Ензиматична активність глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у хворих різних груп, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показники, одиниці вимірювання	Групи хворих			Величина відмінностей
	Хворі на ГХ (n=33)	Хворі на ХОЗЛ (n=48)	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ (n=40)	
	1	2	3	
Активність ГТ, мкмоль/г білку	2,57±0,32 (1,95-3,19)	2,15±0,12 (1,92-2,39)	1,38±0,15 (1,08-1,67)	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Активність ГР, у. мкмоль/г білку	2,62±0,41 (1,82-3,42)	1,72±0,25 (1,24-2,21)	0,87±0,13 (0,62-1,12)	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Активність ГПО, мкмоль/г білку	9,5±1,05 (7,45-11,56)	6,62±0,87 (4,92-8,32)	4,25±0,63 (3,02-5,48)	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$

Ензиматична активність ГТ у групі хворих на ГХ була максимальною, складаючи 2,57±0,32 (1,95-3,19) мкмоль/г білку, при цьому була достовірно

вище, ніж аналогічні показники груп хворих на ХОЗЛ та з коморбідністю. Різниця склала 86,23% та 55,8%, відповідно.

Активність ГР знову виявилася на максимальному рівні у групі хворих із ГХ порівняно з іншими досліджуваними групами, складаючи $2,62 \pm 0,41$ мкмоль/г білку. У хворих на ХОЗЛ даний маркер антиоксидантного захисту становив $1,72 \pm 0,25$ мкмоль/г білку, що статистично достовірно ($p < 0,05$) на 43,5% менше рівня ГР у групі хворих на ГХ. При коморбідному стані ХОЗЛ на тлі ГХ активність ГР становила $0,87 \pm 0,13$ мкмоль/г білку, тобто менше аналогічного показника у пацієнтів першої групи на 123,53% ($p < 0,05$) та на 55,76% по відношенню до пацієнтів із ХОЗЛ другої групи ($p < 0,05$).

Активність ГПО на фоні ГХ становила $9,50 \pm 1,05$ мкмоль/г білку, на фоні ХОЗЛ даний показник фіксувався на рівні $6,62 \pm 0,87$ мкмоль/г білку, будучи статистично достовірно нижче на 52,33% ($p < 0,05$) порівняно з першою групою. При поєднаному перебігу ХОЗЛ та ГХ значення ензиму ГПО демонстрували найнижчу активність на рівні $4,25 \pm 0,63$ мкмоль/г білку, що статистично значимо нижче аналогічного показника першої та другої груп хворих на 201,15% та 97,70% відповідно ($p < 0,05$). Також слід зазначити, що активність ГТ, ГР та ГПО при ГХ виявилась достовірно нижче, ніж аналогічні показники групи контролю на 42,56%, 54,15% та 118,45%, відповідно ($p < 0,01$).

Зміни тіол-дисульфідного балансу у відповідних групах наведено у таблиці 4.2.

Відновлений глутатіон (G-глутамініл-L-цистсиніл-гліцин), маркер функціональної активності тіол-дисульфідної системи до відновлення затрачених ресурсів на фоні активації вільно-радикального пошкодження клітин, демонстрував найвищі значення при моноозологіях, зокрема, при ГХ становив $8,89 \pm 1,36$ мкмоль/г білку, а при ХОЗЛ – $6,14 \pm 1,01$ мкмоль/г білку із різницею між цими групами в 44,79%. При поєднанні ГХ та ХОЗЛ ми спостерігали найнижчі рівні відновленого глутатіону – $4,66 \pm 0,74$ мкмоль/г білку, що статистично значимо ($p < 0,05$) нижче від рівнів відновленого

глутатіону в групі із ГХ на 90,77%, та на 31,76% нижче порівняно із групою хворих на ХОЗЛ ($p < 0,05$).

Таблиця 4.2 – Показники тіол-дисульфідного балансу у обстежених осіб залежно від групи, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показники, одиниці вимірювання	Групи хворих			Величина відмінностей між групами
	Хворі на ГХ (n=33)	Хворі на ХОЗЛ (n=48)	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ (n=40)	
	1	2	3	
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	8,89±1,36 (6,22-11,56)	6,14±1,01 (4,16-8,11)	4,66±0,74 (3,21-6,12)	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	1,13±0,18 (0,78-1,49)	1,24±0,31 (0,64-1,84)	1,99±0,51 (0,98-3)	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Співвідношення від./окис. форм, у.о.	7,97±0,15 (7,68-8,25)	6,45±0,41 (5,66-7,25)	3,81±0,34 (3,15-4,47)	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
SH-групи, мкмоль/г білку	74,67±14,42 (46,4- 102,95)	55,9±6,55 (43,07- 68,74)	36,73±4,21 (28,47- 44,99)	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$

Окислюваний глутатіон (с окисленим селеном Se-), як ознака функціональної декомпенсації антиоксидантної активності тіол-дисульфідної системи, навпаки, був максимальним при захворюванні на ГХ та ХОЗЛ – 1,99±0,51 мкмоль/г білку, перевищуючи аналогічний показник груп із монопатологією ГХ на 43,22% статистично достовірно ($p < 0,05$), та монопатологією на ХОЗЛ на 37,69%. Окислюваний глутатіон визначався на рівні 1,13±0,18 мкмоль/г білку при ГХ, та 1,24±0,31 мкмоль/г білку при

ХОЗЛ, а різниця між групами складала 8,87% на користь ХОЗЛ, тобто реєструвалася лише недостовірною тенденція до зростання цього показника.

Співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону цілком відображає вищезначену динаміку даних показників по групах, демонструючи найбільший потенціал тіол-дисульфідної системи при ГХ – $7,97 \pm 0,15$ у.о., а найнижчі значення при коморбідності – $3,81 \pm 0,34$ у.о., причому відсоткова різниця між трьома групами була статистично значущою у кожному випадку щодо даного співвідношення: ГХ vs. ХОЗЛ – 23,57% ($p < 0,05$), ГХ vs. ГХ+ХОЗЛ – 109,19% ($p < 0,05$), ХОЗЛ vs. ГХ+ХОЗЛ – 69,29% ($p < 0,05$).

Рівень SH-груп виявлено на рівні $74,67 \pm 14,42$ мкмоль/г білку при ГХ, що на 33,58% вище аналогічного показника в групі з ХОЗЛ ($55,9 \pm 6,55$ мкмоль/г білку), та на 103,29% вище статистично достовірно ($p < 0,05$) в групі ХОЗЛ+ГХ ($36,73 \pm 4,21$ мкмоль/г білку). Різниця між другою та третьою групами щодо значень SH-груп також була статистично значимою на рівні 52,19% ($p < 0,05$).

Ензиматична активність глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у обстежених осіб в залежності від віку наведена у табл. 4.3.

Таблиця 4.3 – Ензиматична активність глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у обстежених осіб в залежності від віку хворих, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 3 vs 2
	Молодше 50 років	Старше 50 років	В цілому по групі пацієнтів	
1	2	3	4	5
Хворі на ГХ				
Активність ГТ, мкмоль/г білку	$2,91 \pm 0,46$ (2,01-3,82)	$2,27 \pm 0,43$ (1,42-3,12)	$2,57 \pm 0,32$ (1,95-3,19)	-21,99%
Активність ГР, у. мкмоль/г білку	$2,92 \pm 0,67$ (1,61-4,23)	$2,36 \pm 0,51$ (1,35-3,36)	$2,62 \pm 0,41$ (1,82-3,42)	-19,18%

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5
Активність ГПО, мкмоль/г білку	12,01±1,43 (9,2-14,8)	7,28±1,11 (5,1-9,47)*	9,5±1,05 (7,45-11,56)	-39,38%
Хворі на ХОЗЛ				
Активність ГТ, мкмоль/г білку	2,33±0,12 (2,09-2,57)	1,96±0,2 (1,56-2,36)*	2,15±0,12 (1,92-2,39)	-15,88%
У., мкмоль/г білку	1,79±0,32 (1,15-2,42)	1,66±0,39 (0,88-2,43)	1,72±0,25 (1,24-2,21)	-7,26%
Активність ГПО, мкмоль/г білку	7,77±1,04 (5,73-9,81)	5,34±1,35 (2,69-7,99)	6,62±0,87 (4,92-8,32)	-31,27%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ				
Активність ГТ, мкмоль/г білку	1,93±0,16 (1,63-2,24)	1,08±0,18 (0,73-1,42)*	1,38±0,15 (1,08-1,67)	-44,04%
Активність ГР, у. мкмоль/г білку	1,24±0,19 (0,86-1,62)	0,64±0,15 (0,34-0,94)**	0,87±0,13 (0,62-1,12)	-48,39%
Активність ГПО, мкмоль/г білку	5,56±0,93 (3,75-7,38)	3,23±0,8 (1,66-4,8)*	4,25±0,63 (3,02-5,48)	-41,91%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою пацієнтів молодше 50 років.				
Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів молодше 50 років.				

Пацієнти із ГХ мали різну активність глутатіон-залежних ферментів у зв'язку із різним віком хворого: активність ГТ була на 21,99% вища у пацієнтів із ГХ молодше 50 років порівняно із старшою віковою групою пацієнтів. Аналогічна динаміка спостерігалася нами і по відношенню ГР і ГПО, де більш молодші пацієнти мали на 19,18 та 39,38% ($p < 0,05$) вищу активність ферментів відповідно відносно пацієнтів із ГХ старше 50 років.

У пацієнтів, що мали лише одне захворювання у вигляді ХОЗЛ збільшення віку пацієнта також призводило до зниження активності ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи. Хворі до 50 років мали більшу активність ГТ на 15,88% ($p < 0,05$), ГР – на 7,26%, ГПО – на 31,27% порівняно із пацієнтами аналогічної експериментальної групи, проте старше 50 років.

Найбільша різниця в межах статистичної значущості у показниках активності антиокисних глутатіон-залежних ензимів в залежності від віку пацієнтів була виявлена нами в групі хворих із коморбідністю. Так, пацієнти до 50 років із захворюваннями ХОЗЛ+ГХ мали на 44,04% ($p<0,05$) активнішу ГТ, на 48,39% ($p<0,01$) активнішу ГР, та на 41,91% ($p<0,05$) активнішу ГПО відносно пацієнтів із ХОЗЛ+ГХ віком старше 50 років. В цілому зрозуміло, що у пацієнтів старшої вікової категорії компенсаторна спроможність антиоксидантних ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи значно нижче порівняно із молодшими пацієнтами, що негативно впливає на перебіг як однієї патології, так і коморбідності.

Процентна різниця відмінностей активності глутатіон-залежних ферментів у обстежених осіб в залежності від віку хворих та коморбідності наведена у табл. 4.4.

Таблиця 4.4 – Величина відмінностей активності глутатіон-залежних ферментів у обстежених осіб в залежності від віку хворих та коморбідності

Показник, одиниці вимірювання	Величина відмінностей			
	$\Delta\%$ ХОЗЛ+ГХ vs ГХ		$\Delta\%$ ХОЗЛ+ГХ vs ХОЗЛ	
	Молодше 50 років	Старше 50 років	Молодше 50 років	Старше 50 років
Активність ГТ, мкмоль/г білку	-17,17%*	-44,90%*	-33,68%*	-52,42%*
Активність ГР, у. мкмоль/г білку	-30,73%*	-61,45%*	-57,53%	-72,88%*
Активність ГПО, мкмоль/г білку	-28,44%**	-39,51%*	-53,71%	-55,63%
Примітка 1. * – $p<0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою із ГХ або ХОЗЛ;				
Примітка 2. ** – $p<0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою із ГХ або ХОЗЛ.				

Наступним кроком був аналіз потенціалу глутатіонової системи антиоксидантного захисту організму у порівнянні між різними групами між

собою в залежності від віку хворих. Пацієнти із ГХ мали найвищу активність усіх досліджуваних ферментів як у молодшій віковій категорії хворих, так і в старшій. В той же час пацієнти із коморбідністю демонстрували статистично достовірні найнижчі показники даних антиокисних глутатіонзалежних ензимів-маркерів. Пацієнти до 50 років із ХОЗЛ+ГХ мали на 17,17% ($p<0,05$) нижчу активність ГТ, на 30,73% ($p<0,05$) - ГР, та на 28,44% ($p<0,01$) – ГПО порівняно із пацієнтами із монозологією ГХ віком до 50 років. Пацієнти старше 50 років із ХОЗЛ+ГХ порівняно із пацієнтами із ГХ аналогічної вікової категорії мали виражену депресію активності ГТ на 44,90% ($p<0,05$), ГР – на 61,45% ($p<0,05$) і ГПО – на 39,51% ($p<0,05$) відповідно.

При порівнянні пацієнтів із ХОЗЛ+ГХ до 50 років із пацієнтами із ХОЗЛ до 50 років, виявлено, що компенсаторна спроможність антиоксидантних ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи знижена на фоні коморбідності. Активність ГТ, ГР та ГПО була вища на 33,68 ($p<0,05$), 57,53 та 53,71% у хворих на ХОЗЛ молодше 50 років відносно хворих на ХОЗЛ+ГХ молодше 50 років. Активність ГТ, ГР та ГПО була вища на 52,42 ($p<0,05$), 72,88 ($p<0,05$) та 55,63% у хворих на ХОЗЛ старше 50 років відносно хворих на ХОЗЛ+ГХ старше 50 років.

Показники тіол-дисульфідної рівноваги у обстежених осіб в залежності від віку наведені у табл. 4.5. Молодші за 50 років хворі на ГХ мали на 39,27% нижчі значення відновленого глутатіону, на 54,55% ($p<0,05$) нижчі значення окислюваного глутатіону, на 17,84% менше SH-груп, а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було вище на 6,08% при порівнянні із пацієнтами старшими 50 років із ГХ. У пацієнтів, що мали тільки ХОЗЛ із різних вікових категорій виявлена наступна ситуація зі зміною компонентів тіол-дисульфідної системи: молодші хворі із ХОЗЛ мали на 37,62% нижчі значення відновленого глутатіону, на 143,24% ($p<0,05$) нижчі значення окислюваного глутатіону, на 13,39% більше SH-груп, а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було вище на 21,20% ($p<0,05$) порівняно із пацієнтами старшими 50 років із ХОЗЛ.

Таблиця 4.5. – Показники тіол-дисульфідної рівноваги у обстежених осіб в залежності від віку хворих, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 3 vs 2
	Молодше 50 років	Старше 50 років	В цілому по групі пацієнтів	
1	2	3	4	5
Хворі на ГХ				
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	7,36 \pm 2,13 (3,18-11,54)	10,25 \pm 1,73 (6,86-13,65)	8,89 \pm 1,36 (6,22-11,56)	39,27%
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	0,88 \pm 0,24 (0,4-1,36)	1,36 \pm 0,25 (0,87-1,84)*	1,13 \pm 0,18 (0,78-1,49)	54,55%
Співвідношен- ня від./окис. форм, у.о.	8,23 \pm 0,19 (7,86-8,61)	7,73 \pm 0,19 (7,35-8,11)	7,97 \pm 0,15 (7,68-8,25)	-6,08%
SH-групи, мкмоль/г білку	68,23 \pm 14,78 (39,27-97,2)	80,4 \pm 24,64 (32,1-128,7)	74,67 \pm 14,42 (46,4-102,95)	17,84%
Хворі на ХОЗЛ				
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	5,21 \pm 1,34 (2,58-7,85)	7,17 \pm 1,52 (4,18-10,15)	6,14 \pm 1,01 (4,16-8,11)	37,62%
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	0,74 \pm 0,19 (0,37-1,11)	1,8 \pm 0,57 (0,69-2,92)*	1,24 \pm 0,31 (0,64-1,84)	143,24%
Співвідношен- ня від./окис. форм, у.о.	7,17 \pm 0,22 (6,75-7,6)	5,65 \pm 0,76 (4,17-7,13)*	6,45 \pm 0,41 (5,66-7,25)	-21,20%
SH-групи, мкмоль/г білку	59,69 \pm 8,19 (43,64-75,74)	51,7 \pm 10,75 (30,63-72,76)	55,9 \pm 6,55 (43,07-68,74)	-13,39%

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4	5
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ				
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	2,22±0,43 (1,39-3,05)	5,71±1,03 (3,70-7,73)**	4,66±0,74 (3,21-6,12)	157,21%
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	0,54±0,18 (0,2-0,89)	2,76±0,71 (1,37-4,16)*	1,99±0,51 (0,98-3,00)	411,11%
Співвідношен- ня від./окис. форм, у.о.	4,94±0,48 (4,01-5,87)	2,93±0,4 (2,14-3,71)*	3,81±0,34 (3,15-4,47)	-40,69%
SH-групи, мкмоль/г білку	48,7±6,66 (35,65-61,76)	30,34±4,75 (21,04-39,65)**	36,73±4,21 (28,47-44,99)	-37,70%
Примітка 1. * – p<0,05 при порівнянні з групою пацієнтів молодше 50 років. Примітка 2. ** – p<0,01 при порівнянні із групою пацієнтів молодше 50 років.				

Найбільш виражена різниця між досліджуваними показниками у молодших та старших за 50 років хворих була виявлена саме в групі поєднання ХОЗЛ та ГХ. У молодших 50 років хворих із коморбідністю ХОЗЛ+ГХ відновлений глутатіон був на 157,21% (p<0,01) нижче, окислюваний глутатіон – на 411,11% (p<0,05) нижче, рівень SH-груп був вище на 37,70% (p<0,01), а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було вище на 40,69% (p<0,05) порівняно із пацієнтами старшими 50 років із ХОЗЛ+ГХ.

Таким чином простежується статистично достовірна тенденція зменшення компенсаторних резервів глутатінової ланки тіол-дисульфідної системи в сторону збільшення окислених форм і зменшення відновлених форм глутатіону із підвищенням віку хворого, та при наявності у пацієнтів одночасно ХОЗЛ і ГХ.

Процентна різниця відмінностей параметрів метаболізму глутатіону та компонентів тіол-дисульфідного балансу у обстежених осіб в залежності від віку хворих та коморбідності продемонстровано у табл. 4.6.

Таблиця 4.6 – Величина відмінностей параметрів метаболізму глутатіону та компонентів тіол-дисульфідного балансу у обстежених осіб в залежності від віку хворих та коморбідності

Показник, од. виміру	Величина відмінностей			
	Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ГХ		Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ХОЗЛ	
	Молодше 50 років	Старше 50 років	Молодше 50 років	Старше 50 років
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	-57,39%*	-20,36%*	-69,84%*	-44,29%
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	-27,03%	53,33%*	-38,64%	102,94%
Співвідношення від./окис. форм, у.о.	-31,10%*	-48,14%*	-39,98%*	-62,10%*
SH-групи, мкмоль/г білку	-18,41%	-41,32%**	-28,62%	-62,26%*
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою із ГХ або ХОЗЛ.				
Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою із ГХ або ХОЗЛ.				

При порівнянні хворих із різних вікових категорій із ХОЗЛ+ГХ та монопатологією ГХ відносно вищезначених показників отримали результати, котрі свідчать про елевацію рівнів окислюваного глутатіону на фоні коморбідності у пацієнтів старше 50 років. Молодші 50 років пацієнти із ХОЗЛ+ГХ мали на 57,39% ($p < 0,05$) менші рівні відновленого глутатіону, на 27,03% менші рівні окислюваного глутатіону, на 18,41% нижчі рівні SH-груп, а також на 31,10% ($p < 0,05$) менше співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону порівняно із пацієнтами із ГХ до 50 років. Старше 50 років пацієнти із ХОЗЛ+ГХ мали на 20,36% ($p < 0,05$) менші рівні відновленого глутатіону, на 53,33% ($p < 0,05$) більші рівні окислюваного глутатіону, на 41,32% ($p < 0,01$) нижчі рівні SH-груп, а також на 48,14% ($p < 0,05$) менше співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону порівняно із пацієнтами із ГХ старше 50 років.

Схожа картина спостерігалася і при порівнянні пацієнтів із ХОЗЛ+ГХ та

мононозологією ХОЗЛ із різними віковими категоріями відносно балансу тіол-дисульфідних сполук і пригнічення антиоксидантного захисту організму із збільшенням віку хворих та в умовах поєднаної патології. Молодші 50 років пацієнти із ХОЗЛ+ГХ мали на 69,84% ($p<0,05$) менші рівні відновленого глутатіону, на 38,64% менші рівні окислюваного глутатіону, на 28,62% нижчі рівні SH-груп, а також на 39,98% ($p<0,05$) менше співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону порівняно із пацієнтами із ХОЗЛ до 50 років. Старше 50 років пацієнти із ХОЗЛ+ГХ мали на 44,29% менші рівні відновленого глутатіону, на 102,94% більші рівні окислюваного глутатіону, на 62,26% ($p<0,05$) нижчі рівні SH-груп, а також на 62,10% ($p<0,05$) менше співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону порівняно із пацієнтами із ХОЗЛ старше 50 років.

Дані ензиматичної активності глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ наведені у табл. 4.7.

Таблиця 4.7 – Ензиматична активність глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ хворих, $M\pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, одиниці вимірювання	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 3 vs 2
	II стадія	III стадія	В цілому по групі пацієнтів	
1	2	3	4	5
Хворі на ХОЗЛ				
Активність ГТ, мкмоль/г білку	2,36 \pm 0,16 (2,04-2,68)	2,06 \pm 0,16 (1,75-2,37)	2,15 \pm 0,12 (1,92-2,39)	-12,71%
Активність ГР, у. мкмоль/г білку	1,77 \pm 0,44 (0,92-2,63)	1,7 \pm 0,31 (1,1-2,31)	1,72 \pm 0,25 (1,24-2,21)	-3,95%
Активність ГПО, мкмоль/г білку	6,65 \pm 0,99 (4,71-8,58)	6,6 \pm 1,21 (4,24-8,97)	6,62 \pm 0,87 (4,92-8,32)	-0,75%

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4	5
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ				
Активність ГТ, мкмоль/г білку	1,91±0,11 (1,69-2,12)	0,8±0,16 (0,48-1,12)*	1,38±0,15 (1,08-1,67)	-58,12%
Активність ГР, у. мкмоль/г білку	1,37±0,11 (1,15-1,6)	0,27±0,05 (0,17-0,38)*	0,87±0,13 (0,62-1,12)	-80,29%
Активність ГПО, мкмоль/г білку	5,71±0,83 (4,09-7,33)	2,23±0,68 (0,88-3,57)**	4,25±0,63 (3,02-5,48)	-60,95%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою пацієнтів із II стадією ХОЗЛ. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів з III стадією ХОЗЛ.				

Пацієнти із ХОЗЛ на II стадії перебігу даної легеневої патології мали дещо вищу активність глутатіон-залежних ферментів порівняно із пацієнтами на III стадії перебігу ХОЗЛ: ГТ активніше на 12,71%, ГР – на 3,95%, ГПО – на 0,75%, проте дана різниця рівнів показників не набувала статистичної значущості.

Хворі на ХОЗЛ+ГХ на II стадії перебігу ХОЗЛ мали більшу статистично значиму різницю рівнів вищезначених маркерів порівняно із пацієнтами на III стадії перебігу ХОЗЛ при коморбідності з ГХ. Так, ГТ була активніше на 58,12% ($p < 0,05$), ГР – на 80,29% ($p < 0,05$), ГПО – на 60,95% ($p < 0,01$).

Клінічна прогресія легеневої патології, особливо при її поєднанні із ГХ значно інактивувала функціональну спроможність антиокисних глутатіонзалежних ензимів-маркерів та виключала можливі шляхи метаболічної інактивації ди-(2-хлоретил)-сульфіду, котрі пов'язані з глутатіоновою системою.

Процентна різниця відмінностей активності глутатіон-залежних ферментів у обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ хворих та коморбідності показані у табл. 4.8.

Таблиця 4.8 – Величина відмінностей активності глутатіон-залежних ферментів у обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ хворих та коморбідності

Показник, одиниці вимірювання	Величина відмінностей	
	Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ХОЗЛ	
	II стадія	III стадія
Активність ГТ, мкмоль/г білку	-19,07%*	-61,17%**
Активність ГР, у. мкмоль/г білку	-22,60%	-84,12%**
Активність ГПО, мкмоль/г білку	-14,14%	-66,21%*
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ХОЗЛ. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ХОЗЛ.		

Якщо порівнювати активність глутатіон-залежних ензимів у групах ХОЗЛ+ГХ та ХОЗЛ в залежності від тяжкості перебігу легеневого захворювання, на II стадії перебігу ХОЗЛ у пацієнтів із ХОЗЛ+ГХ активність ГТ знижена на 19,07% ($p < 0,05$), ГР – на 22,60%, ГПО – на 14,14% при порівнянні із пацієнтами, що хворіють тільки на ХОЗЛ II стадії перебігу.

На III стадії перебігу ХОЗЛ у пацієнтів із ХОЗЛ+ГХ активність ГТ знижена на 61,17% ($p < 0,01$), ГР – на 84,12% ($p < 0,01$), ГПО – на 66,21% ($p < 0,05$) при порівнянні із пацієнтами, що хворіють тільки на ХОЗЛ III стадії перебігу. Таким чином, більш статистично значна інактивация глутатіон-залежних ензимів відбувається при поєднанні ХОЗЛ+ГХ та на III клінічній стадії перебігу ХОЗЛ.

Показники тіол-дисульфідної рівноваги у обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ наведені у табл. 4.9.

Таблиця 4.9. – Показники тіол-дисульфідної рівноваги у обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ хворих, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, одиниці вимірювання	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 2 vs 1
	II стадія	III стадія	В цілому по групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ХОЗЛ				
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	4,71 \pm 1,48 (1,82-7,61)	6,79 \pm 1,3 (4,24-9,35)	6,14 \pm 1,01 (4,16-8,11)	44,16%
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	0,67 \pm 0,21 (0,27-1,08)	1,5 \pm 0,42 (0,68-2,33)*	1,24 \pm 0,31 (0,64-1,84)	123,88%
Співвідношен- ня від./окис. форм, у.о.	7,23 \pm 0,31 (6,62-7,83)	6,09 \pm 0,56 (5-7,18)	6,45 \pm 0,41 (5,66-7,25)	-15,77%
SH-групи, мкмоль/г білку	61,87 \pm 11,51 (39,32-84,42)	53,15 \pm 8,16 (37,17-69,14)	55,9 \pm 6,55 (43,07-68,74)	-14,09%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ				
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	2,98 \pm 0,48 (2,04-3,91)	6,16 \pm 1,38 (3,46-8,85)*	4,66 \pm 0,74 (3,21-6,12)	106,71%
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	0,73 \pm 0,17 (0,39-1,07)	3,36 \pm 0,9 (1,59-5,13)*	1,99 \pm 0,51 (0,98-3)	360,27%
Співвідношен- ня від./окис. форм, у.о.	4,74 \pm 0,34 (4,08-5,41)	2,41 \pm 0,44 (1,56-3,26)*	3,81 \pm 0,34 (3,15-4,47)	-49,16%
SH-групи, мкмоль/г білку	52,2 \pm 4,53 (43,32-61,09)	19,85 \pm 1,53 (16,85-22,86)**	36,73 \pm 4,21 (28,47-44,99)	-61,97%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою пацієнтів із II стадією ХОЗЛ. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів з II стадією ХОЗЛ.				

Пацієнти із II стадією перебігу ХОЗЛ мали на 44,16% нижчі рівні відновленого глутатіону, на 123,88% ($p < 0,05$) нижчі значення окислюваного глутатіону та на 14,09% вищі рівні SH-групи, а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було більшим на 15,77% порівняно групи пацієнтів із ХОЗЛ та III стадією перебігу.

Більш виражена статистично достовірна різниця компонентів тіол-

дисульфідної системи залежно від варіанта перебігу захворювання легеневої системи виявлена в умовах поєднаної із ГХ патології. Пацієнти із II стадією перебігу ХОЗЛ+ГХ мали на 106,71% нижчі рівні відновленого глутатіону, на 360,27% ($p<0,05$) нижчі значення окислюваного глутатіону та на 61,97% ($p<0,01$) вищі рівні SH-групи, а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було більшим майже в два рази – на 49,16% ($p<0,05$) порівняно групи пацієнтів із ХОЗЛ III стадією перебігу в поєднанні із ГХ.

Процентна різниця відмінностей параметрів метаболізму глутатіону та компонентів тіол-дисульфідного балансу у обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ хворих та коморбідності показані у табл. 4.10.

Таблиця 4.10 – Величина відмінностей параметрів метаболізму глутатіону та компонентів тіол-дисульфідного балансу у обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ хворих та коморбідності

Показник, одиниці вимірювання	Величина відмінностей	
	$\Delta\%$ ХОЗЛ+ГХ vs ХОЗЛ	
	II стадія	III стадія
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	-36,73%	-9,28%
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	8,96%	124,00%*
Співвідношення від./окис. форм, у.о.	-34,44%*	-60,43%*
SH-групи, мкмоль/г білку	-15,63%	-62,65%**
Примітка 1. * – $p<0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ХОЗЛ. Примітка 2. ** – $p<0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ХОЗЛ.		

Подібна зміна досліджуваних маркерів відбувалася і при порівнянні пацієнтів із ХОЗЛ+ГХ та мононозологією ХОЗЛ із різними стадіями розвитку легеневої патології відносно балансу тіол-дисульфідних сполук і пригнічення антиоксидантного захисту організму із збільшенням стадії ХОЗЛ та в умовах

поєднаної патології. Пацієнти із ХОЗЛ II стадією перебігу та ГХ мали на 36,73% менші рівні відновленого глутатіону, на 8,96% вищі значення окислюваного глутатіону, на 15,63% нижчі рівні SH-груп, а також на 34,44% ($p<0,05$) менше співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону порівняно із пацієнтами із ХОЗЛ та II стадією. Пацієнти із ХОЗЛ III стадією перебігу та ГХ мали на 9,28% менші рівні відновленого глутатіону, на 124,00% ($p<0,05$) більші рівні окислюваного глутатіону, на 62,65% ($p<0,01$) нижчі рівні SH-груп, а також на 60,43% ($p<0,05$) менше співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону порівняно із пацієнтами із III стадією ХОЗЛ.

Ензиматична активність глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ наведені у табл. 4.11. Тривалість ХОЗЛ більше 5 років призводила до зниження активності глутатіон-залежних ензимів на 25,00% ($p<0,05$) для ГТ, на 46,72% ($p<0,05$) для ГР, на 46,81% ($p<0,05$) для ГПО порівняно із пацієнтами із ХОЗЛ тривалістю до 5 років. Аналогічна ситуація складалася і в групі із коморбідністю. Пацієнти із ХОЗЛ більше 5 років та ГХ демонстрували інактивіацію ферментативної здатності ГТ на 44,44% ($p<0,05$), ГР – на 61,76% ($p<0,01$), ГПО – на 56,26% ($p<0,01$) порівняно із пацієнтами із ХОЗЛ тривалістю до 5 років у поєднанні з ГХ.

Таблиця 4.11 – Ензиматична активність глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ хворих, $M\pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, одиниці вимірювання	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 3 vs 2
	До 5 років	Більше 5 років	В цілому по групі пацієнтів	
1	2	3	4	5
Хворі на ХОЗЛ				
Активність ГТ, мкмоль/г білку	2,48 \pm 0,13 (2,22-2,74)	1,86 \pm 0,14 (1,57-2,14)*	2,15 \pm 0,12 (1,92-2,39)	-25,00%
Активність ГР, у. мкмоль/г білку	2,29 \pm 0,37 (1,56-3,02)	1,22 \pm 0,24 (0,74-1,69)*	1,72 \pm 0,25 (1,24-2,21)	-46,72%

Продовження таблиці 4.11

1	2	3	4	5
Активність ГПО, мкмоль/г білку	8,78±1,11 (6,6-10,96)	4,67±0,99 (2,74-6,61)*	6,62±0,87 (4,92-8,32)	-46,81%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ				
Активність ГТ, мкмоль/г білку	1,89±0,18 (1,54-2,24)	1,05±0,17 (0,71-1,39)*	1,38±0,15 (1,08-1,67)	-44,44%
Активність ГР, у. мкмоль/г білку	1,36±0,17 (1,03-1,7)	0,52±0,13 (0,27-0,77)**	0,87±0,13 (0,62-1,12)	-61,76%
Активність ГПО, мкмоль/г білку	6,15±1,1 (3,98-8,31)	2,69±0,57 (1,58-3,8)**	4,25±0,63 (3,02-5,48)	-56,26%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні із групою пацієнтів з тривалістю ХОЗЛ до 5 років. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів з тривалістю ХОЗЛ до 5 років.				

Процентна різниця відмінностей активності глутатіон-залежних ферментів у обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ хворих та коморбідності показані у табл. 4.12.

Порівнюючи активність ферментів тіол-дисульфідної системи між групами поєднаної патології та ХОЗЛ в залежності від тривалості перебігу легеневої патології, простежується статистично достовірна зміна активності ензимів в сторону зменшення при збільшенні тривалості ХОЗЛ. Пацієнти із ХОЗЛ тривалістю до 5 років мали на 23,79% ($p < 0,05$) активнішу ГТ, на 40,61% ($p < 0,05$) активнішу ГР та на 29,95% активнішу ГПО порівняно із пацієнтами поєднаної патології ХОЗЛ+ГХ та тривалістю захворювання легень до 5 років.

Пацієнти із ХОЗЛ тривалістю більше 5 років мали на 43,55% ($p < 0,05$) активнішу ГТ, на 57,38% ($p < 0,01$) активнішу ГР та на 42,40% ($p < 0,05$) активнішу ГПО порівняно із пацієнтами поєднаної патології ХОЗЛ+ГХ та тривалістю захворювання легень більше 5 років.

Таблиця 4.12 – Величина відмінностей активності глутатіон-залежних ферментів у обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ хворих та коморбідності

Показник, од. виміру	Величина відмінностей	
	Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ХОЗЛ	
	До 5 років	Більше 5 років
Активність ГТ, мкмоль/г білку	-23,79%*	-43,55%*
Активність ГР, у. мкмоль/г білку	-40,61%*	-57,38%**
Активність ГПО, мкмоль/г білку	-29,95%	-42,40%*
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ХОЗЛ. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ХОЗЛ.		

Показники тіол-дисульфідної рівноваги у обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ наведені у табл. 4.13.

У хворих на ХОЗЛ потенціал глутатіонової системи антиоксидантного захисту зменшувався на фоні пролонгації перебігу легеневої патології. Так, пацієнти із тривалістю ХОЗЛ до 5 років мали на 21,79% більше відновленого глутатіону, на 63,44% менше окислюваного глутатіону, на 42,47% ($p < 0,01$) більше SH-груп, а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було на 26,76% ($p < 0,05$) вище відносно пацієнтів із ХОЗЛ більше 5 років.

Якщо пацієнти із тривалістю ХОЗЛ до 5 років мали також ГХ, то рівні відновленого глутатіону були на 49,86% нижче, а також на 235,37% ($p < 0,05$) було менше окислюваного глутатіону, на 47,37% ($p < 0,01$) більше SH-груп, а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було на 42,21% ($p < 0,01$) вище відносно пацієнтів із ХОЗЛ більше 5 років у поєднанні з ГХ.

Таблиця 4.13 – Показники тіол-дисульфідної рівноваги у обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ хворих $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, одиниці вимірювання	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	В цілому по групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ХОЗЛ				
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	6,93 \pm 1,58 (3,83-10,03)	5,42 \pm 1,32 (2,84-8)	6,14 \pm 1,01 (4,16-8,11)	-21,79%
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	0,93 \pm 0,21 (0,52-1,35)	1,52 \pm 0,55 (0,44-2,59)	1,24 \pm 0,31 (0,64-1,84)	63,44%
Співвідношен- ня від./окис. форм, у.о.	7,51 \pm 0,21 (7,09-7,93)	5,5 \pm 0,61 (4,3-6,7)*	6,45 \pm 0,41 (5,66-7,25)	-26,76%
SH-групи, мкмоль/г білку	71,99 \pm 9,53 (53,31-90,69)	41,42 \pm 6,4 (28,88-53,96)**	55,9 \pm 6,55 (43,07-68,74)	-42,47%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ				
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	3,45 \pm 0,55 (2,37-4,53)	5,17 \pm 1,19 (2,84-7,5)	4,66 \pm 0,74 (3,21-6,12)	49,86%
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	0,82 \pm 0,21 (0,41-1,23)	2,75 \pm 0,78 (1,22-4,27)*	1,99 \pm 0,51 (0,98-3,00)	235,37%
Співвідношен- ня від./окис. форм, у.о.	4,88 \pm 0,36 (4,17-5,59)	2,82 \pm 0,44 (1,97-3,68)**	3,81 \pm 0,34 (3,15-4,47)	-42,21%
SH-групи, мкмоль/г білку	51,61 \pm 6,31 (39,24-63,98)	27,16 \pm 3,95 (19,43-34,9)**	36,73 \pm 4,21 (28,47-44,99)	-47,37%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні із групою пацієнтів з тривалістю ХОЗЛ до 5 років. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів з тривалістю ХОЗЛ до 5 років.				

Процентна різниця відмінностей параметрів метаболізму глутатіону та компонентів тіол-дисульфідного балансу у обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ хворих та коморбідності показані у табл. 4.14.

Таблиця 4.14 – Величина відмінностей параметрів метаболізму глутатіону та компонентів тіол-дисульфідного балансу у обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ хворих та коморбідності

Показник, одиниці вимірювання	Величина відмінностей	
	Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ХОЗЛ	
	До 5 років	Більше 5 років
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	-50,22%*	-4,61%
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	-11,83%	80,92%
Співвідношення від./окис. форм, у.о.	-35,02%*	-48,73%*
SH-групи, мкмоль/г білку	-28,32%*	-34,43%*
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ХОЗЛ. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ХОЗЛ.		

Рівень відновленого глутатіону при наявності у пацієнта лише ХОЗЛ тривалістю до 5 років був у два рази вище – 50,22% ($p < 0,05$) відносно пацієнтів із коморбідністю та тривалістю ХОЗЛ до 5 років, рівень окислюваного глутатіону був більше на 11,83%, рівень SH-груп – на 28,32% ($p < 0,05$) вище, а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було вище на 35,02% ($p < 0,05$), перебуваючи в межах статистичної достовірності.

При тривалості ХОЗЛ більше 5 років відновлений глутатіон був вище лише на 4,61% відносно пацієнтів із коморбідністю та тривалістю ХОЗЛ більше 5 років, рівень окислюваного глутатіону був менше на 80,92%, рівень SH-груп – на 34,43% ($p < 0,05$) вище, а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було більше на 48,73% ($p < 0,05$).

Отже, збільшення тривалості легеневої патології, а також її поєднання із ГХ призводило до дисбалансу тіол-дисульфідних сполук і пригнічувало антиоксидантний захист організму, про що свідчать отримані нами результати. Значно зменшувалась ємність відновлених форм глутатіону при одночасному наростанні кількості окислюваних форм, що віддзеркалювалося у депресії співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону.

Ензиматична активність глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ наведені у табл. 4.15.

Збільшення тривалості ГХ також негативно впливало на активність ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи, знижуючи антиоксиданту ємність останньої. У хворих на ГХ тривалістю до 5 років активність ГТ була вища на 38,39% ($p < 0,05$), ГР – вище на 23,67%, ГПО активніше на 43,01% ($p < 0,05$) відносно пацієнтів із ГХ тривалістю більше 5 років.

Таблиця 4.15 – Ензиматична активність глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ хворих, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, одиниці вимірювання	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 3 vs 2
	До 5 років	Більше 5 років	В цілому по групі пацієнтів	
1	2	3	4	5
Хворі на ГХ				
Активність ГТ, мкмоль/г білку	3,23 \pm 0,53 (2,19-4,28)	1,99 \pm 0,25 (1,49-2,48)*	2,57 \pm 0,32 (1,95-3,19)	-38,39%
Активність ГР, у. мкмоль/г білку	3,01 \pm 0,69 (1,65-4,34)	2,29 \pm 0,48 (1,35-3,23)	2,62 \pm 0,41 (1,82-3,42)	-23,67%
Активність ГПО, мкмоль/г білку	12,3 \pm 1,5 8(9,2-15,41)	7,01 \pm 0,74 (5,57-8,46)*	9,5 \pm 1,05 (7,45-11,56)	-43,01%

Продовження таблиці 4.15

1	2	3	4	5
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ				
Активність ГТ, мкмоль/г білку	1,96±0,13 (1,69-2,22)	0,93±0,16 (0,61-1,25)**	1,38±0,15 (1,08-1,67)	-52,55%
Активність ГР, у. мкмоль/г білку	1,29±0,19 (0,92-1,66)	0,51±0,12 (0,27-0,74)*	0,87±0,13 (0,62-1,12)	-60,47%
Активність ГПО, мкмоль/г білку	5,42±0,76 (3,93-6,91)	2,98±0,9 (1,22-4,74)*	4,25±0,63 (3,02-5,48)	-45,02%
Примітка 1. * – p<0,05 при порівнянні із групою пацієнтів з тривалістю ГХ до 5 років. Примітка 2. ** – p<0,01 при порівнянні із групою пацієнтів з тривалістю ГХ до 5 років.				

Хворі на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ до 5 років також демонстрували статистично більшу активність глутатіон-залежних ензимів: ГТ на 52,55% (p<0,05), ГР на 60,47% (p<0,05), ГПО на 45,02% (p<0,05) вище порівняно із пацієнтами ХОЗЛ+ГХ та тривалістю кардіальної патології більше 5 років.

Процентна різниця відмінностей активності глутатіон-залежних ферментів у обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ хворих та коморбідності показані у табл. 4.16.

Порівнюючи активність ферментів тіол-дисульфідної системи між групами поєднаної патології та ГХ в залежності від тривалості перебігу судинної патології, простежується статистично достовірна зміна активності ензимів в сторону зменшення при збільшенні тривалості ГХ. Пацієнти із ГХ тривалістю до 5 років мали на 39,32% (p<0,05) активнішу ГТ, на 57,00% активнішу ГР та на 55,93% (p<0,01) активнішу ГПО порівняно із пацієнтами поєднаної патології ХОЗЛ+ГХ та тривалістю захворювання судин до 5 років.

Таблиця 4.16 – Величина відмінностей активності глутатіон-залежних ферментів у обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ хворих та коморбідності

Показник, одиниці вимірювання	Величина відмінностей	
	Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ГХ	
	До 5 років	Більше 5 років
Активність ГТ, мкмоль/г білку	-39,32%*	-53,27%*
Активність ГР, у. мкмоль/г білку	-57,00%	-77,73%*
Активність ГПО, мкмоль/г білку	-55,93%**	-57,49%*

Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ГХ.
Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ГХ.

Пацієнти із ГХ тривалістю більше 5 років мали на 53,27% ($p < 0,05$) активнішу ГТ, на 77,73% ($p < 0,05$) активнішу ГР та на 57,49% ($p < 0,05$) активнішу ГПО порівняно із пацієнтами поєднаної патології ХОЗЛ+ГХ та тривалістю ГХ більше 5 років.

Показники тіол-дисульфідної рівноваги у обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ наведені у табл. 4.17.

У хворих на ГХ потенціал глутатіонової системи антиоксидантного захисту також зменшувався на фоні пролонгації перебігу судинної патології. Пацієнти із тривалістю ГХ до 5 років мали на 42,09% менше відновленого глутатіону, на 60,47% ($p < 0,05$) менше окислюваного глутатіону, на 30,96% більше SH-груп, а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було на 10,55% вище відносно пацієнтів із ГХ більше 5 років.

Таблиця 4.17 – Показники тіол-дисульфідної рівноваги у обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ хворих, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, одиниці вимірювання	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	В цілому по групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ГХ				
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	7,27 \pm 2,11 (3,14-11,4)	10,33 \pm 1,74 (6,93-13,74)	8,89 \pm 1,36 (6,22-11,56)	42,09%
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	0,86 \pm 0,24 (0,38-1,33)	1,38 \pm 0,24 (0,9-1,86)*	1,13 \pm 0,18 (0,78-1,49)	60,47%
Співвідношен- ня від./окис. форм, у.о.	8,44 \pm 0,08 (8,28-8,6)	7,55 \pm 0,17 (7,21-7,88)	7,97 \pm 0,15 (7,68-8,25)	-10,55%
SH-групи, мкмоль/г білку	89,31 \pm 25,5 (39,34-139,29)	61,66 \pm 15,34 (31,6-91,73)	74,67 \pm 14,42 (46,4-102,95)	-30,96%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ				
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	2,94 \pm 0,47 (2,03-3,86)	5,69 \pm 1,22 (3,3-8,09)	4,66 \pm 0,74 (3,21-6,12)	93,54%
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	0,73 \pm 0,16 (0,41-1,05)	2,96 \pm 0,81 (1,37-4,55)*	1,99 \pm 0,51 (0,98-3)	305,48%
Співвідношен- ня від./окис. форм, у.о.	4,67 \pm 0,38 (3,93-5,41)	2,82 \pm 0,48(1,89- 3,76)*	3,81 \pm 0,34 (3,15-4,47)	-39,61%
SH-групи, мкмоль/г білку	50,54 \pm 6,52 (37,75-63,33)	26,1 \pm 3,37 (19,5-32,71)**	36,73 \pm 4,21 (28,47-44,99)	-48,36%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні із групою пацієнтів з тривалістю ГХ до 5 років. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів з тривалістю ГХ до 5 років.				

Пацієнти із ХОЗЛ та тривалістю ГХ до 5 років мали нижчі рівні відновленого глутатіону на 93,54%, а також на 305,48% ($p < 0,05$) було менше окислюваного глутатіону, на 48,36% ($p < 0,01$) більше SH-груп, а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було на 39,61% ($p < 0,05$) вище відносно

пацієнтів із ХОЗЛ та ГХ більше 5 років.

Процентна різниця відмінностей параметрів метаболізму глутатіону та компонентів тіол-дисульфідного балансу у обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ хворих та коморбідності показана у табл. 4.18.

Таблиця 4.18 – Величина відмінностей параметрів метаболізму глутатіону та компонентів тіол-дисульфідного балансу у обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ хворих та коморбідності

Показник, одиниці вимірювання	Величина відмінностей	
	Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ГХ	
	До 5 років	Більше 5 років
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	-59,56%*	-44,92%*
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	-15,12%	114,49%*
Співвідношення від./окис. форм, у.о.	-44,67%*	-62,65%*
SH-групи, мкмоль/г білку	-43,41%	-57,67%*
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ГХ. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ГХ.		

Рівень відновленого глутатіону при наявності у пацієнта лише ГХ тривалістю до 5 років був вище на 59,56% ($p < 0,05$) відносно пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ+ГХ та тривалістю ГХ до 5 років, рівень окислюваного глутатіону був більше на 15,12%, рівень SH-груп – на 43,41% вище, а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було вище на 44,67% ($p < 0,05$), перебуваючи в межах статистичної достовірності.

При тривалості ГХ більше 5 років відновлений глутатіон був вище лише на 44,92% ($p < 0,05$) відносно пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ та ГХ і тривалістю

ГХ більше 5 років, рівень окислюваного глутатіону був менше на 114,49% ($p < 0,05$), рівень SH-груп – на 57,67% ($p < 0,05$) вище, а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було більше на 62,65% ($p < 0,05$).

Збільшення тривалості перебігу судинної патології значно зменшувало антиоксидантну спроможність відновлених форм глутатіону при одночасному наростанні кількості окислюваних форм, що призводило до зниження співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону.

Ензиматична активність глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у обстежених осіб в залежності від рівня сумарного кардіоваскулярного ризику наведені у табл. 4.19.

Низький та помірний сумарний кардіоваскулярний ризик ($< 5\%$) у пацієнтів із ГХ асоціювався із більшою активністю ферментів тіол-дисульфідної системи. ГТ була активніше на 26,04%, ГР активніше на 5,22%, а ГПО активніше на 33,64% ($p < 0,05$) відносно пацієнтів із ГХ та високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком ($\geq 5\%$).

Подібну динаміку спостерігали і у пацієнтів із ХОЗЛ без супутньої патології. При виявленні у пацієнтів із ХОЗЛ низького та помірного сумарного кардіоваскулярного ризику ($< 5\%$), відмічається більша активність глутатіон-залежних ензимів: на 26,02% ($p < 0,05$) для ГТ, на 33,17% ($p < 0,05$) для ГР, на 29,61% для ГПО порівняно із пацієнтами із ХОЗЛ та високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком ($\geq 5\%$).

Ще більша різниця у функціонуванні глутатіон-деградуючих ферментів виявлена в групі коморбідності в залежності від сумарного кардіоваскулярного ризику хворих. У пацієнтів із ХОЗЛ+ГХ низького та помірного сумарного кардіоваскулярного ризику ($< 5\%$), відмічається більша активність глутатіон-залежних ензимів: на 41,30% ($p < 0,05$) для ГТ, на 47,06% ($p < 0,05$) для ГР, на 39,47% ($p < 0,01$) для ГПО порівняно із пацієнтами із ХОЗЛ+ГХ та високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком ($\geq 5\%$).

Таблиця 4.19 – Ензиматична активність глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у обстежених осіб в залежності від рівня сумарного кардіоваскулярного ризику хворих, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, одиниці вимірювання	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 3 vs 2
	Низький та помірний (ризик < 5%)	Високий та дуже високий (ризик $\geq 5\%$)	В цілому по групі пацієнтів	
1	2	3	4	5
Хворі на ГХ				
Активність ГТ, мкмоль/г білку	2,88 \pm 0,48 (1,94-3,83)	2,13 \pm 0,3 (1,54-2,72)	2,57 \pm 0,32 (1,95-3,19)	-26,04%
Активність ГР, у. мкмоль/г білку	2,68 \pm 0,58 (1,54-3,82)	2,54 \pm 0,59 (1,38-3,69)	2,62 \pm 0,41 (1,82-3,42)	-5,22%
Активність ГПО, мкмоль/г білку	11,03 \pm 1,53 (8,04-14,03)	7,32 \pm 0,86 (5,63-9,01)*	9,5 \pm 1,05 (7,45-11,56)	-33,64%
Хворі на ХОЗЛ				
Активність ГТ, мкмоль/г білку	2,46 \pm 0,11 (2,23-2,68)	1,82 \pm 0,16 (1,5-2,14)*	2,15 \pm 0,12 (1,92-2,39)	-26,02%
Активність ГР, у. мкмоль/г білку	2,05 \pm 0,33 (1,4-2,69)	1,37 \pm 0,35 (0,69-2,04)*	1,72 \pm 0,25 (1,24-2,21)	-33,17%
Активність ГПО, мкмоль/г білку	7,7 \pm 0,87 (5,98-9,41)	5,42 \pm 1,51 (2,47-8,37)	6,62 \pm 0,87 (4,92-8,32)	-29,61%

Продовження таблиці 4.19

1	2	3	4	5
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ				
Активність ГТ, мкмоль/г білку	1,84±0,23 (1,4-2,29)	1,08±0,16 (0,76-1,39)*	1,38±0,15 (1,08-1,67)	-41,30%
Активність ГР, у. мкмоль/г білку	1,19±0,24 (0,72-1,66)	0,63±0,13 (0,37-0,89)*	0,87±0,13 (0,62-1,12)	-47,06%
Активність ГПО, мкмоль/г білку	5,32±0,96 (3,44-7,2)	3,22±0,82 (1,62-4,82)**	4,25±0,63 (3,02-5,48)	-39,47%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні із групою хворих з низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком.				
Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів з низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком.				

Процентна різниця відмінностей активності глутатіон-залежних ферментів у обстежених осіб в залежності від рівня сумарного кардіоваскулярного ризику хворих та коморбідності показана у табл. 4.20.

Якщо порівнювати між собою активність ферментів тіол-дисульфідної системи у пацієнтів із поєднаним перебігом та пацієнтами із одним захворюванням в залежності від сумарного кардіоваскулярного ризику хворих, то виявляється статистично достовірне зменшення активності функціонування глутатіон-деградуючих ферментів на фоні коморбідності та високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику хворих. Зокрема, активність ГТ була нижчою на 25,20% ($p < 0,05$), ГР – на 41,95% ($p < 0,05$), а ГПО – на 30,91% ($p < 0,05$) у пацієнтів із ХОЗЛ+ГХ порівняно із пацієнтами із ГХ та при наявності у обох клінічних груп низького та помірного сумарного кардіоваскулярного ризику. При порівнянні пацієнтів із ХОЗЛ+ГХ із високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком ($\geq 5\%$) та пацієнтів із ГХ виявлено, що активність ГТ

нижче на 40,66% ($p < 0,05$), ГР – на 54,01% ($p < 0,05$), а ГПО – на 40,59% ($p < 0,01$) на користь пацієнтів із ГХ та високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком.

Таблиця 4.20 – Величина відмінностей активності глутатіон-залежних ферментів у обстежених осіб в залежності від рівня сумарного кардіоваскулярного ризику хворих та коморбідності

Показник, одиниці вимірювання	Величина відмінностей			
	Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ГХ		Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ХОЗЛ	
	Низький та помірний (ризик < 5%)	Високий та дуже високий (ризик ≥ 5%)	Низький та помірний (ризик < 5%)	Високий та дуже високий (ризик ≥ 5%)
Активність ГТ, мкмоль/г білку	-25,20%*	-40,66%*	-36,11%	-49,30%*
Активність ГР, у, мкмоль/г білку	-41,95%*	-54,01%*	-55,60%*	-75,20%*
Активність ГПО, мкмоль/г білку	-30,91%*	-40,59%**	-51,77%*	-56,01%*
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою із ГХ або ХОЗЛ. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою із ГХ або ХОЗЛ.				

Ще більшу різницю в активності функціонування глутатіон-деградуючих ферментів виявлено при порівнянні пацієнтів із ХОЗЛ+ГХ та групою ХОЗЛ із різним кардіоваскулярним ризиком хворих. При низькому та помірному сумарному кардіоваскулярному ризику пацієнти із ХОЗЛ мали на 36,11% активнішу ГТ, на 55,60% ($p < 0,05$) активнішу ГР, на 51,77% ($p < 0,05$) активнішу ГПО порівняно із хворими групи коморбідності ХОЗЛ+ГХ і аналогічним кардіоваскулярним ризиком. При високому і дуже високому сумарному кардіоваскулярному ризику у пацієнтів із ХОЗЛ були вищі значення активності ГТ на 49,30% ($p < 0,05$), ГР на 75,20% ($p < 0,05$), а ГПО на 56,01% ($p < 0,05$) відповідно при порівнянні із групою ХОЗЛ+ГТ та високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком.

Показники тіол-дисульфідної рівноваги у обстежених осіб в залежності від рівня сумарного кардіоваскулярного ризику наведені у табл. 4.21.

Хворі на ГХ при низькому та помірному сумарному кардіоваскулярному ризику мали на 43,18% менше відновленого глутатіону відносно пацієнтів із ГХ та високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком, на 60,44% ($p < 0,05$) менше окислюваного глутатіону, на 43,17% ($p < 0,05$) більше SH-груп, та співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону на 10,34% вище.

Таблиця 4.21 – Показники тіол-дисульфідної рівноваги у обстежених осіб в залежності від рівня сумарного кардіоваскулярного ризику хворих, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, одиниці вимірювання	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 3 vs 2
	Низький та помірний (ризик < 5%)	Високий та дуже високий (ризик $\geq 5\%$)	В цілому по групі пацієнтів	
1	2	3	4	5
Хворі на ГХ				
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	7,55 \pm 1,68 (4,26-10,84)	10,81 \pm 2,23 (6,45-15,18)	8,89 \pm 1,36 (6,22-11,56)	43,18%
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	0,91 \pm 0,19 (0,53-1,29)	1,46 \pm 0,31 (0,85-2,07)*	1,13 \pm 0,18 (0,78-1,49)	60,44%
Співвідношен- ня від./окис. форм, у.о.	8,32 \pm 0,11 (8,11-8,53)	7,46 \pm 0,2 (7,06-7,86)	7,97 \pm 0,15 (7,68-8,25)	-10,34%
SH-групи, мкмоль/г білку	93,71 \pm 23,4 (47,84-139,58)	53,26 \pm 13,51 (26,78-79,73)*	74,67 \pm 14,42 (46,4-102,95)	-43,17%
Хворі на ХОЗЛ				
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	5,54 \pm 1,27 (3,04-8,03)	6,8 \pm 1,64 (3,58-10,02)	6,14 \pm 1,01 (4,16-8,11)	22,74%
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	0,76 \pm 0,16 (0,44-1,07)	1,78 \pm 0,58 (0,64-2,93)*	1,24 \pm 0,31 (0,64-1,84)	134,21%

Продовження таблиці 4.21

1	2	3	4	5
Співвідношення від./окис. форм, у.о.	7,37±0,22 (6,95-7,8)	5,42±0,69 (4,08-6,77)*	6,45±0,41 (5,66-7,25)	-26,46%
SH-групи, мкмоль/г білку	69,12±8,78 (51,92-86,32)	41,22±7,49 (26,54-55,9)*	55,9±6,55 (43,07-68,74)	-40,36%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ				
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	4,01±1,19 (1,67-6,32)	4,82±1,02 (2,81-6,83)	4,66±0,74 (3,21-6,12)	20,20%
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	1,46±0,78 (-0,07-3,00)	2,33±0,68 (0,99-3,67)	1,99±0,51 (0,98-3,00)	59,59%
Співвідношення від./окис. форм, у.о.	4,56±0,52 (3,54-5,57)	3,03±0,44 (2,17-3,9)*	3,81±0,34 (3,15-4,47)	-33,55%
SH-групи, мкмоль/г білку	47,1±7,88 (31,65-62,54)	30,06±3,99 (22,22-37,91)**	36,73±4,21 (28,47-44,99)	-36,18%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні із групою хворих з низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком.				
Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів з низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком.				

Пацієнти із ХОЗЛ низького та помірного кардіоваскулярного ризику також демонстрували вищу антиоксидантну ємність тіол-дисульфідної системи за рахунок більшої кількості відновлених резервних форм тіолів та меншої кількості окислених порівняно із пацієнтами із високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком. Різниця для відновленого глутатіону складала на 22,74% менше, для окислюваного глутатіону на 134,21% ($p < 0,05$) менше, для SH-груп на 40,36% ($p < 0,05$) більше, для та співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону на 26,46% ($p < 0,05$) більше відповідно для першої когорти.

При ХОЗЛ та ГХ із низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком відновленого глутатіону було менше на 20,20%, окислюваного глутатіону менше на 59,59%, SH-груп більше на 36,18% ($p < 0,01$), а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було вище на 33,55%

($p < 0,05$) порівняно із групою ХОЗЛ+ГХ та високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком.

Процентна різниця відмінностей параметрів метаболізму глутатіону та компонентів тіол-дисульфідного балансу у обстежених осіб в залежності від рівня сумарного кардіоваскулярного ризику хворих та коморбідності показані у табл. 4.22.

Таблиця 4.22 – Величина відмінностей параметрів метаболізму глутатіону та компонентів тіол-дисульфідного балансу у обстежених осіб в залежності від рівня сумарного кардіоваскулярного ризику хворих та коморбідності

Показник, одиниці вимірювання	Величина відмінностей			
	Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ГХ		Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ХОЗЛ	
	Низький та помірний (ризик < 5%)	Високий та дуже високий (ризик ≥ 5%)	Низький та помірний (ризик < 5%)	Високий та дуже високий (ризик ≥ 5%)
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	-27,62%*	-29,12%*	-46,89%	-55,41%
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	92,11%	30,90%*	60,44%	59,59%
Співвідношення від./окис. форм, у.о.	-38,13%*	-44,10%**	-45,19%*	-59,38%*
SH-групи, мкмоль/г білку	-31,86%*	-27,07%*	-49,74%*	-43,56%*
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою із ГХ або ХОЗЛ.				
Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою із ГХ або ХОЗЛ.				

Також порівняли зміни компонентів тіол-дисульфідної системи залежно від варіанта сумарного кардіоваскулярного ризику в різних клінічних групах між

собою. На фоні розвитку ХОЗЛ+ГХ із низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком відновленого глутатіону було менше на 27,62% ($p<0,05$), окислюваного глутатіону більше на 92,11%, SH-груп менше на 31,86% ($p<0,05$), а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було нижче на 38,13% ($p<0,05$) порівняно із групою ГХ та аналогічним сумарним кардіоваскулярним ризиком.

Хворі із ХОЗЛ+ГХ та високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком демонстрували рівень відновленого глутатіону менше на 29,12% ($p<0,05$), окислюваного глутатіону більше на 30,90% ($p<0,05$), SH-груп менше на 27,07% ($p<0,05$), а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було нижче на 44,10% ($p<0,01$) порівняно із групою ГХ та високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком.

Якщо порівняти групу ХОЗЛ+ГХ із низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком та пацієнтів із ГХ із аналогічним кардіоваскулярним ризиком, то рівень відновленого глутатіону був менше на 46,89%, окислюваного глутатіону більше на 60,44%, SH-груп менше на 49,74% ($p<0,05$), а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було нижче на 45,19% ($p<0,05$) на користь групи хворих із ГХ та низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком. Хворі із ХОЗЛ+ГХ та високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком мали рівень відновленого глутатіону менше на 55,41% ($p<0,05$), окислюваного глутатіону більше на 59,59%, SH-груп менше на 43,56% ($p<0,05$), а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було нижче на 59,38% ($p<0,05$) порівняно із групою ГХ та високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком.

Отже, коморбідність та високий і дуже високий сумарний кардіоваскулярний ризик призводять до зміщення тіол-дисульфідного балансу в сторону окислюваних форм тіолів із зменшенням антиоксидантних резервів організму.

4.2 Рівень експресії білка ST2 у обстежених пацієнтів в залежності від клінічних особливостей захворювання

В таблиці 4.23 наведено значення рівня експресії розчинної форми білку ST2 (IL1RL1) у групах пацієнтів.

Таблиця 4.23 – Рівень експресії білка ST2 у групах обстежених осіб

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих			Величина відмінностей		
	Хворі на ГХ (n=33)	Хворі на ХОЗЛ (n=48)	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ (n=40)			
	1	2	3	2 vs. 1	3 vs. 1	3 vs. 2
ST2, нг/мл	21,05±2,12 (16,9-25,19)	23,53±1,8 (20,01- 27,05)	33,01±6,25 (20,76- 45,26)*, #	11,78%	56,82%	40,29%
Примітка 1. * - p < 0,05 при порівнянні з групою з ГХ. Примітка 2. # - p < 0,05 при порівнянні з групою з ХОЗЛ.						

Отримані дані свідчать про те, що найменший рівень експресії білка ST2 виявлено у пацієнтів із ГХ – 21,05±2,12 нг/мл, що на 11,78% нижче, ніж у пацієнтів із ХОЗЛ (23,53±1,8 нг/мл). Найбільші значення білка ST2 демонстрували пацієнти групи коморбідної нозології із ХОЗЛ і ГХ – 33,01±6,25 нг/мл, що на 56,82% більше порівняно із пацієнтами на ГХ, та на 40,29% більше, ніж аналогічний маркер у пацієнтів із монопатологією у вигляді ХОЗЛ. У групі контролю показник склав 9,17±1,31 нг/мл.

Отже, компенсаторна можливість організму хворого, котра полягає у включенні кардіозахисного сигнального каскаду запобігання фіброзу та ремоделювання серця найбільш оптимальним шляхом буде реалізована у пацієнтів із ГХ, меншою мірою у пацієнтів із ХОЗЛ. Наявність коморбідної

патології призводить до гіперекспресії гену 2 та гіперпродукції білка ST2, що пригнічує продукцію інтерлейкіну-33 та включення кардіопротективних механізмів, та свідчить про підвищення ризику несприятливого прогнозу для даної когорти пацієнтів.

Проаналізуємо далі рівень показника ST2 в залежності від клініко-демографічних особливостей пацієнтів. Показники активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від віку наведені у табл. 4.24.

Таблиця 4.24 – Експресія білка ST2 у обстежених осіб в залежності від віку хворих, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показ- ник, одиниці вимірюва- ння	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 2 vs 1
	Молодше 50 років	Старше 50 років	В цілому по групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ГХ				
ST2, нг/мл	20,42±1,79 (16,9-23,94)	21,67±3,28 (15,23-28,1)	21,05±2,12 (16,9-25,19)	6,12%
Хворі на ХОЗЛ				
ST2, нг/мл	19,15±1,69 (15,84-22,45)	28,35±2,15 (24,15-32,56)*	23,53±1,8 (20,01-27,05)	48,04%
Хворі із коморбідністю				
ST2, нг/мл	27±2,82 (21,47-32,54)	40,19±9,61 (21,35-59,04)*	33,01±6,25 (20,76-45,26)	48,85%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою пацієнтів молодше 50 років. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів молодше 50 років.				

У пацієнтів старшої вікової категорії в усіх клінічних групах відмічається збільшення значень білка ST2, що пов'язане із погіршенням перебігу та прогнозу кардіоваскулярної патології. У хворих на ГХ до 50 років рівень ST2 був нижче на 6,12% порівняно із пацієнтами старше 50 років. При наявності лише легеневої патології ХОЗЛ елевация ST2 становила 48,04% ($p < 0,05$), а при ХОЗЛ+ГХ – 48,85% ($p < 0,05$) у пацієнтів старше 50 років порівняно із молодшими пацієнтами

даних груп, перебуваючи в межах статистичної значущості.

Процентна різниця відмінностей активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від віку хворих та коморбідності показана у табл. 4.25.

Таблиця 4.25 – Величина відмінностей активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від віку хворих та коморбідності

Показник, одиниці вимірювання	Величина відмінностей			
	Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ГХ		Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ХОЗЛ	
	Молодше 50 років	Старше 50 років	Молодше 50 років	Старше 50 років
ST2, нг/мл	40,99%*	41,76%**	32,22%*	85,46%**
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою із ГХ або ХОЗЛ. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою із ГХ або ХОЗЛ.				

Якщо порівняти різні вікові категорії пацієнтів із ХОЗЛ+ГХ та монозонологіями відносно значень маркера ST2, то простежується тенденція до збільшення значень у старших пацієнтів та при наявності коморбідності. Молодше 50 років пацієнти із ХОЗЛ+ГХ мали на 40,99% ($p < 0,05$) вищі рівні ST2 відносно пацієнтів із ГХ молодше 50 років. Між аналогічними клінічними групами пацієнтів старше 50 років різниця складала 41,76% ($p < 0,01$) на користь коморбідності.

Молодше 50 років пацієнти із ХОЗЛ+ГХ демонстрували на 32,22% ($p < 0,05$) вищі рівні ST2 відносно пацієнтів із ХОЗЛ молодше 50 років. Старше 50 років пацієнти із ХОЗЛ+ГХ мали елевацію маркера ST2 на 85,46% ($p < 0,01$) відносно хворих на ХОЗЛ старше 50 років.

Показники активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ наведені у табл. 4.26.

Таблиця 4.26 – Показники активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показ- ник, одиниці вимірюва ння	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 2 vs 1
	II стадія	III стадія	В цілому по групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ХОЗЛ				
ST2, нг/мл	17,98 \pm 2,13 (13,8-22,16)	26,06 \pm 1,94 (22,26-29,85) *	23,53 \pm 1,8 (20,01-27,05)	44,94%
Хворі із коморбідністю				
ST2, нг/мл	24,2 \pm 2,6 (19,1-29,29)	48,73 \pm 12,83 (23,58-73,87) **	33,01 \pm 6,25 (20,76-45,26)	101,36 %
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою пацієнтів із II стадією ХОЗЛ. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів з III стадією ХОЗЛ.				

На II клінічній стадії ХОЗЛ рівні ST2 були нижчими на 44,94% ($p < 0,05$) порівняно їх пацієнтами ХОЗЛ III стадії розвитку. Майже в два рази вищі значення ST2 зафіксовані у пацієнтів із ХОЗЛ+ГХ III клінічної стадії легеневої патології при порівнянні із групою коморбідності на II стадії розвитку ХОЗЛ – 101,36% ($p < 0,01$). Отже, прогресування ХОЗЛ із погіршенням клінічної симптоматики асоціювалося у пацієнтів із значною статистично достовірною елевацією маркера ST2.

Процентна різниця відмінностей активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ хворих та коморбідності показані у табл. 4.27.

Пацієнти із клінічної групи ХОЗЛ+ГХ II стадії розвитку ХОЗЛ демонстрували на 34,59% ($p < 0,05$) вищі рівні білка ST2, а на III клінічній стадії легеневої патології – на 86,99% ($p < 0,01$) вищі рівні білка ST2 порівняно із пацієнтами аналогічних стадій ХОЗЛ в умовах монопатології.

Таблиця 4.27 – Величина відмінностей активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ хворих та коморбідності

Показник, одиниці вимірювання	Величина відмінностей	
	Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ХОЗЛ	
	II стадія	III стадія
ST2, нг/мл	34,59% *	86,99%**
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ХОЗЛ. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ХОЗЛ.		

Показники активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ наведено у табл. 4.28.

Таблиця 4.28 – Показники активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, одиниці вимірювання	Категорії пацієнтів			Δ% 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	В цілому по групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ХОЗЛ				
ST2, нг/мл	20,11±1,49 (17,19-23,04)	26,56±2,65 (21,37-31,76)*	23,53±1,8 (20,01-27,05)	32,07%
Хворі із коморбідністю				
ST2, нг/мл	23,03±2,59 (17,95-28,11)	44,6±10,5 (24,03-65,17) **	33,01±6,25 (20,76-45,26)	93,66%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні із групою пацієнтів з тривалістю ХОЗЛ до 5 років. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів з тривалістю ХОЗЛ до 5 років.				

Збільшення тривалості перебігу легеневої патології також асоціювалося із підвищенням білка ST2 у когортах хворих, що потенційно підвищує ризики ускладнень перебігу серцево-судинної патології. При наявності у пацієнта лише

ХОЗЛ до 5 років тривалості маркер ST2 був на 32,07% ($p<0,05$) нижче, ніж у пацієнтів із ХОЗЛ більше 5 років тривалості. Пацієнти із ХОЗЛ+ГХ та перебігом легеневої патології до 5 років також мали нижчі рівні білка ST2 відносно хворих із ХОЗЛ більше 5 років та ГХ, а різниця становила 93,66% ($p<0,01$).

Процентна різниця відмінностей активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ хворих та коморбідності показана у табл. 4.29.

Таблиця 4.29 – Величина відмінностей активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ хворих та коморбідності

Показник, одиниці вимірювання	Величина відмінностей	
	Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ХОЗЛ	
	До 5 років	Більше 5 років
ST2, нг/мл	14,52%	67,92%**
Примітка 1. * – $p<0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ХОЗЛ. Примітка 2. ** – $p<0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ХОЗЛ.		

Якщо порівнювати пацієнтів із поєднанням патологій ХОЗЛ+ГХ та пацієнтів тільки на ХОЗЛ, то статистично достовірно пролонгація хвороби легень та коморбідність суттєво підвищували рівні ST2 та ризики несприятливого прогнозу для пацієнтів. Пацієнти із ХОЗЛ до 5 років та ГХ мали на 14,52% вищі значення ST2 порівняно із пацієнтами із ХОЗЛ до 5 років. Пацієнти із ХОЗЛ більше 5 років та ГХ мали вже на 67,92% вищі значення ST2 порівняно із пацієнтами із ізольованого ХОЗЛ більше 5 років ($p<0,01$).

Показники активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ наведені у табл. 4.30.

Тривалість ГХ до 5 років у хворих асоціювалася із нижчими значеннями білка ST2 – 39,89% ($p<0,05$) менше відносно пацієнтів із ГХ тривалістю більше 5 років. Якщо пацієнти із ГХ більше 5 років мали ХОЗЛ, то рівні ST2

підвищувалися майже вдвічі – на 108,73% ($p < 0,01$) при порівнянні із пацієнтами ХОЗЛ+ГХ та тривалістю ГХ до 5 років.

Таблиця 4.30 – Показники активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, одиниці вимірювання	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	В цілому по групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ГХ				
ST2, нг/мл	17,65 \pm 1,65 (14,41-20,9)	24,69 \pm 3,95 (16,95-32,42)*	21,05 \pm 2,12 (16,9-25,19)	39,89%
Хворі із коморбідністю				
ST2, нг/мл	21,77 \pm 1,74 (18,36-25,18)	45,44 \pm 10,44 (24,97-65,91)**	33,01 \pm 6,25 (20,76-45,26)	108,73%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні із групою пацієнтів з тривалістю ГХ до 5 років. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів з тривалістю ГХ до 5 років.				

Процентна різниця відмінностей активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ хворих та коморбідності показані у табл. 4.31.

Таблиця 4.31 – Величина відмінностей активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ хворих та коморбідності

Показник, одиниці вимірювання	Величина відмінностей	
	$\Delta\%$ ХОЗЛ+ГХ vs ГХ	
	До 5 років	Більше 5 років
ST2, нг/мл	23,34%	84,04%**
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ГХ. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні показників хворих ХОЗЛ+ГХ із відповідною групою ГХ.		

Якщо в залежності від тривалості судинної патології порівняти між собою

різні клінічні групи пацієнтів, то знову простежується підйом значень білка ST2 при збільшенні тривалості ГХ, а також в умовах поєднання судинної та легеневої патології. Так, хворі із ХОЗЛ+ГХ до 5 років тривалість перебігу гіпертензії мали на 23,34% вищі рівні ST2 відносно пацієнтів із ГХ до 5 років, а при порівнянні аналогічних клінічних груп із тривалістю ГХ більше 5 років різниця становила 84,04% ($p<0,01$).

Показники активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від рівня сумарного кардіоваскулярного ризику наведені у табл. 4.32.

Таблиця 4.32 – Показники активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від рівня сумарного кардіоваскулярного ризику, $M\pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, одиниці вимірюван ня	Категорії пацієнтів			$\Delta\%$ 2 vs 1
	Низький та помірний (ризик < 5%)	Високий та дуже високий (ризик $\geq 5\%$)	В цілому по групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ГХ				
ST2, нг/мл	16,56 \pm 1,69 (13,25-19,88)	25,78 \pm 3,93 (18,09-33,48) *	21,05 \pm 2,12 (16,9-25,19)	55,68%
Хворі на ХОЗЛ				
ST2, нг/мл	18,62 \pm 1,58 (15,52-21,72)	28,93 \pm 1,9 (25,21-32,66)**	23,53 \pm 1,8 (20,01-27,05)	55,37%
Хворі із коморбідністю				
ST2, нг/мл	23,01 \pm 2,03 (19,02-26,99)	43,27 \pm 9,97 (23,72-62,81)**	33,01 \pm 6,25 (20,76-45,26)	88,05%
Примітка 1. * – $p<0,05$ при порівнянні із підгрупою хворих з низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком.				
Примітка 2. ** – $p<0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів з низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком.				

Підвищення сумарного кардіоваскулярного ризику також було

пов'язане із збільшенням рівня білка ST2 в усіх досліджуваних групах хворих та погіршенням загального прогнозу захворювання. При монопатології ГХ пацієнти із низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком демонстрували на 55,68% ($p < 0,05$) нижчі рівні ST2 відносно пацієнтів із ГХ та високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком. Пацієнти із ХОЗЛ із низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком також мали на 55,37% ($p < 0,01$) нижчі рівні ST2 відносно пацієнтів із ХОЗЛ та високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком. Найбільша різниця значень ST2 діагностована в групі поєднаної патології: при наявності ХОЗЛ+ГХ із низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком ST2 був менше на 88,05% ($p < 0,01$) відносно пацієнтів із ХОЗЛ+ГХ та високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком.

Процентна різниця відмінностей активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від ступеню кардіоваскулярного ризику хворих та коморбідності показані у табл. 4.33.

Таблиця 4.33 – Величина відмінностей активності експресії білка ST2 у обстежених осіб в залежності від рівня сумарного кардіоваскулярного ризику та коморбідності

Показник, одиниці вимірювання	Величина відмінностей			
	Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ГХ		Δ% ХОЗЛ+ГХ vs ХОЗЛ	
	Низький та помірний (ризик < 5%)	Високий та дуже високий (ризик ≥ 5%)	Низький та помірний (ризик < 5%)	Високий та дуже високий (ризик ≥ 5%)
ST2, нг/мл	23,58%*	49,57%**	38,95%	67,84%**
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні із групою хворих з низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком.				
Примітка 2. ** – $p < 0,01$ при порівнянні із групою пацієнтів з низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком.				

Пацієнти із ХОЗЛ+ГХ низького та помірного сумарного кардіоваскулярного ризику мали нижчі рівні ST2 у обстежених осіб на 23,58%

($p < 0,05$) відносно пацієнтів із ГХ і низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком. При порівнянні аналогічних клінічних груп, але із високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком різниця становила 49,57% ($p < 0,01$) з вищими рівнями білка ST2 групи поєднаної патології.

Хворі на ХОЗЛ+ГХ низького та помірного сумарного кардіоваскулярного ризику мали нижчі рівні ST2 на 38,95% відносно пацієнтів із ХОЗЛ і низьким та помірним сумарним кардіоваскулярним ризиком. Пацієнти із ХОЗЛ+ГХ високого та дуже високого сумарного кардіоваскулярного ризику мали нижчі рівні ST2 у обстежених осіб на 67,84% ($p < 0,01$) відносно пацієнтів із ХОЗЛ і високим та дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком.

Також, слід зазначити, що у групі хворих на ХОЗЛ на тлі ГХ із високим рівнем ST2 (більше 30 нг/мл) достовірно частіше верифікували такі негативні кардіоваскулярні предиктори, як наявність гіпертрофії лівого шлуночка ($\chi^2 = 10,46$ при $p = 0,001$) та порушення симпато-вагального балансу згідно показника LF/HF ($\chi^2 = 5,21$ при $p = 0,022$), а також, що важливе, елевація ST2 достовірно асоціювалася не тільки екстрапульмональними прогностичними факторами, а й також із зниженням ОФВ₁ менше 50% ($\chi^2 = 8,01$ при $p = 0,005$) та частотою загострень ($\chi^2 = 8,83$ при $p = 0,003$).

Таким чином, нижче значення білку ST2 спостерігається при коморбідності ХОЗЛ+ГХ, ніж при монопатології легеневої чи судинної систем, а також при збільшенні віку хворого, тривалості та тяжкості перебігу як ГХ, так і ХОЗЛ, а також у пацієнтів із високим і дуже високим сумарним кардіоваскулярним ризиком.

Матеріали цього розділу опубліковані в наукових працях [21, 74, 100, 196].

РОЗДІЛ 5
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ЯКІСТЮ ЖИТТЯ, РЕСПРАТОРНИМИ
ЗМІНАМИ, РІВНЕМ КАСПАЗИ-7, -9, БІЛКА ST2 ТА СТАНОМ ТІОЛ-
ДИСУЛЬФІДНОГО БАЛАНСУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ
ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З
ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

5.1 Фактори, що асоціюються зі ступенем вентиляційних порушень у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою

Для уточнення патофізіологічної ролі різних факторів на динаміку бального показника інтегрального оціночного тесту CAT (COPD Assessment Test) у обстежених осіб, провели множинний регресійний аналіз стосовно до досліджуваних показників при ХОЗЛ у поєднанні з ГБ, використовуючи стратегію крокової відбору, реалізовану в ряді алгоритмів покрокової регресії. Для кожної введеної змінної також оцінювали особистий t-критерій, за величиною якого судили про значущість внеску відповідної змінної.

Отримана модель множинної регресії дозволяє оцінити значимість кожного з розглянутих факторів і визначити ступінь його впливу на кінцевий результат (різні аспекти цієї суттєвості проявляються в значеннях β -коефіцієнтів і внесків факторів, одержуваних з покрокової схеми), і отримати кількісну оцінку величини середніх змін результуючої ознаки при змінах кожного з факторів (значення регресійних коефіцієнтів B). Більш того, величина коефіцієнта множинної кореляції R дає оцінку ваги врахованих чинників в поясненні варіацій результуючої ознаки – залежної змінної (і відповідно оцінку впливу неврахованих факторів).

В ході проведення процедури покрокового регресійного аналізу при виявленні основних параметрів, що детермінують зміни фінального бального

показника за шкалою САТ , було отримано рівняння наступного вигляду ($R=0,946$; $R^2=0,88$, R^2 норм.= $0,85$; $F=34,37$, $p<0,001$):

$$\text{САТ (бали)} = 11,1254 \times \text{Caspase-7} - 22,9412 \times \text{ГТ} - 0,8270 \times \text{SH-групи} + 0,5262 \times \text{ST2} + 4,8913 \times \text{LF/HF} - 47,86,$$

де Caspase-7 – рівень каспази-7; ГТ– активність глутатіон-S-трансферази, SH-групи – рівень відновних SH-груп тіолів; ST2 – рівень експресії білка ST2; LF/HF – співвідношення спектру низьких частот до спектру високих частот за даними добового моніторингу ЕКГ (симпато-вагальний баланс).

Множинний $R=0,946$; $R^2=0,88$, R^2 норм.= $0,85$. Слід зазначити, що при перевірці розподілу залишків отриманої моделі для виключення автокореляції за допомогою статистики Дарбіна-Уотсона були отримані дані, що залишки не пов'язані авторегресійною залежністю.

Аналіз бета-коефіцієнтів забезпечив перевірку значущості граничного внеску кожної змінної за умови, що всі інші змінні вже включені в модель. У табл. 5.1 наведені регресійні коефіцієнти, що дозволяють достовірно оцінити внесок відповідних параметрів в динаміку параметра САТ.

Адекватність зв'язку залежної величини і предикторів в рівняннях множинної лінійної регресії перевірялася за допомогою F-критерію Фішера, який також вказує на високу якість виявленої закономірності ($F=34,37$; $p<0,001$), а також свідчить, що спостерігається взаємозв'язок між залежною і незалежними аргументами не випадкова і дозволяє встановити, що виявлена закономірність є реальним фактом, а не наслідком випадкових флуктуацій даних. Досить високе значення коефіцієнта детермінації (0,9) свідчить про хороше наближення лінії регресії до спостережуваних даних (отримане рівняння описує понад 90% всієї дисперсії результату САТ-тесту у обстежених осіб і про можливість побудови досить якісного прогнозу. Згідно середньоквадратичної помилки передбачення регресійного рівняння (0,4),

основний величини вимірювання якості моделі, можна зробити висновок, що виявлений рівнянням зв'язок досить показовий для оцінки співвідношення між ознаками. Це свідчить також про достатню точність отриманого рівняння, вказуючи наскільки прогноз може бути неточним, якщо будемо при застосовувати розглянуту модель.

Таблиця 5.1 – Результати множинного покрокового регресійного аналізу залежності бального показника за даними САТ-тесту у хворих на ХОЗЛ і ГХ (основна частина показників)

Показники	β - коефіцієнт	Стандартна помилка β	B	Стандартна помилка B	T- статистика	Рівень значущості
Y-перетин			-47,8643	10,200553	-4.69152	0,0037637
вік	0,11206	0,016882	0,1879	0,028308	6,6381	0,095188
ІМТ	0,25984	0,024952	0,7654	0,073497	10,4134	0,060948
Глутатіон трансфераза	-2,21360	0,128908	-22,9412	1,336312	-17,1720	0,0027031
Глутатіон відновлений	3,16116	0,251317	8,8694	0,705135	12,5783	0,048006
Глутатіон окислений	-2,40524	0,189616	-9,9013	0,780563	-12,6848	0,046084
Співвідноше ння ГЛУВ/ГЛУо	-0,40942	0,066061	-2,3186	0,374115	-6,1976	0,101842
SH-групи	-1,45222	0,073556	-0,8270	0,041888	-19,7429	0,0003221
Caspase-7	1,04057	0,060239	11,1254	1,222947	9,102742	0,0004681 3
Caspase-9	0,38752	0,055530	1,9714	0,282489	-6,9785	0,090609
ST2	1,24398	0,053654	0,5262	0,022696	23,1849	0,028441
LF/HF	0,51372	0,019792	4,8913	0,188444	25,9562	0,024515

Аналіз стандартизованих β -коефіцієнтів незалежних змінних регресійної моделі з оцінкою їх значимості згідно Т-статистики, свідчить, що елевація сумарного бального показника клінічного опитувальника САТ, який всебічно відображає перебіг захворювання і динаміку стану хворого, в найбільшій мірі визначається наявністю патологічних змін тіол-дисульфидного балансу та метаболізму глутатіону із активацією апоптотичних та вільно-радикальних процесів, а також в значній мірі обумовлений порушеннями експресії білка ST2 і негативними змінами кардіального вегетативного забезпечення (згідно індексу симпато-вагальної рівноваги в денний час).

Отже, за даними регресійного аналізу виявлено, що елевація сумарного бального показника клінічного опитувальника САТ визначається наявністю патологічних змін тіол-дисульфидного балансу та метаболізму глутатіону із активацією апоптотичних та вільно-радикальних процесів, а також обумовлений порушеннями експресії білка ST2 і змінами кардіального вегетативного забезпечення.

5.2 Чинники, що впливають на зміни якості життя хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою

В ході процедури однофакторного дисперсійного аналізу в якості групової ознаки розглядали деякі клініко-демографічні та лабораторно-інструментальні параметри, а в якості результативної змінної, схильної до впливу незалежної детермінанти, розглядали загальний бальний показник, який відображає рівень ЯЖ за шкалою опитувальника лікарні Святого Георгія (St. George's Respiratory Questionnaire). Отримані дані представлені в таблиці 5.2.

Для оцінки питомого значення впливу групуючого детермінанту, серед сукупності інших факторів, які впливають на результативні параметри,

проводили оцінку коефіцієнта детермінації (η^2), визначаючи, таким чином, в якому % випадків варіація залежної ознаки пояснюється критеріальними предикторами. Для визначення функціональної взаємозалежності між відповідними параметрами розраховували емпіричне кореляційне відношення (η_e).

Шляхом проведення дисперсійного аналізу за однофакторною схемою була оцінена значимість і достовірність потенційних прогностичних предикторів у хворих на ГХ та ХОЗЛ, що важливо для розробки індивідуальної тактики лікування для зменшення ризику розвитку зниження ЯЖ і ймовірності формування різних ускладнень.

Таблиця 5.2 – Таблиця результатів ANOVA для оцінки впливу на якість життя деяких факторів клінічного статусу хворих на ХОЗЛ та ГХ (найбільш показові предиктори)

Фактор	F значення	η_e	η^2	Рівень достовірності
LF/HF	5,7564804	0,4375831	0,191479	0,025336
Активність ГТ	8,6025243	0,5077196	0,2577792	0,0076985
Білок ST2	14,422378	0,5979328	0,3575237	0,0009866
Вік хворого	9,4902147	0,524865	0,2754832	0,0054671
ІМТ	7,8362806	0,4914322	0,2415056	0,0104513
Індекс пачко-років	21,804222	0,6700933	0,4490251	0,0001176
Каспаза-7	11,903333	0,5644188	0,3185685	0,0022811
Каспаза-9	6,5875148	0,4611261	0,2126373	0,0175971
ОФВ ₁	17,200223	0,6286847	0,3952444	0,000421
Співвідношення відновл./окисл. форм ГЛУ	10,692516	0,5456901	0,2977777	0,0035029
Тривалість ГХ	7,8362806	0,4914322	0,2415056	0,0104513
Тривалість ХОЗЛ	19,356679	0,649306	0,4215983	0,0002273

Як свідчать отримані результати, найбільш клінічно важливими факторами, що визначають наявність і вираженість зниження підсумкової оцінки і всіх її доменів, є такі предиктори, як «Індекс пачко-років», «Тривалість ХОЗЛ» та «ОФВ₁», які згідно з отриманим питомим значенням впливу факторів на залежну функцію достовірно зумовлювали 45%, 42% і 39% сукупної варіації результативної ознаки ЯЖ при уніваріантному аналізі ($p < 0,001$). Важливо підкреслити високе значення показника Фішера F-відношення (у всіх випадках більше 17 і коливаючись до 22) та присутність тісного статистично значущого функціонального взаємозв'язку між цими параметрами і ризиком розвитку ускладнень при ХОЗЛ та ГХ, про що свідчить досить високий показник розрахованого емпіричного кореляційного відношення (0,63-0,67, відповідно).

Також достовірним виявився вплив таких детермінант як «Білок ST2», «Каспаза-7», «Співвідношення від./окис. форм глутатіону», «Вік», «Активність ГТ» на досліджувану результативну ознаку. У відповідному дисперсійному комплексі, згідно з отриманими даними, ці ознаки окремо статистично значимо визначали від 25 до 35% варіації показника наявності порушень ЯЖ в умовах коморбідності (емпіричне кореляційне відношення склало від 0,26 до 0,36) при цьому значення коефіцієнта Fisher коливалося в діапазоні від 8,6 до 14,42, вказуючи на явну спряженість між цими ознаками. Ці доволі прогнозовані чинники (порушення апоптотичних механізмів, інтенсифікація вільно-радикальних реакцій та порушення тіол-дисульфідного балансу, особливо у осіб похилого віку) можуть досить вірогідно сприяти зменшенню бальних характеристик складових параметрів анкети SGRQ (симптоми, активність та вплив захворювання), причому поява такого детермінанту як «Білок ST2» є досить новим об'єктивним фактом. Але, що важливо, більшість цих предикторів є немодифікованими, а нормалізація порушень обміну глутатіону, корекція оксидативного стресу та зниження активації процесів апоптозу потенційно позитивно впливає на загальний стан

ЯЖ є важливою раціональною мішенню метаболічної стратегії у даній когорти хворих.

Меншим впливом на залежну змінну володіли такі фактори, як «ІМТ», «Тривалість ГХ», «Каспаза-9». Дослідження тісноти зв'язку результативної і групувальної ознак шляхом обчислення емпіричного кореляційного відношення (0,21-0,24) також вказує на наявність статистично значущого взаємозв'язку між досліджуваними параметрами, що дозволяє об'єктивно стверджувати, що близько 1/5 дисперсії регульованої ознаки визначається наявністю цих факторів при уніваріантному аналізі (F перевищував 6,5 у всіх випадках при $p < 0,05$). Також, як впливає з представлених результатів таблиці, найменшим впливом серед усіх оцінених факторіальних складових мав предиктор порушення симпато-вагального балансу «LF/HF», характеризує низьким впливом на загальний стан здоров'я (ЗСЗ), згідно критерію F (5,76) і визначаючи менше 20% варіації залежного параметра.

Виявлені потенційні предиктори можуть безпосередньо впливати на інтерпретацію статусу ЯЖ, що потрібно враховувати при оцінці впливу захворювання на стан хворого із ХОЗЛ на тлі ГХ.

Асоціативна взаємозалежність між виразністю порушення тіол-дисульфідного балансу, оксидативним стресом та ступенем задишки за стандартизованою шкалою MRC у хворих на ГХ у комбінації із ХОЗЛ наведена на рис. 5.1.

Наведена 3D-діаграма свідчить, що при ХОЗЛ з ГХ найбільш високі значення бального показника за MRC статистично значуще асоціюються із низькими показниками як відношення ГЛУв/ГЛУо, так і з дефіцитом SH-груп, тобто виразність клінічних проявів ХОЗЛ була найбільша в умовах максимального дисбалансу в тіол-дисульфідній системі.

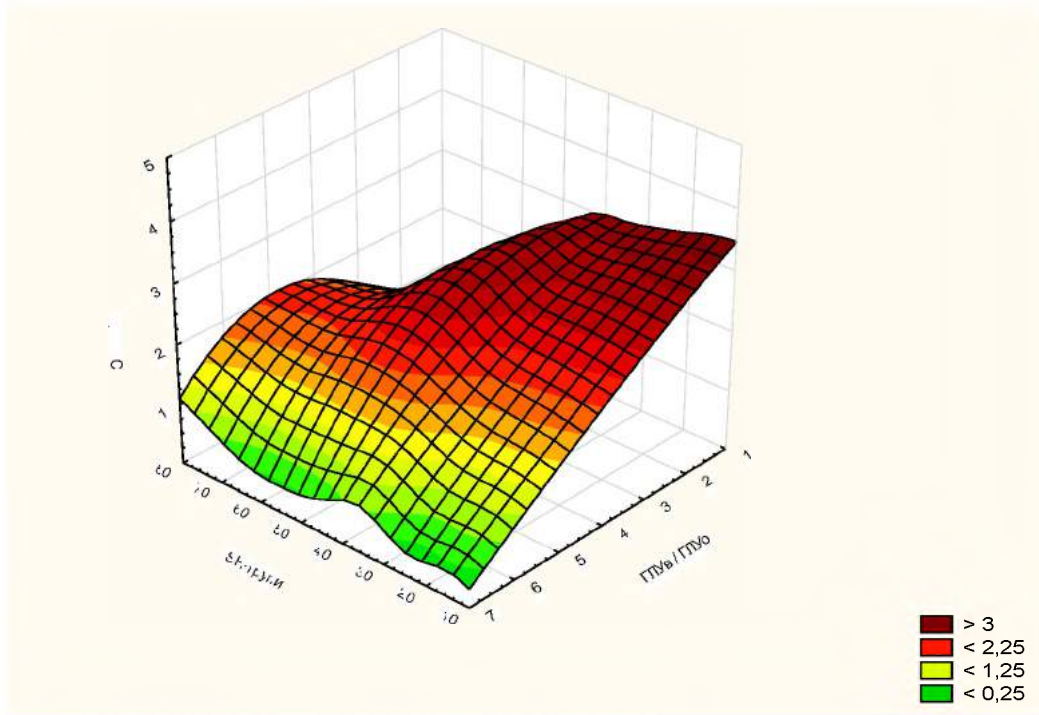


Рисунок 5.1 – Взаємозалежність між виразністю порушення тіол-дисульфідного балансу, оксидативним стресом та ступенем задишки за стандартизованою шкалою MRC у хворих на ХОЗЛ з ГХ

Отже, за даними проведеного однофакторного дисперсійного аналізу, на ключову характеристику ЯЖ (бальний показник за шкалою SGRQ), найбільш впливовими детермінантами виявилися «Індекс пачко-років», «Тривалість ХОЗЛ» та «ОФВ₁», а також активація апоптотичних механізмів, інтенсифікація вільно-радикальних реакцій та порушення тіол-дисульфідного балансу, особливо у осіб похилого віку, які теж можуть досить вірогідно сприяти зменшенню бальних характеристик складових параметрів анкети SGRQ (симптоми, активність та вплив захворювання), причому поява такого детермінанту як «Білок ST2» є досить новим об'єктивним фактом. Більшість цих статистично обґрунтованих предикторів є модифікованими, тому нормалізація порушень обміну глутатіону, корекція оксидативного стресу та зниження активації процесів апоптозу потенційно може позитивно впливати на загальний стан ЯЖ і є важливою раціональною мішенню метаболічної стратегії у даної когорти хворих.

Виявлені потенційні предиктори порушення ЯЖ дозволять оптимізувати лікувально-профілактичні заходи та розробити програму легеневої реабілітації з урахуванням зазначених детермінуючих факторів. Це, в комплексі, призведе до позитивних змін у клінічній симптоматиці, зменшить обмеження фізичної активності, поліпшить порушення бронхіальної прохідності, підвищить толерантності до фізичних навантажень та трудову діяльність, знизить емоційне сприйняття хвороби та психосоціальну дезадаптацію хворих.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [40, 100, 127, 129, 157, 159, 189, 197].

РОЗДІЛ 6
КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ З
ВКЛЮЧЕННЯМ L-АРГІНІНУ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ
ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Для оцінки ефективності лікування хворі на ХОЗЛ з ГХ розподілені на дві підгрупи: хворі 1 підгрупи (n=25) на тлі базисного лікування додатково приймали L-аргінін аспартат у вигляді 4,2% розчину внутрішньовенно по 100 мл 1 раз в добу протягом 10-12 днів з подальшим переходом на розчин для перорального застосування по 10 мл 5 разів на добу; хворі 2 підгрупи (n=15) отримували тільки базисну терапію ХОЗЛ та ГХ без застосування екзогенного L-аргініну. Тривалість лікування склала 12 тижнів ± 3 доби. Отримані дані щодо ензиматичної активності глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у хворих на ХОЗЛ та ГХ на тлі базисного лікування з включенням L-аргініну свідчать про підвищення активності ферменту ГТ після лікування у пацієнтів із коморбідністю ГХ та ХОЗЛ на 31,16% (табл. 6.1).

Суттєво підвищилася активність ферменту ГР після лікування пацієнтів 1 підгрупи на 145,98%, а фермент ГПО демонстрував елевацію значень після терапії на 133,88%. Отже, вищезначені ферменти тіол-дисульфідної системи демонструють стійке підвищення своєї активності у пацієнтів із ГХ а ХОЗЛ після призначення L-аргініну, що свідчить про достовірне відновлення активності пулу ферментів відновної ланки тіол-дисульфідної системи, що проявляється покращенням клінічної ситуації у пацієнтів. У той час динаміка глутатіон-залежних ензимів при лікуванні лише базисною терапією виявилась статистично недостовірною ($p > 0,05$), причому $\Delta\%$ через 3 міс. не перевищувала 40%.

Таблиця 6.1 – Ензиматична активність глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у пацієнтів із ГХ у коморбідності із ХОЗЛ на тлі базисного лікування з включенням L-аргініну

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ХОЗЛ з ГХ (n=40)	
	До лікування	Після лікування
1 підгрупа (n=25)		
Активність глутатіон-S-трансферази, мкмоль/г білку	1,38±0,15 (1,08-1,67)	1,81±0,31 (1,2-2,41)*
Активність глутатіонредуктази, мкмоль/г білку	0,87±0,13 (0,62-1,12)	2,14±0,33 (1,5-2,78)*
Активність глутатіон-пероксидази, мкмоль/г білку	4,25±0,63 (3,02-5,48)	9,94±1,14 (7,7-12,18)*
2 підгрупа (n=15)		
Активність глутатіон-S-трансферази, мкмоль/г білку	1,43±0,15 (1,14-1,71)	1,58±0,16 (1,27-1,89)
Активність глутатіонредуктази, мкмоль/г білку	0,92±0,15 (0,64-1,21)	1,16±0,19 (0,79-1,53) [#]
Активність глутатіон-пероксидази, мкмоль/г білку	4,12±0,39 (3,35-4,89)	5,63±0,62 (4,41-6,84)* [#]
Примітка 1. \$ – p < 0,05 при порівнянні показників до лікування різних підгруп.		
Примітка 2. * – p < 0,05 при порівнянні з показниками до лікування відповідної підгрупи.		
Примітка 3. # – p < 0,05 при порівнянні показників після лікування різних підгруп.		

Відновлений глутатіон у пацієнтів із коморбідністю після лікування L-аргініном збільшився на 121,46% (p<0,05), а кількість окислюваного глутатіону зменшилася на 47,24% (p>0,05), співвідношення відновлених форм глутатіону до окислених відповідно збільшилося утричі – на 152,23% (p<0,05), а рівень SH-груп продемонстрував статистично достовірну елевацію на 105,04% (p<0,05) (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Показники тіол-дисульфідного балансу у обстежених осіб із ГХ у коморбідності із ХОЗЛ на тлі лікування

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ХОЗЛ з ГХ (n=40)	
	До лікування	Після лікування
1 підгрупа (n=25)		
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	4,66±0,74 (3,21-6,12)	10,32±1,54 (7,31-13,34)*
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	1,99±0,51 (0,98-2,99)	1,05±0,1 (0,86-1,24)
Співвідношення від./окис. форм, у.о.	3,81±0,34 (3,15-4,47)	9,61±1,05 (7,56-11,67)*
SH-групи, мкмоль/г білку	36,73±4,21 (28,47-44,99)	75,31±7,25 (61,1-89,52)*
2 підгрупа (n=15)		
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білку	4,54±0,48 (3,6-5,48)	6,01±0,59 (4,85-7,17) [#]
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білку	1,96±0,43 (1,12-2,79)	1,88±0,41 (1,07-2,69)
Співвідношення від./окис. форм, у.о.	3,35±0,49 (2,39-4,32)	5,01±0,88 (3,29-6,73) [#]
SH-групи, мкмоль/г білку	32,15±3,30 (25,69-38,61)	41,1±4,65 (31,99-50,21)* [#]
Примітка 1. \$ – p < 0,05 при порівнянні показників до лікування різних підгруп.		
Примітка 2. * – p < 0,05 при порівнянні з показниками до лікування відповідної підгрупи.		
Примітка 3. # – p < 0,05 при порівнянні показників після лікування різних підгруп.		

Таким чином, пул відновлених тіолів суттєво збільшився на фоні лікування L-аргініном, формуючи стійкий резерв тіол-дисульфідної системи по відношенню до оксидативного стресу та вільних радикалів, як ключової ланки патогенезу ГХ та ХОЗЛ, відновлюючи порушений хворобою тіол-дисульфідний баланс у пацієнтів даної підгрупи. Дисбаланс у тіол-дисульфідних сполуках при рутинному лікуванні без донатору L-аргініну

зберігався за рахунок можливо відсутності / недостатності потенційних антиоксидантних властивостей терапії (величина відмінностей між групами для співвідношення відновлених та окислених форм та приріст показника SH-груп склали 49,55% та 27,84% відповідно; $p < 0,05$).

Інтенсивність процесів апоптозу у пацієнтів до та після проведеного експериментального лікування вивчали згідно рівня маркерів даного процесу – каспази-7 та каспази-9 (табл. 6.3).

Таблиця 6.3 – Динаміка маркерів апоптозу сироватки крові у обстежених осіб із ГХ у коморбідності із ХОЗЛ на тлі лікування

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ХОЗЛ з ГХ (n=40)	
	До лікування	Після лікування
1 підгрупа (n=25)		
Каспаза-7, нг/мл	0,35±0,11 (0,14-0,56)	0,07±0,01 (0,05-0,09)*
Каспаза-9, нг/мл	2,04±0,28 (1,49-2,58)	1,05±0,18 (0,69-1,41)*
2 підгрупа (n=15)		
Каспаза-7, нг/мл	0,38±0,07 (0,24-0,53)	0,23±0,04 (0,14-0,31) [#]
Каспаза-9, нг/мл	2,46±0,36 (1,74-3,17)	1,47±0,21 (1,07-1,87) *
Примітка 1. \$ – $p < 0,05$ при порівнянні показників до лікування різних підгруп. Примітка 2. * – $p < 0,05$ при порівнянні з показниками до лікування відповідної підгрупи. Примітка 3. # – $p < 0,05$ при порівнянні показників після лікування різних підгруп.		

Після лікування L-аргініном у пацієнтів із ГХ та ХОЗЛ відзначалося зниження ключових маркерів апоптозу: каспази-7 на 80,0% та каспази-9 на 48,53% статистично достовірно ($p < 0,01$) порівняно із рівнями даних ініціальних протеаз загибелі клітин до терапії. Отже, L-аргінін сприяє не тільки пригніченню оксидативного стресу та відновленню тіол-дисульфідного балансу, але і як результат вищезначених процесів, гальмує апоптоз в організмі пацієнтів із коморбідністю. При цьому, величина

відмінностей до та через 3 міс. традиційного лікування у групі порівняння склала 39,47% та 40,24%, відповідно.

Перспективним біомаркером при захворюваннях серцево-судинної системи є стимулюючий фактор росту (ST2). Цей білок є членом сімейства рецепторів інтерлейкіну-1, який існує в трансмембранній формі на кардіоміоцитах і в розчинній формі (sST2) в сироватці крові. Збільшення концентрації sST2 досить тісно асоційоване з тяжкістю серцево-судинної патології, підвищенням ризику летального результату, а також ризиком раптової смерті пацієнтів, незалежно від об'єму фракції викиду. Динаміка експресії білка ST2 при ГХ у коморбідності із ХОЗЛ на тлі лікування наведена у табл. 6.4.

Таблиця 6.4 – Динаміка рівня білка ST2 сироватки крові при ГХ у коморбідності із ХОЗЛ на тлі лікування

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ХОЗЛ з ГХ (n=40)	
	До лікування	Після лікування
1 підгрупа (n=25)		
ST2, нг/мл	32,73±6,28 (20,43-45,04)	15,86±0,67 (14,56-17,17)*
2 підгрупа (n=15)		
ST2, нг/мл	34,81±1,83 (31,22-38,4)	21,28±1,86 (17,64-24,92)*#
Примітка 1. \$ – p <0,05 при порівнянні показників до лікування різних підгруп.		
Примітка 2. * – p <0,05 при порівнянні з показниками до лікування відповідної підгрупи.		
Примітка 3. # – p <0,05 при порівнянні показників після лікування різних підгруп.		

В нашому дослідженні рівень експресії білка ST2 після лікування пацієнтів із ГХ та ХОЗЛ L-аргініном зменшився удвічі – на 51,54%, отже компенсаторна можливість організму хворого, котра полягає у включенні кардіозахисного сигнального каскаду запобігання фіброзу та ремоделювання серця найбільш оптимальним шляхом буде реалізована саме після

проведення експериментального лікування. У групі порівняння $\Delta\%$ після 12 тижнів для цього показника дорівнював близько 39% ($p < 0,05$), відповідно.

ЯЖ пацієнтів за опитувальником SF-36 у хворих із ГХ у коморбідності з ХОЗЛ на тлі лікування представлена в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5 – Динаміка якості життя за опитувальником SF-36 у хворих із ГХ у коморбідності із ХОЗЛ на тлі лікування базисної терапії з включенням L-аргініну

Показники	Хворі на ХОЗЛ з ГХ 1 підгрупа (n=25)		Величина відмінностей
	До лікування	Після лікування	
Загальний стан здоров'я	31,65±2,43 (26,9-36,41)	41,95±2,87 (36,33-47,58)*	32,54%
Фізична активність	34,43±2,38 (29,77-39,1)	47,36±2,85 (41,78-52,95)*	37,55%
Роль фізичних проблем	44,57±3,42 (37,85-51,28)	58,86±4,7 (49,66-68,07)*	32,06%
Соціальна активність	39,39±1,28 (36,88-41,9)	45,5±1,97 (41,63-49,37)	15,51%
Роль емоційних проблем	47,83±3,99 (40-55,65)	65,45±5,11 (55,43-75,47)*	36,84%
Інтенсивність болю	42,39±1,28 (39,88-44,9)	46,32±1,28 (43,8-48,83)	9,27%
Життєздатність	40,3±1,32 (37,72-42,89)	48,36±1,99 (44,46-52,27)*	20,0%
Психічне здоров'я	45,74±2 (41,83-49,65)	61,01±2,48 (56,15-65,85)*	33,36%
Примітка. * - $p < 0,05$ при порівнянні з підгрупою до лікування.			

Проведене лікування L-аргініном пацієнтів групи коморбідності ГХ та ХОЗЛ продемонструвало наступні зміни в ЯЖ пацієнтів: рівень загального здоров'я зріс на 32,54%, фізична активність збільшилася на 37,55%, роль

фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності на 32,06% більше впливала на загальну ЯЖ пацієнтів, соціальна активність збільшилася на 15,51%, роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності на 36,84% більше впливала на загальну ЯЖ пацієнтів, больові відчуття пацієнтів зросли на 9,27%, життєздатність хворих збільшилася на 20,0%, а психічне здоров'я покращилося на 33,36%.

Таким чином, лікування пацієнтів L-аргініном сприяло покращенню ЯЖ пацієнтів за опитувальником SF-36, позитивно впливаючи як на фізичний статус респондента, так і на його психосоціальний статус. Динаміка аналогічних показників ЯЖ через 3 міс. традиційного лікування у групі порівняння була статистично значуща лише для ролі емоційних проблем та психічного здоров'я ($p < 0,05$).

Слід зазначити достовірне зменшення у хворих скарг на кашель ($\chi^2 = 18,96$; $p < 0,01$), частоти задухи ($\chi^2 = 10,41$; $p = 0,001$) і виділення мокротиння ($\chi^2 = 7,25$; $p = 0,007$) в порівнянні з первинним статусом скарг. Динаміка задишки була статистично не значима. Важливо підкреслити, що порівняльна характеристика показників функції зовнішнього дихання до і після курсу терапії свідчила про достовірне збільшення ФЖЄЛ на 9,4% і ОФВ1 на 8,64% ($p < 0,05$). Відзначено зниження САТ і ДАД в середньому на 10,59% і 19,61%, а також нормалізація АТ у 90,91% хворих.

Таким чином, аналіз динаміки основних параметрів, що відображають ЯЖ, дозволяє відзначити достовірні позитивні зміни у хворих із додатковим призначенням L-аргініну на тлі базисної терапії ХОЗЛ і ГХ. Крім регресу клінічних симптомів, нормалізації АТ і поліпшення бронхіальної прохідності на тлі зниження рівня активності апоптотичних маркерів, спостерігається відновлення ЯЖ. Призначення L-аргініну сприяє пригніченню оксидативного стресу та відновленню тіол-дисульфідного балансу і, як результат вищезначених процесів, гальмує інтенсифікацію процесів апоптозу в організмі пацієнтів із зазначеною коморбідністю.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [122, 126, 143, 178, 181, 187, 194].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ХОЗЛ – хронічне, повільно прогресуюче захворювання, перебіг якого характеризується періодично виникаючими загостреннями. Загострення є основною причиною звернення хворих на ХОЗЛ за медичною допомогою, госпіталізацій, летальних випадків. Часті загострення асоціюються з більш низькою ЯЖ і гіршим прогнозом захворювання. Кожне загострення збільшує прогресування ХОЗЛ, тим самим прискорюючи і обтяжуючи розвиток дихальної недостатності. Важкі загострення становлять загрозу для життя пацієнта і є причиною летальних результатів. За сучасними уявленнями, до 75-80% загострень ХОЗЛ мають інфекційну природу [271].

Поширеність ХОЗЛ у нашій країні становить близько 3 тис. випадків на 100 тис. населення і щорічно зростає на 8%. У найближчі роки прогнозується подальше зростання захворюваності на ХОЗЛ в Україні [272, 273]. Не дивлячись на значну увагу дослідників до проблеми поєднаного перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, багато питань патогенезу, діагностики та лікування поєднаної кардіо-респіраторної патології залишаються дискусійними і невирішеними.

ХОЗЛ розвивається під впливом факторів ризику, серед яких найбільш значущими є паління і його стаж, стан навколишнього середовища, умов роботи, а також деякі генетичні особливості пацієнта [274]. Гіперпродукція медіаторів запалення, поряд з гіпоксемією і гіпоксією, викликає розвиток оксидативного стресу та забезпечує системні прояви запалення [275]. Все це може погіршити перебіг супутніх захворювань. У свою чергу супутні захворювання, незалежно від того, є вони патогенетично пов'язаними з ХОЗЛ чи ні, здатні посилити прояви системного запалення, модифікувати перебіг ХОЗЛ і збільшити його внесок в смертність пацієнтів.

Згідно дослідження Huang Y.L. [276] частота виникнення системної АГ у хронічних пульмонологічних хворих варіює від 0,4 до 27,7%. Підвищення системного АТ зумовлене поєднанням легеневого захворювання з есенціальною

ГХ. Проте це положення залишається суперечливим, оскільки справжня есенціальна ГХ виявляється тільки у 3-8% всіх хворих з ГХ при ХОЗЛ. З одного боку, поширеність ГХ за останні 10 років не змінилася, обізнаність хворих про наявність даного захворювання зросла до 78%, приймають антигіпертензивні препарати 59% хворих із ГХ. З іншого боку, ефективно лікуються лише 22% хворих ГХ [277]. Морфологічна, а, отже, і функціональна неповноцінність перебудованих гілок бронхіальних артерій та гипоксемія, а також вторинні зміни в них (тромбоз) можуть істотно змінити гемодинаміку, що проявляється клінічно підвищенням системного АТ, а морфологічно – гіпертрофією лівого шлуночка [278].

ГХ, що може виникнути на фоні ХОЗЛ, залежить від ступеня тяжкості перебігу даної легеневої патології, прохідності бронхіального дерева та зазвичай називається пульмоногенною, зустрічаючись у 18-30% випадків. Проте, можливий розвиток ХОЗЛ і на фоні раніше існуючої ГХ або симптоматичної АГ. Кожна з цих нозологій значно змінює перебіг та наслідки цих захворювань [279, 280]. Артеріальна гіпоксемія стимулює розростання волокон еластину і колагену не тільки в міокарді, але і в судинах легенів, периферичних судинах, що сприяє розвитку гіпертрофії і дисфункції міокарда обох шлуночків [281].

На сьогодні встановлено, що до головних патогенетичних механізмів формування серцевої недостатності у разі поєднання ХЛС з ГХ слід віднести нейрогуморальну та системну імунозапальну активацію з розвитком ендотеліальної дисфункції і неоангіогенезу, індукцією патологічного апоптозу, підвищенням внутрішньогрудного тиску та екстраторакальним депонуванням крові, які призводять до легеневої та системної гіпертензії, метаболічного й гемодинамічного ремоделювання та дисфункції серця [282-284].

Отримані результати даного дисертаційного дослідження базуються на даних комплексного обстеження та динамічного спостереження за 121 хворим обох статей у віці від 30 років до 67 років, обстежені в період 2016-2018 рр. Вивчення особливостей клініко-функціонального перебігу ХОЗЛ поєднаної з

есенціальною АГ ґрунтувалося на групах пацієнтів із наступними патологічними станами: основна група включала 40 хворих на ХОЗЛ II-III стадії (середньотяжкий перебіг) в поєднанні з ГХ II стадії різного кардіоваскулярного ризику; 1-а група порівняння включала 48 пацієнтів із ХОЗЛ II-III стадії; 2-а група порівняння складалася з 33 хворих на ГХ II стадії різного кардіоваскулярного ризику.

В обстежених групах хворих переважали пацієнти зрілого, найбільш працездатного віку. За статевою ознакою у всіх групах переважали чоловіки, що є характерною особливістю ХОЗЛ. Провідним факторами ризику ХОЗЛ і ХОЗЛ в поєднанні з ГХ у всіх групах було паління, що узгоджується з даними проведених епідеміологічних досліджень. Так, частота наявності несприятливих умов праці у хворих із ХОЗЛ складала 12%, у хворих на ГХ – 9%, а при наявності коморбідного стану ХОЗЛ в поєднанні з ГХ несприятливі умови праці становили 11% від загальної кількості обстежених осіб. В той же час відсоток хворих із ХОЗЛ та активним палінням в анамнезі становив 83,33%, а пацієнти із ГХ лише в 21,21% випадків мали тютюнову залежність. Поєднання ХОЗЛ в поєднанні з ГХ також частіше асоціювалося із активним палінням в анамнезі у більшості обстежених пацієнтів – 77,5%.

Найбільший стаж паління мали пацієнти із ХОЗЛ – 27,4 роки, а пацієнти, що відносилися до групи поєднаної патології ХОЗЛ в поєднанні з ГХ також мали досить тривалий стаж паління – 25,2 роки, майже наближаючись до групи пацієнтів із ХОЗЛ. Значно меншу кількість років мали цю шкідливу звичку хворі із ГХ – 17,2 років.

Під загостренням ХОЗЛ розуміли відносно тривале (не менше 24 годин) погіршення стану хворого, за своєю тяжкістю виходить за межі добової варіабельності симптомів, що характеризується гострим початком і потребує зміни схеми лікування. Аналізували вихідні дані в наступні контрольні терміни: 1-й візит – обстеження хворих при надходженні до стаціонару; 2-й візит – обстеження хворих через 12 тижнів \pm 3 доби амбулаторного спостереження.

25 хворих додатково приймали L-аргінін аспарат у вигляді 4,2% розчину внутрішньовенно по 100 мл 1 раз в добу (курс 10-12 днів) з подальшим переходом на розчин для перорального застосування по 10 мл 5 разів на добу. Тривалість лікування склала 12 тижнів ± 3 доби. Також була обстежена (початково та через 3 міс.) 2 підгрупа порівняння, співставна за клініко-демографічними показниками із основною групою, і які отримували аналогічну традиційну терапію ХОЗЛ в поєднанні з ГХ без застосування екзогенного L-аргініну.

Нами встановлено, що коморбідна патологія ХОЗЛ у поєднанні з ГХ призводить до значних змін глутатіонового ланцюга тіол-дисульфідної системи за рахунок зменшення її відновлених інтермедіатів (значно падає рівень глутатіону, відновлених тіольних груп), зростання рівня окисленого глутатіону і загальної кількості окислених тіолів на фоні зменшення активності ферментів ГР, ГТ та ГПО, більш суттєво, ніж наявність одного захворювання у вигляді ХОЗЛ або АГ. Характер і виразність змін в системі глутатіону при поєднаній патології серцево-судинної та легеневої систем у хворих відображають захисну реакцію на індукований окислювальний стрес: зростає активність основних антиоксидантних ферментів – глутатіонпероксидази і глутатіонтрансферази; збільшується концентрація відновленого глутатіону в плазмі синхронно з підвищенням активності глутатіонредуктази. Інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів призводить до утворення великої кількості окисленого оксиду азоту – пероксинітриту, який в свою чергу є досить потужним окислювачем і посилює процеси ремоделювання судин і апоптоз клітин.

Отримані результати свідчать, що при поєднанні ГХ та обструктивних вентиляційних порушень спостерігаються виражені зміни з боку активності ферментів, що забезпечують інактивацію активних форм кисню і зниження індукції вільних радикалів по глутатіон-залежному шляху. Реєструвалось зниження активності глутатіонпероксидази, яка зменшувалася в порівнянні з аналогічними показниками при монопатологіях (ГХ або ХОЗЛ) на 86,23% і на

55,76% ($p < 0,05$), відповідно, глутатіонредуктази – майже в 3 і 2 рази, відповідно при $p < 0,05$ для всіх випадків, і глутатіонтрансферази на 123,53% і на 55,76% ($p < 0,05$). Це свідчить про знижену активність антиоксидантної ферментативної активності в патогенезі даної коморбидности і може бути одним з ключових потенційних патогенетичних шляхів прогресування захворювання та порушення систем регуляції гомеостазу організму цих хворих.

Зазначений негативний факт наявності несприятливого прооксидантного фону за рахунок низького окислювально-відновного потенціалу тіол-дисульфідної пари внаслідок порушення ферментної активності глутатіон-залежних ензимів супроводжувався закономірним дисбалансом глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи, яке характеризувалося достовірно різким падінням рівня відновленого глутатіону (GSH) на 90, 77% ($p < 0,05$) і 31,64% ($p < 0,05$) відповідно, у порівнянні з ГХ або ХОЗЛ, при паралельній елевації його окисленої дисульфідної ізоформи (GS=SG) на 43,22% ($p < 0,05$) і 37,69%, відповідно, що призводило до статистично значимого зменшення їх співвідношення GSH/GSSG на 109,19% ($p < 0,05$) і 69,29% ($p < 0,05$) та зниження загальних відновлених (SH)-груп тіолів на 103,29% ($p < 0,05$) і 52,19% ($p < 0,05$) в розрахунку на 1 г білка. Таким чином, отримані дані свідчать про порушення процесів глутатіонування зі зміщенням редокс-статусу клітин в бік GSSG (зниження показника GSH/GSSG), коли відновлена форма трипептиду нездатна вивільнятися з зв'язку з протеїнів, формуючи пул вільного GSH, необхідного для адекватного функціонування ензимів антиоксидантного захисту організму пацієнтів.

Депривація глутатіонової системи в умовах комбінованого захворювання на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ призводить до зниження показників антиоксидантної системи, а також формується мітохондріальна дисфункція. Очевидно, дефіцит відновленого глутатіону в мітохондріях призводить до посилення утворення активних форм кисню та азоту і окислення цистеїн-залежних ділянок білків, що утворюють мітохондріальну пору. Надлишок активних форм азоту (пероксинітрит, іон нітрозонію), що утворюються при дефіциті глутатіону в

мітохондріях, призводить до окисної модифікації супероксиддисмутази, зниження її активності. Зниження активності Mn-SOD сприяє вторинній активації вільнорадикальних реакцій та посиленню окисної деструкції Red-Oxi чутливих ділянок мітохондріальної мембрани та формуванню стійкої мітохондріальної дисфункції [160, 162, 165].

Досліджена нами асоціативна взаємозалежність між виразністю порушення тіол-дисульфідного балансу і оксидативним стресом та ступенем задишки за стандартизованою шкалою MRC у хворих на ГХ у комбінації із ХОЗЛ свідчить, що при ХОЗЛ у поєднанні з ГХ найбільш високі значення бального показника за MRC статистично значно асоціюються із низькими показниками як відношення ГЛУв/ГЛУо, так і з дефіцитом SH-груп, тобто виразність клінічних проявів ХОЗЛ була найбільша в умовах максимального дисбалансу в тіол-дисульфідній системі.

В останні десятиліття інтерес вчених у всьому світі привертає дослідження ролі загибелі клітин організму в розвитку серцево-судинних і легневих захворювань. Уже накопичено чимало експериментальних доказів посилення апоптозу в міокарді при ішемії, гострому і хронічному перевантаженнях, міокардитах [285, 286]. Апоптогенними стимулами при гіпертензії можуть виступати АФК, ангіотензин II, розтягнення кардіоміоцитів та інші фактори. Можливо також, що істотний вплив на загибель серцевих міоцитів надає гіпертрофія міокарда, що розвивається при АГ. Разом з тим, незважаючи на дослідження, що проводяться в цій галузі, багато аспектів, що стосуються ініціації та реалізації апоптотичної програми в серцево-судинній і легневій системах залишаються не до кінця вивченими [287-289].

Хронічне запалення, особливо в периферичних дихальних шляхах і паренхімі, є відмінною рисою ХОЗЛ і може бути основною причиною дрібного руйнування дихальних шляхів, яке прогресує з хворобою. ХОЗЛ так само асоціюється з системним запаленням, яке може привести до супутніх захворювань [290].

Так, в дослідженні описані апоптотичні та некротичні зміни нейтрофілів в індукованому харкотинні у 121 хворого на ХОЗЛ залежно від етіологічних агентів загострення захворювання [291]. Показано, що у випадку наявності грам-позитивної моноінфекції при загостренні ХОЗЛ, показники апоптозу нейтрофілів у пацієнтів суттєво перевищували такі в контролі, а при загостренні ХОЗЛ, що обумовлено грам-негативною бактеріальною мікрофлорою, апоптоз нейтрофілів мав мінімальне значення.

Аналіз динаміки досліджуваних цистеїнових протеаз в нашому дослідженні свідчить про статистично значущу елевацію маркерів апоптозу – каспази-7 та каспази-9 в умовах ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Значення каспази-7 в когорті хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ істотно перевищувало аналогічні для груп хворих із монопатологією у вигляді ГХ або ХОЗЛ, і складало в середньому $0,41 \pm 0,09$ нг / мл. Суттєва статистично значуща елевація рівня каспази-9 у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ до $2,16 \pm 0,29$ нг / мл порівняно з іншими групами також свідчить на користь більш значної індукції апоптотичних процесів при коморбідній патології, ніж при ізольованій ГХ або ХОЗЛ. Отримані результати потребують подальшого уточнення характеру взаємозв'язку зміни метаболізму цистеїнових протеаз і первинності патогенетичних процесів в механізмах формування ризику розвитку ускладнень і прогресування вентиляційних порушень у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Відносний ризик розвитку загострень ХОЗЛ у пацієнтів із каспазою-7 більше $0,4$ нг/мл майже в 8 разів вище (RR складає 70% vs 10%, RR=7,7 при 95% ДІ, який склав 1,13-52,12), при цьому відношення шансів склало більше 23 (OR 2,33 vs 0,1, а показник OR = 23,33 при 1,99-273,31 95%CI), порівняно із когортою хворих із рівнем каспази-7 менше $0,4$ нг/мл, що свідчить про важливе патогенетичне значення прогресування апоптотичних процесів у розвитку негативного прогнозу при ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, а показник каспази-7 можна статистично обґрунтовано розглядати його як кумулятивний та інформативний предиктор несприятливого прогнозу ХОЗЛ.

Також нами було доведено, що метод прогнозування ризику госпіталізацій за рівнем сировоточної концентрації каспази-7 ($>0,4$ нг/мл), має досить високу специфічність (88,89%), чутливість (83,33%) у поєднанні із високою позитивною і негативною передбачувальною значимістю (90,91% і 80,0, відповідно) щодо діагностики ризику необхідності у стаціонарному лікуванні. Треба відмітити, що динаміка кількісного рівня каспази-7 вище 0,4 нг/мл, має хороші аналітичні характеристики для прогнозування ризику (AUCROC становить 0,9) і може бути використана для оцінки наявності високого ризику розвитку загострень, а не тільки для дослідження проміжних результатів і ефективності нових профілактичних стратегій у осіб із ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. При значеннях каспази-7 більше 0,4 нг/мл всі значення стандартизованого опитувальника САТ перевищували 20 балів – існує високий ризик загострень ХОЗЛ, а також дослідження частоти зустрічі з аналізом таблиць спряженості показало, що в осіб у верхньому квантілі (більше 1,6 нг/мл) достовірно частіше реєструвалися прогностично негативні параметри функції зовнішнього дихання – ізольоване зниження ОФВ1 / ФЖЕЛ ($\chi^2=4,85$ при $p=0,028$), а також показник частоти загострень в минулому році ($\chi^2=6,51$ при $p=0,011$).

Отримані в ході регресійного аналізу дані свідчать, що взаємозв'язок між величиною рівнем каспази-7 крові та бальним показником визначення майбутніх ризиків загострення за шкалою САТ у хворих основної групи найбільш адекватно характеризували моделі регресії квадратичного виду, при $R=0,73$, $R^2=0,53$, нормований $R^2=0,51$; $F=39,56$; $p<0,001$. При значеннях каспази-7 більше 0,4 нг/мл всі значення стандартизованого опитувальника САТ перевищували 20 балів – існує високий ризик загострень ХОЗЛ. Це також дозволяє відзначити, що рівень цієї цистеїнової протеази сироватки крові, відповідно до розрахованого квадратичного рівняння, визначає близько третини загальної дисперсії величини САТ та 1/6 параметра виразності клінічних проявів ХОЗЛ (згідно MRC), що вказує важливу роль патологічної активації апоптозу у формуванні загострень у цієї групи пацієнтів.

Наявність у пацієнтів коморбідної патології ХОЗЛ у поєднанні з ГХ призводить до найбільш суттєвої елевації маркера несприятливого прогнозу білка ST2 порівняно із групами пацієнтів без поєднання даних нозологій, що реалізується за рахунок зниження активності кардіозахисного сигнального каскаду та зменшення кардіопротективних механізмів. У групі хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ із високим рівнем ST2 (більше 30 нг/мл) достовірно частіше верифікували такі негативні кардіоваскулярні предиктори, як наявність гіпертрофії лівого шлуночка ($\chi^2=10,46$ при $p=0,001$) та порушення симпатовагального балансу згідно показника LF/HF ($\chi^2=5,21$ при $p=0,022$), а також, що важливе, елевація ST2 достовірно асоціювалася не тільки екстрапульмональними прогностичними факторами, а й також із зниженням ОФВ1 менше 50% ($\chi^2=8,01$ при $p=0,005$) та частотою загострень ($\chi^2=8,83$ при $p=0,003$).

За даними проведеного однофакторного дисперсійного аналізу, на ключову характеристику ЯЖ (бальний показник за шкалою SGRQ), найбільш впливовими детермінантами виявилися, зокрема прогнозованих («Індекс пачкороків», «Тривалість ХОЗЛ» та «ОФВ1»), ще такі, як активація апоптотичних механізмів, інтенсифікація вільно-радикальних реакцій та порушення тіолдисульфідного балансу, особливо у осіб похилого віку), які теж можуть досить вірогідно сприяти зменшенню бальних характеристик складових параметрів анкети SGRQ (симптоми, активність та вплив захворювання), причому поява такого детермінанту як «Білок ST2» є досить новим об'єктивним фактом.

Також достовірним виявився вплив таких детермінант як «Білок ST2», «Каспаза-7», «Співвідношення від./окис. форм глутатіону», «Вік», «Активність ГТ» на досліджувану результативну ознака. У відповідному дисперсійному комплексі, згідно з отриманими даними, ці ознаки окремо статистично значимо визначали від 25 до 35% варіації показника наявності порушень ЯЖ в умовах коморбідності (емпіричне кореляційне відношення склало від 0,26 до 0,36) при цьому значення коефіцієнта Fisher коливалося в діапазоні від 8,6 до 14,42, вказуючи на явну спряженість між цими ознаками. Ці доволі прогнозовані

чинники (порушення апоптотичних механізмів, інтенсифікація вільно-радикальних реакцій та порушення тіол-дисульфідного балансу, особливо у осіб похилого віку) можуть досить вірогідно сприяти зменшенню бальних характеристик складових параметрів анкети SGRQ (симптоми, активність та вплив захворювання), причому поява такого детермінанту як «Блок ST2» є досить новим об'єктивним фактом. Але, що важливо, більшість цих предикторів є немодифікованими, а нормалізація порушень обміну глутатіону, корекція оксидативного стресу та зниження активації процесів апоптозу потенційно позитивно впливає на загальний стан ЯЖ є важливою раціональною мішенню метаболічної стратегії у даної когорти хворих.

Меншим впливом на залежну змінну володіли такі фактори, як «ІМТ», «Тривалість ГХ», «Каспаза-9». Дослідження тісноти зв'язку результативної і групувальної ознак шляхом обчислення емпіричного кореляційного відношення (0,21-0,24) також вказує на наявність статистично значущого взаємозв'язку між досліджуваними параметрами, що дозволяє об'єктивно стверджувати, що близько 1/5 дисперсії регульованої ознаки визначається наявністю цих факторів при уніваріантному аналізі (F перевищував 6,5 у всіх випадках при $p < 0,05$). Також, як впливає з представлених результатів таблиці, найменшим впливом серед усіх оцінених факторіальних складових мав предиктор порушення симпато-вагального балансу «LF/HF», характеризуючись низьким впливом на загальний стан здоров'я (ЗСЗ), згідно критерію F (5,76) і визначаючи менше 20% варіації залежного параметра.

В цьому аспекті викликає зацікавленість вивчення впливу препарату L-аргінін при поєднаній патології ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, адже не всі гемодинамічні ефекти L-аргініну залежать від синтезу NO. Так, встановлено, що L-аргінін стимулює фібриноліз, перешкоджаючи утворенню тромбоксану В2 і комплексів тромбоцити-фібрин, збільшуючи при цьому синтез плазміну і деградацію фібрину. У високих концентраціях L-аргінін знижує в'язкість крові. У комбінації з іншими вазодилатуючими засобами і антиоксидантами L-аргінін ефективний при захворюваннях периферичних

судин, в тому числі з розвитком ішемії і діабетичних виразок, що може бути пов'язано з його судинорозширюючим ефектом і здатністю до перетворення в пролін – необхідний компонент колагену і позаклітинного матриксу. L-аргінін бере безпосередню участь в регуляції метаболізму глюкози і ліпідів. Ефект L-аргініну полягає також в підвищенні активності Т-клітин, N-кілерів і зниженні активності NADPH-оксидази, зменшенні кількості ADMA, мієлопероксидази, гомоцистеїну та ендотеліну-1 [292].

Аналіз динаміки основних параметрів, що відображають ЯЖ, дозволив відзначити достовірні позитивні зміни у хворих із додатковим призначенням L-аргініну на тлі базисної терапії ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Крім регресу клінічних симптомів, нормалізації АТ і поліпшення бронхіальної прохідності на тлі зниження рівня активності апоптотичних маркерів, спостерігається відновлення ЯЖ, як фізичного, так і психосоціального статусу. Призначення L-аргініну сприяло пригніченню оксидативного стресу та відновленню тіол-дисульфідного балансу і, як результат вищезначених процесів, гальмуванню інтенсифікацію процесів апоптозу в організмі пацієнтів із зазначеною коморбідністю. Пул відновлених тіолів суттєво збільшився на фоні лікування L-аргініном у пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, формуючи стійкий резерв тіол-дисульфідної системи для стійкості по відношенню до оксидативного стресу та вільних радикалів, як ключової ланки патогенезу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, відновлюючи порушений хворобою тіол-дисульфідний баланс у пацієнтів даної групи.

Після лікування препаратом L-аргінін у пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні з ГХ відзначалося зниження ключових маркерів апоптозу: каспази-7 на 80,0% та каспази-9 на 48,53% статистично достовірно ($p < 0,01$) порівняно із рівнями даних ініціальних протеаз загибелі клітин до терапії.

Лікування пацієнтів L-аргініном сприяло покращенню ЯЖ пацієнтів за опитувальником SF-36, позитивно впливаючи як на фізичний статус респондента, так і на його психосоціальний статус. Динаміка аналогічних показників ЯЖ через 3 міс. традиційного лікування у групі порівняння була

статистично значуща лише для ролі емоційних проблем та психічного здоров'я ($p < 0,05$).

У групі лікування L-аргініном відмічене достовірне зменшення у хворих скарг на кашель ($\chi^2 = 18,96$; $p < 0,01$), частоти задухи ($\chi^2 = 10,41$; $p = 0,001$) і виділення мокротиння ($\chi^2 = 7,25$; $p = 0,007$) в порівнянні з первинним статусом скарг. Динаміка задишки була статистично не значима. Порівняльна характеристика показників функції зовнішнього дихання до і після курсу терапії свідчила про достовірне збільшення ФЖЄЛ на 9,4% і ОФВ1 на 8,64% ($p < 0,05$). Відзначено зниження САТ і ДАД в середньому на 10,59% і 19,61%, а також нормалізація АТ у 90,91% хворих.

Рівень експресії білка ST2 після лікування пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні з ГХ L-аргініном зменшився удвічі – на 51,54%, а компенсаторна можливість організму хворого, котра полягає у включенні кардіозахисного сигнального каскаду запобігання фіброзу та ремоделювання серця найбільш оптимальним шляхом буде реалізована саме після проведення лікування.

Отже, базуючись на отриманих результатах дослідження, можна рекомендувати для поліпшення метаболізму глутатіону та стану тіол-дисульфідної рівноваги, зменшення активності апоптотичних процесів та підвищення якості життя у пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні з ГХ додаткове включення до базисної терапії L-аргініну у вигляді 4,2% розчину внутрішньовенно по 100 мл 1 раз в добу (курс 10 днів) з подальшим переходом на розчин для перорального застосування, що являється вагомим важелем впливу на модифіковані предиктори загострення коморбідної патології та раціональної мішенню метаболічної стратегії у даної категорії хворих.

ВИСНОВКИ

1. Поширеність ХОЗЛ в Україні становить близько 3 тис. випадків на 100 тис. населення і щорічно зростає на 8%. ХОЗЛ часто прогресує на тлі серцево-судинних захворювань, насамперед гіпертонічної хвороби. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, ХОЗЛ і ГХ складають близько 62% в структурі захворюваності старших вікових груп. Тому актуальним є уточнення провідних патогенетичних ланок прогресування поєднаної кардіо-респіраторної патології з метою удосконалення нових підходів до лікування ХОЗЛ, коморбідної з ГХ. У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального завдання внутрішньої медицини, що полягає в удосконаленні діагностики, прогнозування перебігу та лікування ХОЗЛ II-III стадії у поєднанні з ГХ II стадії шляхом визначення клініко-патогенетичної ролі маркерів апоптозу, стану тіол-дисульфідного балансу, а також оцінки клінічної ефективності базисної терапії з додаванням L-аргініну.

2. У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ встановлено достовірну елевацію проапоптотичного маркера каспази-7 порівняно із групою хворих на ізольовану ГХ та групою хворих на ХОЗЛ (у 3,73 та 2,16 рази, відповідно; $p < 0,05$). Найвищий рівень каспази-9 відзначався у групі хворих із коморбідністю ХОЗЛ та ГХ і перевищував аналогічний показник у пацієнтів із ГХ на 60% та з ХОЗЛ на 85,83% ($p < 0,05$). Спостерігалось зростання активності експресії каспази-7 та -9 із збільшенням віку пацієнтів, тривалості захворювання, стадії ХОЗЛ та кардіоваскулярного ризику.

3. У хворих на ХОЗЛ з ГХ у верхньому квантілі каспази-9 ($> 1,6$ нг/мл) достовірно частіше зареєстровано зниження співвідношення ОФВ1/ФЖЕЛ ($\chi^2 = 4,85$; $p = 0,028$) та збільшення частоти загострень в минулому році ($\chi^2 = 6,51$; $p = 0,011$). За даними ROC-аналізу встановлено, що рівень каспази-7 вище 0,4 нг/мл асоціюється з високим ризиком повторних госпіталізацій ($Sp = 88,89\%$, $Se = 83,33\%$; $AUC = 0,9$). Відносний ризик розвитку загострень ХОЗЛ у пацієнтів із каспазою-7 більше 0,4 нг/мл у 7,7 разів вище

(95% ДІ 1,13-52,12) порівняно з хворими із рівнем каспази-7 менше 0,4 нг/мл. За даними регресійного аналізу виявлено, що взаємозв'язок між рівнем каспази-7 та бальним показником визначення майбутніх ризиків загострення за шкалою САТ у хворих на ХОЗЛ з ГХ найбільш адекватно характеризували моделі регресії квадратичного виду (при $R=0,73$, $R^2=0,53$, нормований $R^2=0,51$; $F=39,56$; $p<0,001$).

4. Коморбідний перебіг ХОЗЛ та ГХ супроводжується порушенням тіол-дисульфідного балансу та антиоксидантних властивостей організму. Це підтверджується більш низькою активністю антиокисних глутатіон-залежних ензимів (ГТ, ГР та ГПО) у порівнянні із хворими з монопатологією ($2,57\pm 0,32$, $0,87\pm 0,13$ та $4,25\pm 0,63$ мкмоль/г білку відповідно; $p<0,05$), при зниженні співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону ($3,81\pm 0,34$ у.о.; $p<0,05$). При цьому у хворих на ХОЗЛ з ГХ відмічено зниження потенціалу тіол-дисульфідної системи у 2 рази при порівнянні із хворими на ГХ та у 1,7 рази при співставленні із групою ХОЗЛ ($p<0,05$). Високий і дуже високий кардіоваскулярний ризик призводить до зміщення тіол-дисульфідного балансу в бік окислюваних форм тіолів із зменшенням антиоксидантних резервів.

5. У хворих із ХОЗЛ в поєднанні з ГХ встановлено найбільше значення білка ST2 ($33,01\pm 6,25$ нг/мл): на 56,82% більше порівняно із пацієнтами із ГХ та на 40,29% – порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ. У хворих на ХОЗЛ на тлі ГХ елевація ST2 понад 30 нг/мл асоціювалася з наявністю гіпертрофії лівого шлуночка ($\chi^2=10,46$; $p=0,001$), порушенням симпатовагального балансу за співвідношенням LF/HF ($\chi^2=5,21$; $p=0,022$), зниженням ОФВ1 менше 50% ($\chi^2=8,01$; $p=0,005$) та частотою загострень ($\chi^2=8,83$; $p=0,003$).

6. За даними регресійного аналізу елевація сумарного бального показника клінічного опитувальника САТ, який відображає перебіг захворювання і динаміку стану хворого, в найбільшій мірі визначається наявністю патологічних змін тіол-дисульфідного балансу ($\beta_{SH}=-1,45$;

$p=0,0003$), метаболізму глутатіону ($\beta_{\text{ГТ}}=2,21$; $p=0,0027$), активацією апоптичних ($\beta_{\text{каспаза-7}}=1,04$; $p=0,00047$) та вільно-радикальних процесів, а також обумовлений порушеннями експресії білка ST2 ($\beta_{\text{ST2}}=1,24$; $p=0,028$) і негативними змінами кардіального вегетативного забезпечення ($\beta_{\text{LF/HF}} = 0,51$; $p=0,025$).

7. Згідно результатів однофакторного дисперсійного аналізу на ключову характеристику якості життя (за шкалою SGRQ) найбільш суттєво впливають наступні фактори: індекс пачко-років ($F=21,80$; $p<0,01$), тривалість ХОЗЛ ($F=19,35$; $p<0,01$), ОФВ1 ($F=21,80$; $p<0,01$), похилий вік ($F=9,49$; $p<0,01$), а також активація апоптотичних механізмів ($F=11,90$; $p<0,01$), інтенсифікація вільно-радикальних реакцій ($F=8,60$; $p<0,01$), порушення тіол-дисульфідного балансу ($F=10,69$; $p<0,01$), рівень експресії білку ST2 ($F=14,42$; $p<0,01$).

8. У хворих на ХОЗЛ та ГХ базисна терапія із включенням L-аргініну сприяє регресу клінічних симптомів: зменшенню скарг на кашель ($\chi^2=18,96$; $p<0,01$), частоти задухи ($\chi^2=10,41$; $p<0,01$), виділення мокротиння ($\chi^2=7,25$; $p<0,01$), зниженню систолічного та діастолічного АТ на 10,59% і 19,61%, збільшення ФЖЄЛ та ОФВ1 на 9,4% і 8,64% відповідно ($p<0,05$), а також покращенню стану тіол-дисульфідного балансу, метаболізму глутатіону та зменшенню інтенсифікації процесів апоптозу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При коморбідному перебігу ХОЗЛ з ГХ необхідно досліджувати рівень каспази-7 і при підвищенні рівня понад 0,4 нг/мл стратифікувати пацієнтів до групи високого ризику повторних госпіталізацій.
2. У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ доцільно визначати активність ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи з метою визначення інтенсивності оксидативного стресу.
3. Для поліпшення метаболізму глутатіону та стану тіол-дисульфідної рівноваги, а також зменшення активності апоптичних процесів та підвищення якості життя хворих на ХОЗЛ, коморбідну із ГХ, доцільно включення до базисної терапії L-аргініну у вигляді 4,2% розчину внутрішньовенно по 100 мл 1 раз на добу протягом 10 днів з подальшим переходом на розчин для перорального застосування впродовж щонайменш 3 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фещенко Ю. І. Актуальні проблеми сучасної пульмонології / Ю. І. Фещенко. *Укр. пульмонол. журн.* 2018. № 3. С. 5–12.
2. Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень / Ю. І. Фещенко, В. К. Гаврисюк, О. Я. Дзюблик та ін. *Укр. пульмонол. журн.* 2019. № 2. С. 5–18.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD / Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2017. URL : <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd>.
4. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015. URL : www.thelancet.com/gbd/2013.
5. Особливості перебігу негоспітальної пневмонії у хворих з серцево-судинними подіями / В. Ф. Орловський, Л. Б. Винниченко, Н. В. Деміхова та ін. *Журн. клінічних та експерим. мед. досліджень.* 2018. Т. 6, № 1. С. 97–105.
6. Характеристика факторів, що обтяжують клінічний перебіг та порушують якість життя хворих з поєднаною патологією бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, К. В. Назаренко, С. Г. Опімах. *ScienceRise. Medical science.* 2017. № 12. С. 18–23.
7. Особливості ведення хворих із коморбідною патологією у клініці внутрішніх хвороб / Л. П. Кузнецова, Т. В. Богослав, Ю. І. Решетілов, М. В. Бондар. *Запорозж. мед. журн.* 2015. № 5. С. 69–73.
8. Кузнецова Л. П., Гопко О. Ф. Особливості функціональних показників у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з супутнім

ожирінням. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, № 4. С. 14–18.

9. Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень (частина 2) / Ю. І. Фещенко, В. К. Гаврисюк, О. Я. Дзюблик, Ю. М. Мостовой, Т. О. Перцева та ін. *Укр. пульмонол. журн.* 2019. № 3. С. 5–21.

10. Системное воспаление низкой интенсивности как общая основа обструктивного заболевания легких и коморбидных состояний / Н. И. Дегтярь, Н. Д. Герасименко, Л. В. Савченко, М. С. Расин. *Укр. пульмонол. журн.* 2016. № 3. С. 64–68.

11. Markers of systemic inflammation in COPD patients with obesity / L. Kuznetsova, O. Gopko, L. Savchenko. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2020. Т. 5, № 3. С. 68–73.

12. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (проект національної угоди) / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, О. Я. Дзюблик та ін. *Укр. пульмонол. журн.* 2013. № 3, додаток. С. 7–12.

13. Вплив застосування L-аргініну на толерантність до фізичного навантаження у хворих на стабільну стенокардію напруження / В. Ф. Орловський, М. А. Гордіна, Ю. О. Атаман та ін. *Семейная медицина*. 2015. № 3. С. 160–162.

14. Перцева Т. О., Конопкіна Л. І. Сучасні погляди на діагностику та лікування хронічного обструктивного захворювання легень. *Укр. пульмонол. журн.* 2018. № 4. С. 13–15.

15. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / F. Maltais, M. Decramer, R. Casaburi, E. Barreiro. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2014. Vol. 189 (9). P. e15–e62. DOI : 10.1164/rccm.201402-0373ST.

16. Арутюнов Г. П. Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких криминальные партнер. *Consilium Medicum*. (экстравыпуск). 2011. С. 17–19.

17. Тягла О. С. Особливості експресії апоптотичних маркерів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. Т. 18, вип. 4. С. 65–71.

18. Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: Joint ICS/NCCP (I) recommendations / D. Gupta, R. Agarwal, A. N. Aggarwal et al. *COPD Guidelines Working Group. Lung India*. 2013. Vol. 30 (3). P. 228–267. DOI : 10.4103/0970-2113.116248.

19. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management / N. Putcha, M. B. Drummond, R. A. Wise, N. N. Hansel. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2015. Vol. 36 (4). P. 575–591. DOI : 10.1055/s-0035-1556063.

20. Pleasants R. A., Heidari K., Wheaton A. G. Targeting Persons With or At High Risk for Chronic Obstructive Pulmonary Disease by State-based Surveillance. *COPD*. 2016. Vol. 12 (6). P. 680–689.

21. Тягла О. С. Патогенетичне значення порушень метаболізму глутатіону при поєднанні артеріальної гіпертензії та хронічного обструктивного захворювання легень. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Львів, 21-22 груд. 2018 р.). Львів, 2018. С. 71–72.

22. Managing comorbidities in COPD / G. Hillas, F. Perlikos, I. Tsiligianni, N. Tzanakis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2015. Vol. 10. P. 95–109. DOI : 10.2147/COPD.S54473.

23. Laratta C. R., van Eeden S. Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cardiovascular Links. *Biomed. Res. Int*. 2014 (2014). 528789. DOI : 10.1155/2014/528789.

24. Genetic landscape of chronic obstructive pulmonary disease identifies heterogeneous cell type and phenotype associations / P. Sakornsakolpat, D.

Prokopenko, M. Lamontagne et al. ; SpiroMeta Consortium, International COPD Genetics Consortium. *Nat. Genet.* 2019. Vol. 51 (3). P 494–505. DOI : 10.1038/s41588-018-0342-2.

25. Exhaustion of Airway Basal Progenitor Cells in Early and Established Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. Ghosh, Y. E. Miller, I. Nakachi, J. B. Kwon. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2018. Vol. 197 (7). P. 885–896. DOI : 10.1164/rccm.201704-0667OC.

26. Амиров Н. Х. Берхеева З. М., Мазитова Н. Н. Спорные и нерешенные вопросы классификации профессиональных заболеваний бронхиального дерева. *Практич. медицина.* 2011. № 3 (51). С. 51–57.

27. Summary of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Practice Guideline Revised in 2014 by the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease / H. K. Yoon, Y.-B. Park, C. K. Rhee et al. ; Committee of the Korean COPD Guideline 2014. *Tuberc. Respir. Dis.* 2017. Vol. 80 (3). P. 230–240. DOI : 10.4046/trd.2017.80.3.230.

28. Association Between Health Literacy, Electronic Health Literacy, Disease-Specific Knowledge, and Health-Related Quality of Life Among Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cross-Sectional Study / M. Stelfefson, S. R. Paige, J. M. Alber et al. *J. Med. Internet Res.* 2019. Vol. 21 (6). P. e12165. DOI : 10.2196/12165.

29. Pleasants R. A., Riley I. L., Mannino D. M Defining and targeting health disparities in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016. Vol. 11. P. 2475–2496. DOI : 10.2147/COPD.S79077.

30. Diagnosis and Pharmacotherapy of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Finnish Guidelines / H. Kankaanranta, T. Harju, M. Kilpeläinen et al. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2015. Vol. 116 (4). P. 291–307. DOI : 10.1111/bcpt.12366

31. Фархутдинов У. Р., Петряков В. В., Фархутдинов Ш. У. Эффективность амброксола (Лазолвана) у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2009. № 1. С. 73–76.

32. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage / F. Polverino, L. J. M. Seys, K. R. Bracke, C. A. Owen. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2016. Vol. 311 (4). P. L687–L695. DOI : 10.1152/ajplung.00304.2016.

33. Pulmonary Microvascular Blood Flow in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. The MESA COPD Study / K. Hueper, J. Vogel-Claussen, M. A. Parikh et al. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2015. Vol. 192 (5). P. 570–580. DOI : 10.1164/rccm.201411-2120OC.

34. The Interplay Between Immune Response and Bacterial Infection in COPD: Focus Upon Non-typeable *Haemophilus influenzae* / Y.-C. Su, F. Jalalvand, J. Thegerström, K. Riesbeck. *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 2530. DOI : 10.3389/fimmu.2018.02530.

35. Aliagas E., Muñoz-Esquerre M., Cuevas E. Is the purinergic pathway involved in the pathology of COPD? Decreased lung CD39 expression at initial stages of COPD. *Respir. Res.* 2018. Vol. 19. P. 103. DOI : 10.1186/s12931-018-0793-0.

36. Asthma-COPD Overlap. Clinical Relevance of Genomic Signatures of Type 2 Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. A. Christenson, K. Steiling, M. van den Berge. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2015. Vol. 191 (7). P. 758–766. DOI : 10.1164/rccm.201408-1458OC.

37. Criner G. J., Bourbeau J., Diekemper R. L. Prevention of Acute Exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest.* 2015. Vol. 147 (4). P. 894–942. DOI : 10.1378/chest.14-1676.

38. Натипоғлу У. Chronic obstructive pulmonary disease: More than meets the eye. *Ann. Thorac. Med.* 2018. Vol. 13 (1). P. 1–6. DOI : 10.4103/atm.ATM_193_17.

39. Антонов Н. С., Сахарова Г. М. Хроническая обструктивная болезнь легких у курящих: ранняя стадия болезни. *Терапевт. арх.* 2009. № 3. С. 82–84.

40. Тягла О. С. Параметри спектрального та часового аналізу варіабельності серцевого ритму в умовах дисрегуляції апоптотичної

активності при бронхо-легеневій патології у коморбідністю з артеріальною гіпертензією. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. Т. 19, вип. 2. С. 86–94.

41. Paradigms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Phenotypes, Immunobiology, and Therapy with a Focus on Vascular Disease / M. Schivo, T. E. Albertson, A. Haczku et al. *J. Investig. Med.* 2017 Vol. 65 (6). P. 953–963. DOI : 10.1136/jim-2016-000358.

42. Rossi A., Butorac-Petanjek B., Chilosi M. Chronic obstructive pulmonary disease with mild airflow limitation: current knowledge and proposal for future research - a consensus document from six scientific societies. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. Vol. 12. P. 2593–2610. DOI : 10.2147/COPD.S132236.

43. Lynch D. A., Austin J. H. M., Hogg J. C. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology*. 2015. Vol. 277 (1). P. 192–205. DOI : 10.1148/radiol.2015141579.

44. Берхеева З. М., Мазитова Н. Н., Шакирова Л. В. Применение системного подхода в диагностике профессиональных заболеваний органов дыхания. *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2009. № 1. С. 25–30.

45. Khan J. H., Lababidi H. M. S., Al-Moamary M. S. The Saudi Guidelines for the Diagnosis and Management of COPD. *Ann. Thorac. Med.* 2014. Vol. 9 (2). P. 55–76. DOI : 10.4103/1817-1737.128843.

46. Association between tumor necrosis factor- α and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / Y. Yao, J. Zhou, X. Diao, S. Wang. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2019. Vol. 13. P. 1753466619866096. DOI : 10.1177/1753466619866096.

47. Franssen F. M. E., Alter P., Bar N. Personalized medicine for patients with COPD: where are we? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 1465–1484. DOI : 10.2147/COPD.S175706.

48. Sidhaye V. K., Nishida K., Martinez F. J. Precision medicine in COPD: where are we and where do we need to go?. *Eur. Respir. Rev.* 2018. Vol. 27 (149). P. 180022. DOI : 10.1183/16000617.0022-2018.

49. Mahboub B. H., Vats M. G., Al Zaabi A. Joint statement for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease for Gulf Cooperation Council countries and Middle East-North Africa region, 2017. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. Vol. 12. P. 2869–2890. DOI : 10.2147/COPD.S136245.

50. Ni L., Dong C. Roles of Myeloid and Lymphoid Cells in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1431. DOI : 10.3389/fimmu.2018.01431.

51. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence / D. M. G. Halpin, M. Miravittles, N. Metzdorf, B. Celli. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. Vol. 12. P. 2891–2908. DOI : 10.2147/COPD.S139470.

52. van der Schans S., Goossens L. M. A., Boland M. R. S. Systematic Review and Quality Appraisal of Cost-Effectiveness Analyses of Pharmacologic Maintenance Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Methodological Considerations and Recommendations. *Pharmacoeconomics.* 2017. Vol. 35 (1). P. 43–63. DOI : 10.1007/s40273-016-0448-2.

53. Харченко Т. А. Актуальные проблемы лечения больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Укр. мед. часопис.* 2012. № 2. С. 22–25.

54. Development and first validation of the COPD Assessment Test / P. W. Jones, G. Harding, P. Berry et. al. *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 34. P. 648–654.

55. Zhu Z., Wang X., Li X. Genetic overlap of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease-related traits: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *Respir. Res.* 2019. Vol. 20. P. 64. DOI : 10.1186/s12931-019-1036-8.

56. Karma of Cardiovascular Disease Risk Factors for Prevention and Management of Major Cardiovascular Events in the Context of Acute Exacerbations

of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / L. Crisan, N. Wong, D. D. Sin, H. M. Lee. *Front Cardiovasc. Med.* 2019. Vol. 6. P. 79. DOI : 10.3389/fcvm.2019.00079.

57. Park Y.-B., Rhee C. K., Yoon H. K. Revised COPD Clinical Practice Guideline of the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease: A Summary / *Tuberc. Respir. Dis.* 2018. Vol. 81 (4). P. 261–273. DOI : 10.4046/trd.2018.0029.

58. Busch R., Hobbs B. D., Zhou J. Genetic Association and Risk Scores in a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Meta-analysis of 16,707 Subjects. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017. Vol. 57 (1). P. 35–46. DOI : 10.1165/rcmb.2016-0331OC.

59. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: From a clinical perspective / J. Dai, P. Yang, A. Cox, G. Jiang. *Oncotarget.* 2017. Vol. 8 (11). P. 18513–18524. DOI : 10.18632/oncotarget.14505.

60. Polverino F., Laucho-Contreras M. E., Petersen H. A Pilot Study Linking Endothelial Injury in Lungs and Kidneys in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 195 (11). P. 1464–1476. DOI : 10.1164/rccm.201609-1765OC.

61. Smith M. C., Wrobel J. P. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 9. P. 871–888. DOI : 10.2147/COPD.S49621.

62. Medication management patterns among Medicare beneficiaries with chronic obstructive pulmonary disease who initiate nebulized arformoterol treatment / B. R. Celli, M. Navaie, Z. Xu et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 1019–1031. DOI : 10.2147/COPD.S199251.

63. Фисенко В., Чичкова И. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких: особенности, различия и сходства. *Врач.* 2008. № 5. С. 6–10.

64. Miravittles M., Anzueto A. Insights into interventions in managing COPD patients: lessons from the TORCH and UPLIFT studies. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009. Vol. 4. P. 185–201.

65. Maarsingh H., Bidan C. M., Brook B. S. Small airway hyperresponsiveness in COPD: relationship between structure and function in lung slices. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2019 Vol. 316 (3). P. L537–L546. DOI : 10.1152/ajplung.00325.2018.

66. Красновский А. Л., Ежова И. С., Александров О. В. Сравнение патологических процессов при хронической обструктивной болезни легких и при бронхиальной астме. *Рос. мед. журн.* 2009. № 4. С. 36–38.

67. Weighing the evidence for pharmacological treatment interventions in mild COPD; a narrative perspective / D. Singh, A. D. D'Urzo, J. F. Donohue, E. M. Kerwin. *Respir. Res.* 2019. Vol. 20. P. 141. DOI : 10.1186/s12931-019-1108-9.

68. Multiplex immune serum biomarker profiling in sarcoidosis and systemic sclerosis / P. Beirne, P. Pantelidis, P. Charles et al. *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 34. P. 1376–1382.

69. Dysregulated Functions of Lung Macrophage Populations in COPD / T. S. Kapellos, K. Bassler, A. C. Aschenbrenner et al. *J. Immunol. Res.* 2018 (2018). 2349045. DOI : 10.1155/2018/2349045.

70. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease / K. Brassington, S. Selemidis, S. Bozinovski, R. Vlahos. *Clin. Sci.* 2019. Vol. 133 (7). P. 885–904. DOI : 10.1042/CS20180316.

71. Martinez F. J., Mannino D., Leidy N. K. A New Approach for Identifying Patients with Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 195 (6). P. 748–756.

72. Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease patients with muscle dysfunction / J. Gea, C. Casadevall, S. Pascual et al. *J. Thorac. Dis.* 2016. Vol. 8 (11). P. 3379–3400. DOI : 10.21037/jtd.2016.11.105.

73. Tiotropium induced bronchodilation and protection from dynamic hyperinflation is independent of extent of emphysema in COPD / A. F. Gelb, C. F. Taylor, C. Cassino et al. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009. N 22. P. 237–242.

74. Тягла О. С. Стан глутатионової ланки тіол-дисульфідної системи у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, вип. 1. С. 141–148.

75. Gulati S., Wells J. M. Bringing stability to the COPD patient: clinical and pharmacological considerations for frequent exacerbators. *Drugs*. 2017. Vol. 77 (6). P. 651–670. DOI : 10.1007/s40265-017-0713-5.

76. Association of innate defense proteins BPIFA1 and BPIFB1 with disease severity in COPD / E. G. De Smet, L. J. M. Seys, F. M. Verhamme et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018. Vol. 13. P. 11–27. DOI : 10.2147/COPD.S144136.

77. Segal L. N., Martinez F. J. COPD subpopulations and phenotyping. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol. 141 (6). P. 1961–1971. DOI : 10.1016/j.jaci.2018.02.035.

78. Брыляева Е. В., Крюков Н. Н., Жестков А. В. Иммунологические аспекты при патологии легких. *Молодой ученый*. 2011. № 1. С. 243–244.

79. Wu X., Sun X., Chen C. Dynamic gene expressions of peripheral blood mononuclear cells in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a preliminary study. *Crit. Care*. 2014. Vol. 18 (6). P. 508. DOI : 10.1186/s13054-014-0508-y.

80. Guo X., Fan Y., Cui J. NOX4 expression and distal arteriolar remodeling correlate with pulmonary hypertension in COPD. *BMC Pulm. Med.* 2018. Vol. 18. P. 111. DOI : 10.1186/s12890-018-0680-y.

81. Cost-Effectiveness of Interventions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Using an Ontario Policy Model / K. Chandra, G. Blackhouse, B. R. McCurdy et al. *Ont. Health Technol. Assess. Ser.* 2012. Vol. 12 (12). P. 1–61.

82. Polverino F., Cosio B. G., Pons J. B Cell-Activating Factor. An Orchestrator of Lymphoid Follicles in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 192 (6). P. 695–705. DOI : 10.1164/rccm.201501-0107OC.

83. Tashkin D. P., Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018. Vol. 13. P. 2587–2601. DOI : 10.2147/COPD.S172240.

84. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation / L. E. Vanfleteren, M. A. Spruit, M. T. Groenen et al. *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 43 (5). P. 1306–1315.

85. COPD immunopathology / G. Caramori, P. Casolari, A. Barczyk et al. *Semin Immunopathol.* 2016. Vol. 38 (4). P. 497–515. DOI : 10.1007/s00281-016-0561-5.

86. Phenotyping of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Based on the Integration of Metabolomes and Clinical Characteristics / K. Kilk, A. Aug, A. Ottas et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19 (3). P. 666. DOI : 10.3390/ijms19030666.

87. T-Regulatory Cells and Programmed Death 1+ T Cells Contribute to Effector T-Cell Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. G. Kalathil, A. A. Lugade, V. Pradhan et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014. Vol. 190 (1). P. 40–50. DOI : 10.1164/rccm.201312-2293OC.

88. IREB2 and GALC Are Associated with Pulmonary Artery Enlargement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / J. H. Lee, M. H. Cho, C. P. Hersh et al. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015. Vol. 52 (3). P. 365–376. DOI : 10.1165/rcmb.2014-0210OC.

89. Progenitor cell mobilisation and recruitment in pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease / O. Tura-Ceide, S. Pizarro, J. García-Lucio et al. *Respir. Res.* 2019. Vol. 20. P. 74. DOI : 10.1186/s12931-019-1024-z.

90. Qureshi H., Sharafkhaneh A., Hanania N. A. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2014. Vol. 5 (5). P. 212–227. DOI : 10.1177/2040622314532862.

91. Systematic Review of Pain in Clinical Practice Guidelines for Management of COPD: A Case for Including Chronic Pain? / H. Lewthwaite, G.

Williams, K. L. Baldock, M. T. Williams. *Healthcare*. 2019 Vol. 7 (1). P. 15. DOI : 10.3390/healthcare7010015.

92. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis / K. J. Rothnie, R. Yan, L. Smeeth, J. K. Quint. *BMJ Open*. 2015. Vol. 5 (9). P. e007824. DOI : 10.1136/bmjopen-2015-007824.

93. Babu K. S., Kastelik J. A., Morjaria J. B. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a pro-con perspective. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014. Vol. 78 (2). P. 282–300. DOI : 10.1111/bcp.12334.

94. Assessing pulmonary hypertension in COPD. Is there a role for computed tomography? / F. Coste, I. Benlala, G. Dournes et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 2065–2079. DOI : 10.2147/COPD.S207363.

95. A Framework For Step Down Or Therapeutic Re-Organization For Withdrawal Of Inhaled Corticosteroids In Selected Patients With COPD: A Proposal For COPD Management / C. Micheletto, F. Braido, M. Contoli et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 2185–2193. DOI : 10.2147/COPD.S216059. eCollection 2019.

96. Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies / G. J. Criner, B. R. Celli, D. Singh et al. *Lancet Respir. Med.* 2019. Pii : S2213–2600(19)30338-8. DOI : 10.1016/S2213-2600(19)30338-8.

97. Comparison of unsupervised home-based pulmonary rehabilitation versus supervised hospital outpatient pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / I. Candemir, P. Ergun, D. Kaymaz et al. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019. DOI : 10.1080/17476348.2019.1675516.

98. Direct evaluation of peripheral airways using ultra-high-resolution CT in chronic obstructive pulmonary disease / N. Tanabe, H. Shima, S. Sato et al. *Eur. J. Radiol.* 2019. Vol. 120. P. 108687. DOI : 10.1016/j.ejrad.2019.108687.

99. Modern Innovative Solutions in Improving Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (MISSION COPD): Mixed Methods Evaluation of a

Novel Integrated Care Clinic / E. Lanning, J. Longstaff, T. Jones et al. *Interact. J. Med. Res.* 2019. Vol. 8 (4). P. e9637. DOI : 10.2196/ijmr.9637.

100. Тягла О. С. Прогностична значимість біомаркера ST2 у хворих на Гіпертонічну хворобу на тлі ХОЗЛ. *Укр. журн. медицини, біології та спорту.* 2019. Т. 4, вип. 4. С. 146–151.

101. Blood eosinophils could be useful as a biomarker in COPD exacerbations / F. J. Gonzalez-Barcala, M. E. San-Jose, J. J. Nieto-Fontarigo et al. *Int. J. Clin. Pract.* 2019. e13423. DOI : 10.1111/ijcp.13423.

102. Type 2 innate lymphoid cells participate in IL-33-stimulated Th2-associated immune response in chronic obstructive pulmonary disease / M. Jiang, S. Tao, S. Zhang et al. *Exp. Ther. Med.* 2019. Vol. 18 (4). P. 3109–3116. DOI : 10.3892/etm.2019.7924.

103. Imidafenacin, An Orally Active Muscarinic Receptor Antagonist, Improves Pulmonary Function In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 3×3 Crossover Phase II Trial / K. Machida, T. Kawayama, M. Kinoshita et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 2175–2184. DOI : 10.2147/COPD.

104. Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort / P. Alter, B. A. Mayerhofer, K. Kahnert et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 2163–2172. DOI : 10.2147/COPD.S209343.

105. Roundabout signaling pathway involved in the pathogenesis of COPD by integrative bioinformatics analysis / Y. Z. Lin, X. N. Zhong, X. Chen et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 2145–2162. DOI : 10.2147/COPD.S216050.

106. Impact of symptom variability on clinical outcomes in COPD: analysis of a longitudinal cohort / M. A. Kim, M. K. Suh, J. Park et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 2135–2144. DOI : 10.2147/COPD.S203715.

107. Economic impact of delaying initiation with multiple-inhaler maintenance triple therapy in Spanish patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. A. Sicras, A. Huerta, A. R. Navarro et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 2121–2129. DOI : 10.2147/COPD.S211854.

108. Carbocisteine inhibits the expression of Muc5b in COPD mouse model / Y. Song, W. Wang, Y. Xie et al. *Drug Des. Devel. Ther.* 2019. Vol. 13. P. 3259–3268. DOI : 10.2147/DDDT.S198874.

109. Авраменко Л. П. Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин (клинико-функциональная характеристика, особенности ассоциированной патологии) : дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2009. 141 с.

110. Allyl isothiocyanate may reverse the expression of MRP1 in COPD rats via the Notch1 signaling pathway / J. Wu, X. Wang, Z. Yao et al. *Arch. Pharm. Res.* 2019. DOI : 10.1007/s12272-019-01183-4.

111. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. Cote, M. Divo, J.P. de Torres et al. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2012. Vol. 186 (2). P. 155–161.

112. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort / A. Agusti, P. M. A. Calverley, B. Celli et al. *Resp. Res.* 2010. Vol. 11. Article 122.

113. Association of psychological flexibility with engagement in pulmonary rehabilitation following an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / C. Fernandes-James, C. D. Graham, A. M. Batterham, S. L. Harrison. *Chron. Respir. Dis.* 2019. Vol. 16. P. 1479973119880893. DOI : 10.1177/1479973119880893.

114. Simplifying the guidelines: The 10 COPD commandments / C. Cote, J. M. Marin, C. Casanova et al. *Arch. Bronconeumol.* 2016. Vol. 52 (4). P. 179–180.

115. Martinez F. J., Donohue J. F., Rennard S. I. The future of chronic obstructive pulmonary disease treatment - difficulties and barriers in drug development. *Lancet.* 2011. Vol. 378, N 9795. P. 1027–1037.

116. Low miR-150-5p and miR-320b Expression Predicts Reduced Survival of COPD Patients / A. Keller, N. Ludwig, T. Fehlmann et al. *Cells*. 2019. Vol. 8 (10). Pii : E1162. DOI : 10.3390/cells8101162.

117. Personalised biofeedback on inhaler adherence and technique by community pharmacists, a cluster randomised clinical trial / S. O'Dwyer, G. Greene, E. MacHale et al. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019. Vol. 8 (2). P. 635–644. DOI : 10.1016/j.jaip.2019.09.008.

118. Thomas M., Taylor R. Assessing inflammatory phenotypes and improving the cost-effectiveness of asthma and COPD care in the community. *Prim. Care Respir. J.* 2011. Vol. 20, N 4. P. 349–350.

119. Efficacy and safety of acupoint autohemotherapy in treating stable chronic obstructive pulmonary disease: Protocol for a systematic review and meta-analysis / H. Hong, C. Huang, C. Chen et al. *Medicine*. 2019. Vol. 98 (38). P. e17291. DOI : 10.1097/MD.00000000000017291.

120. Effect of physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease: A protocol for an updated systematic review of randomized controlled trial / H. Gao, Y. Gao, P. Sun et al. *Medicine*. 2019. Vol. 98 (38). P. e17241. DOI : 10.1097/MD.00000000000017241.

121. Calverley P. M. A. The ABCD of GOLD made clear. *Eur. Resp. J.* 2013. Vol. 42. P. 1163–1165.

122. Крайдашенко О. В., Тягла О. С. Клінічна ефективність екзогенного L-аргініну у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень. *Патологія*. 2019. Т. 16, № 3 (47). С. 387–394.

123. Petite S. E. What is the role of triple inhaled therapy in COPD? *JAAPA*. 2019. Vol. 32 (10). P. 44–45. DOI : 10.1097/01.JAA.0000580568.79593.55.

124. Liang G. B., He Z. H. Animal models of emphysema. *Chin. Med. J.* 2019. Vol. 132 (20). P. 2465–2475. DOI : 10.1097/CM9.0000000000000469.

125. CYP2B6 genetic polymorphisms influence chronic obstructive pulmonary disease susceptibility in the Hainan population / Y. Ding, Q. Li, Q. Feng

et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 2103–2115. DOI : 10.2147/COPD.S214961.

126. Крайдашенко О. В., Тягла О. С. Клиническая эффективность тивортина у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи: VIII Національний з'їзд фармацевтів України* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Харків, 13-16 вер. 2016 р.). С. 166.

127. Тягла О. С. Характеристика нарушений variability кардиального ритма у больных гипертонической болезнью и хронической обструктивной болезнью легких. *Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю пам'яті проф. В.В. Дунаєва (м. Запоріжжя, 24-25 листоп. 2016 р.). С. 93–95.

128. Association among genetic polymorphisms of GSTP1, HO-1, and SOD-3 and chronic obstructive pulmonary disease susceptibility / Y. Du, H. Zhang, Y. Xu et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019 Vol. 14. P. 2081–2088. DOI : 10.2147/COPD.S213364.

129. Тягла О. С. Патогенетичний взаємозв'язок змін симпато-вагального статусу і тіол-дисульфідного балансу у хворих з артеріальною гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень. *Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників науки* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Львів, 26-27 лют. 2016 р.). Львів, 2016. С. 49–50.

130. Ng-Blichfeldt J. P., Gosens R. Regenerative pharmacology for COPD: breathing new life into old lungs. *Thorax.* 2019. Vol. 74 (9). P. 890–897. DOI : 10.1136/thoraxjnl-2018-212630.

131. Comparison of 2011 and 2007 Global initiative for chronic obstructive lung disease guidelines for predicting mortality and hospitalization / A. Johannessen, R.M. Nilsen, M. Storebo et al. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 188. P. 51–59.

132. Risk of chronic obstructive pulmonary disease in healthy individuals with high C-reactive protein levels by smoking status: a population-based cohort

study in Korea / S. Y. Lim, D. Zhao, E. Guallar et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 2037–2046. DOI : 10.2147/COPD.S213665.

133. Disruption of histidine and energy homeostasis in chronic obstructive pulmonary disease / W. Diao, W. W. Labaki, M. K. Han et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 2015–2025. DOI : 10.2147/COPD.S210598.

134. Distribution and Prognostic Validity of the New Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Grading Classification / J. B. Soriano, I. Alfageme, P. Almagro et al. *CHEST.* 2013. Vol. 143, N 3. P. 694–702.

135. Trends in prescriptions and costs of inhaled medications in chronic obstructive pulmonary disease: a 19-year population-based study from Canada / H. Tavakoli, K. M. Johnson, J. M. FitzGerald et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 2003–2013. DOI : 10.2147/COPD.S210897.

136. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in Serbia: an expert group position statement / M. Vukoja, I. Kopitovic, Z. Lazic et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 1993–2002. DOI : 10.2147/COPD.S214690.

137. Henrot P., Prevel R. Chemokines in COPD: From Implication to Therapeutic Use. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20 (11). P. 2785. DOI : 10.3390/ijms20112785.

138. Асанов Е. О. Якість життя хворих похилого віку з ХОЗЛ. *Медичні перспективи.* 2018. Т. 23, № 2 (1). С. 76.

139. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population / P. Lange, J. L. Marott, J. Vestbo et al. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 186. P. 975–981.

140. Гашинова К. Ю. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ): вплив клініко-анамнестичних, антропометричних та функціональних характеристик на рівень α -1-антитрипсину (ААТ) в сироватці крові стабільних хворих. *Медичні перспективи.* 2018. Т. 23, № 3 (1). С. 52–60.

141. Maselli D. J., Bhatt S. P. Clinical Epidemiology of COPD: Insights From 10 Years of the COPD Gene Study. *Chest*. 2019. Vol. 156 (2). P. 228–238. DOI : 10.1016/j.chest.2019.04.135.

142. Güder G., Störk S. COPD and heart failure: differential diagnosis and comorbidity. *Herz*. 2019. Vol. 44 (6). P. 502–508. DOI : 10.1007/s00059-019-4814-7.

143. Тягла О. С. Ефективність застосування L-аргініну на фоні базисної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, коморбідне з гіпертонічною хворобою. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 18-25 квіт. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С. 126.

144. Тягла О. С. Интенсивность процессов апоптоза у пациентов, страдающих хроническим обструктивным заболеванием легких, в условиях артериальной гипертензии. *Актуальні питання клінічної медицини* : матеріали XII всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених ЗМАПО (м. Запоріжжя, 26 жовт. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С. 74–75.

145. Зубань А. Б., Островський М. М. Комбінована бронходилататорна терапія в лікуванні хворих на астма-ХОЗЛ перехрест. *Медичні перспективи*. 2018. Т. 23, № 3 (1). С. 243.

146. Progression of physical inactivity in COPD patients: the effect of time and climate conditions - a multicenter prospective cohort study / A. K. Boutou, Y. Raste, H. Demeyer et al. *J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 1979–1992. DOI : 10.2147/COPD.S208826.

147. Ivanova Y. V. Effect of medications of various groups on pro-inflammatory cytokine TNF- α level in induced sputum in patients with acute COPD affected by lung Tb. *Pharm. Innovat. J.* 2014. Vol. 3, N 1. P. 77–79.

148. Назаренко К. В. Особливості функції зовнішнього дихання та відповіді на бронхолітик хворих на поєднану патологію бронхіальної астми та ХОЗЛ. *Укр. терапевт. журн.* 2017. № 2. С. 78–84.

149. Болокадзе Є. О. Особливості діагностики та прогнозування перебігу ХОЗЛ на сучасному етапі. *Медицина сьогодні і завтра*. 2014. № 1. С. 59–62.
150. Калашник Д. М., Крахмалова О. О. Оцінка клінічної ефективності препарату "Симбікорт" у хворих на ХОЗЛ. *Галицький лікарський вісник*. 2012. Т. 19, число 1. С. 33–35.
151. Therapeutic potential of BLT1 antagonist for COPD: involvement of inducing autophagy and ameliorating inflammation / L. Zhang, J. Huang, R. Dong et al. *Des. Devel. Ther.* 2019. Vol. 13. P. 3105–3116. DOI : 10.2147/DDDT.S215433.
152. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: results from a systematic review of the literature / A. U. Rehman, M. A. A. Hassali, S. A. Muhammad et al. *Eur. J. Health Econ.* 2019. DOI : 10.1007/s10198-019-01119-1.
153. Economic Impact of Reducing Inappropriate Inhaled Corticosteroids Use in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: ISPOR's Guidance on Budget Impact in Practice / T. Fens, S. van der Pol, J. W. H. Kocks et al. *Value Health*. 2019. Vol. 22 (10). P. 1092–1101. DOI : 10.1016/j.jval.2019.05.006.
154. The Axl receptor tyrosine kinase is a discriminator of macrophage function in the inflamed lung / T. Fujimori, A. M. Grabiec, M. Kaur et al. *Mucosal Immunol.* 2015. Vol. 8. P. 1021–1030.
155. Vocci V., Valacchi G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. *Front Chem.* 2015. Vol. 3. P. 4.
156. Полякова Ю. В. Перекисное окисление липидов и белков у детей и подростков, больных туберкулезом легких. *Здоровье ребенка*. 2015. № 6. С. 115–118.
157. Тягла О. С. Прогностичне значення активності процесів апоптозу при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні із артеріальною гіпертензією. *Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Одеса, 14-15 груд. 2018 р.). Одеса, 2018. С. 64–65.

158. The antioxidant N-acetylcysteine protects from lung emphysema but induces lung adenocarcinoma in mice / M. Breau, A. Houssaini, L. Lipskaia et al. *JCI Insight*. 2019. Vol. 4 (19). Pii : 127647. DOI : 10.1172/jci.insight.127647.

159. Tyaglaya O. S. Clinical and prognostic role intensification of apoptosis in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Перспектива розвитку медицини в країнах Європейського союзу і України : матеріали між.нар. наук-практ. конф. (м. Влоцлавек, 21-22 груд. 2018 р.)*. Влоцлавек, 2018. С. 78–79.

160. Marushchak M., Maksiv K., Krynytska I. The specific features of free radical oxidation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2019. Vol. 47 (279). P. 95–98.

161. Cigarette smoke induces overexpression of active human cathepsin S in lungs from current smokers with or without COPD / P. M. Andrault, A. C. Schamberger, T. Chazeirat et al. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2019. DOI : 10.1152/ajplung.00061.2019.

162. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments / L. Zuo, E. R. Prather, M. Stetskiv et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20 (18). Pii : E4472. DOI : 10.3390/ijms20184472.

163. Barnes P. J. Nitrosative stress in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol. 144 (4). P. 928–930. DOI : 10.1016/j.jaci.2019.07.040.

164. The relationship between acrolein and oxidative stress in COPD: in systemic plasma and in local lung tissue / M. Yasuo, Y. Droma, Y. Kitaguchi et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019 Vol. 14. P. 1527–1537. DOI : 10.2147/COPD.S208633.

165. Comparison of oxidant/antioxidant balance in COPD and non-COPD smokers / Y. Aydemir, Ö. Aydemir, A. Şengül et al. *Heart Lung*. 2019. Vol. 48 (6). P. 566–569. DOI : 10.1016/j.hrtlng.2019.07.005.

166. Plasma cysteine/cystine and glutathione/glutathione disulfide redox potentials in HIV and COPD patients / W. H. Watson, J. D. Ritzenthaler, P. Peyrani

et al. *Free Radic. Biol. Med.* 2019. Vol. 143. P. 55–61. DOI : 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.031.

167. The plant flavonoid, fisetin alleviates cigarette smoke-induced oxidative stress, and inflammation in Wistar rat lungs / T. Hussain, O. S. Al-Attas, S. Alamery et al. *J. Food Biochem.* 2019. Vol. 43 (8). P. e12962. DOI : 10.1111/jfbc.12962.

168. A new inflammation marker of chronic obstructive pulmonary disease / J. Xie, X.Y. Yang, J. D. Shi et al. *World. J. Emerg. Med.* 2010. Vol. 3. P. 190–195.

169. Rutten E. P. A., Wouters E. F. M., Franssen F. M. E. Malnutrition and obesity in COPD. *Eur. Respir. Monogr.* 2013. Vol. 59. P. 80–92.

170. Functional and metabolic impairment in cigarette smoke-exposed macrophages is tied to oxidative stress / D. S. Aridgides, D. L. Mellinger, D. A. Armstrong et al. *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9 (1). P. 9624. DOI : 10.1038/s41598-019-46045-7.

171. Putative roles of circulating resistin in patients with asthma, COPD and cigarette smokers / S. S. A. Mutairi, O. A. Mojiminiyi, A. Shihab-Eldeen et al. *Disease Markers.* 2011. Vol. 31. P. 1–7.

172. Ergosterol attenuates cigarette smoke extract-induced COPD by modulating inflammation, oxidative stress and apoptosis in vitro and in vivo / X. Sun, X. Feng, D. Zheng et al. *Clin. Sci.* 2019. Vol. 133 (13). P. 1523–1536. DOI : 10.1042/CS20190331.

173. Is oxidative stress associated with disease severity, pulmonary function and metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease? / L. W. A. Sepúlveda, F. V. C. Machado, L. Araújo de Castro et al. *Rev. Clin. Esp.* 2019. Vol. 219 (9). P. 477–484. DOI : 10.1016/j.rce.2019.04.007.

174. Effects of concurrent exercise training on muscle dysfunction and systemic oxidative stress in older people with COPD / J. Alcazar, J. Losa-Reyna, C. Rodriguez-Lopez et al. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2019. Vol. 29 (10). P. 1591–1603. DOI : 10.1111/sms.13494.

175. Thiol-Based Drugs in Pulmonary Medicine: Much More than Mucolytics / M. Cazzola, L. Calzetta, C. Page et al. *Trends Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 40 (7). P. 452–463. DOI : 10.1016/j.tips.2019.04.015.

176. Exhaled carbon monoxide levels in obstructive sleep apnoea / A. Kis, M. Meszaros, D. L. Tarnoki et al. *J. Breath. Res.* 2019. Vol. 13 (3). P. 036012. DOI : 10.1088/1752-7163/ab231d.

177. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная и гиполипидемическая терапия больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом / В. А. Капустник, О. Д. Кучеренко, В. В. Брек и др. *Експерим. і клінічна медицина.* 2014. № 1. С. 64–68.

178. Тягла О. С. Експресія цистеїнових протеїназ та можливості модуляції апоптозної програми L-аргініном хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2019* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 23–24.

179. Кулинский В. И., Колесниченко Л. С. Система глутатиона II. Другие ферменты, тиол- дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции. *Биомед. химия.* 2009. Т. 55, № 4. С. 365–379.

180. Dave B. N., Paradkar N. M. Total superoxide dismutase, Cu/Zn superoxide dismutase and glutathione peroxidase in untreated hyperthyroidism and hypothyroidism. *JK Science.* 2009. Vol. 11, N 1. P. 6–10.

181. Тягла О. С. Патологические аспекты метаболитотропной терапии у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких. *Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Одеса, 18-19 жовт. 2019 р.). Одеса, 2019. С. 75–77.

182. Перекисное окисления липидов и метаболизм оксида азота у больных хронической болезнью почек в динамике лечения / И. И. Топчий, А. Н. Кириенко, Т. Н. Бондарь и др. *Укр. журн. нефрології та діалізу.* 2012. № 1. С. 3–8.

183. Топчий И.И. Окислительный стресс, повышение содержания асимметричного диметиларгинина и разобщенность NO-синтаз как факторы развития артериальной гипертензии при хронической болезни почек. *Український терапевтичний журнал*. 2007. № 3. С. 8–14.

184. Кривенко В. В. Системне запалення та морфофункціональні параметри міокарда і судин у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і гіпертонічної хвороби. *Запорозж. мед. журн*. 2013. № 3. С. 43–46.

185. Хроническая обструктивная болезнь легких и гипертоническая болезнь: возможности физической реабилитации больных с сочетанной патологией / М. Н. Кочуева, М. В. Савохина, Л. А. Рубан и др. *Семейная медицина*. 2013. № 3. С. 123–128.

186. Akpınar E. E. An underestimated comorbidity of COPD: Thyroid dysfunction. *Tuberk Toraks*. 2019. Vol. 67 (2). P. 131–135. DOI : 10.5578/tt.68257.

187. Тягла О. С. Динаміка білку ST2 в комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень при наявності гіпертонічної хвороби. *Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Львів, 25-26 жовт. 2019 р.). Львів, 2019. С. 33–35.

188. Hopkinson N. S. Lung Volume Reduction - Apex Treatments and the Ecology of COPD Care. *Am. J. Respir. Crit Care Med*. 2019. DOI : 10.1164/rccm.201908-1528ED.

189. Тягла О. С. Клініко-прогностична роль білка ST2 розчинної форми білка ST2 у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень на фоні гіпертонічної хвороби. *Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Київ, 1-2 листоп. 2019 р.). К., 2019. С. 39–41.

190. Selenium preserves mitochondrial function, stimulates mitochondrial biogenesis, and reduces infarct volume after focal cerebral ischemia / S. L. Mehta, S. Kumari, N. Mendeleev, P. A. Li. *BMC Neurosci*. 2012. Vol. 12 (3). P. 45–50.

191. High Deductible Health Plans and Healthcare Access, Use, and Financial Strain in Those with COPD / A. Gaffney, A. White, L. Hawks et al. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019. DOI : 10.1513/AnnalsATS.201905-400OC.

192. The role of leptin in the respiratory system: an overview / F. Malli, A. I. Papaioannou, K. I. Gourgoulisanis, Z. Daniil. *Respir. Res.* 2010. Vol. 11. DOI : 10.1186/1465-9921-11-152.

193. A phase II, open-label clinical trial on the combination therapy with medium-chain triglycerides and ghrelin in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. Miki, S. Kitada, M. Miki et al. *J. Physiol. Sci.* 2019. DOI : 10.1007/s12576-019-00716-2.

194. Тягла О. С. Антиоксидантна модуляція та клінічний потенціал біохімічної протекції L-аргініном в умовах балансу тіол-дисульфідної системи у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень при гіпертонічній хворобі. *Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці з позицій доказової медицини* : матеріали X всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів з клінічної фармакології (м. Вінниця, 7-8 листоп. 2019 р.). Вінниця, 2019. С. 112–115.

195. Островський М. М. Роль тіотропію броміду в лікуванні хозл з точки зору оновлених рекомендацій gold 2017 року. *Укр. пульмонол. журн.* 2017. № 2. С. 62.

196. Тягла О. С. Особливості метаболізму розчинної форми білка ST2 у хворих із поліморбідністю гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень. *Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Дніпро, 8-9 листоп. 2019 р.). Дніпро, 2019. С. 74–76.

197. Пат. 136938 Україна МПК G01N 33/50. Спосіб прогнозування високого ризику розвитку ускладнень у хворих з артеріальною гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень / О. С. Тягла, О. В. Крайдашенко. № u 2019 06792 ; заявл. 18.06.19 ; опубл. 10.09.19, Бюл. № 17.

198. Anti-apoptotic effect of the Shh signaling pathway in cigarette smoke extract induced MLE 12 apoptosis / J. Li, D. Zong, Y. Chen, P. Chen. *Tob. Induc. Dis.* 2019 Vol. 17. P. 49. DOI : 10.18332/tid/109753.

199. Клеточно-цитокиновый комплекс в апоптотической реактивности у больных острым коронарным синдромом / Л. Н. Мингазетдинова, Э. Р. Смакаева, А. Р. Хасанова и др. *Успехи совр. естествознания.* 2009. № 2. С. 48–50.

200. Silencing FUNDC1 alleviates chronic obstructive pulmonary disease by inhibiting mitochondrial autophagy and bronchial epithelium cell apoptosis under hypoxic environment / W. Wen, G. Yu, W. Liu et al. *J. Cell Biochem.* 2019. Vol. 120 (10). P. 17602–17615. DOI : 10.1002/jcb.29028.

201. Perspectives on Wnt Signal Pathway in the Pathogenesis and Therapeutics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / J. Qu, L. Yue, J. Gao, H. Yao. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2019. Vol. 369 (3). P. 473–480. DOI : 10.1124/jpet.118.256222.

202. Fine particulate matter (PM_{2.5}) aggravates apoptosis of cigarette-inflamed bronchial epithelium in vivo and vitro / T. Zhou, Y. Hu, Y. Wang et al. *Environ. Pollut.* 2019. Vol. 248. P. 1–9. DOI : 10.1016/j.envpol.2018.11.054.

203. Хасанов Н. Р., Хасанова Д. Р., Ослопов В. Н. Мембранные аспекты вегетативного реагирования у больных артериальной гипертензией с различными суточными профилями артериального давления. *Фарматека.* 2010. № 12 (206). С. 72–75.

204. Matrine reduces cigarette smoke-induced airway neutrophilic inflammation by enhancing neutrophil apoptosis / X. Yu, H. J. Seow, H. Wang et al. *Clin. Sci.* 2019. Vol. 133 (4). P. 551–564. DOI : 10.1042/CS20180912.

205. Zhu X., Guo K., Lu Y. Selenium effectively inhibits 1,2-dihydroxynaphthalene-induced apoptosis in human lens epithelial cells through activation of PI3-K. *Akt. pathway. Molecular Vision.* 2011. Vol. 17. P. 2019–2027.

206. Благоднаров М. Л., Азова М. М., Фролов В. А. Биохимическое исследование апоптоза клеток миокарда при острой перегрузке левого

желудочка в эксперименте. *Вопр. биологич., мед. и фармац. химии*. 2010. № 8. С. 49–53.

207. Азова М. М., Благоднаров М. Л., Фролов В. А. Апоптоз клеток миокарда крыс при генетически обусловленной артериальной гипертензии. *Биологич. мембраны*. 2012. Т. 29, № 4. С. 227–230.

208. Barreiro E., Wang X., Tang J. COPD: preclinical models and emerging therapeutic targets. *Expert Opin Therio Targets*. 2019. Vol. 23 (10). P. 829–838. DOI : 10.1080/14728222.2019.1667976.

209. Bufei Jianpi Granules Reduce Quadriceps Muscular Cell Apoptosis by Improving Mitochondrial Function in Rats with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / J. Mao, Y. Li, S. Li et al. *Evid. Based Complement Alternat. Med*. 2019. Vol. 6. 2019. 1216305. DOI: 10.1155/2019/1216305.

210. Melatonin protects against COPD by attenuating apoptosis and endoplasmic reticulum stress via upregulating SIRT1 expression in rats / B. He, W. Zhang, J. Qiao et al. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2019. Vol. 97 (5). P. 386–391. DOI : 10.1139/cjpp-2018-0529.

211. Overexpressed Hsp70 alleviated formaldehyde-induced apoptosis partly via PI3K/Akt signaling pathway in human bronchial epithelial cells / L. Liu, Y. Huang, X. Feng et al. *Environ. Toxicol*. 2019. Vol. 34 (4). P. 495–504. DOI : 10.1002/tox.22703.

212. C-reactive protein and chronic obstructive pulmonary disease: a Mendelian randomization approach / M. Dahl, J. Vestbo, J. Zacho et al. *Thorax*. 2011. Vol. 66. P. 197–204.

213. Sauler M., Bazan I. S., Lee P. J. Cell Death in the Lung: The Apoptosis-Necroptosis Axis. *Annu Rev. Physiol*. 2019. Vol. 81. P. 375–402. DOI : 10.1146/annurev-physiol-020518-114320.

214. Overexpression of Forkhead box C1 attenuates oxidative stress, inflammation and apoptosis in chronic obstructive pulmonary disease / S. Xia, J. Qu, H. Jia et al. *Life Sci*. 2019. Vol. 216. P. 75–84. DOI : 10.1016/j.lfs.2018.11.023.

215. Tsubouchi K., Araya J., Kuwano K. PINK1-PARK2-mediated mitophagy in COPD and IPF pathogenesises. *Inflamm. Regen.* 2018. Vol. 38. P. 18. DOI : 10.1186/s41232-018-0077-6.

216. Autophagy, selective autophagy, and necroptosis in COPD / K. Mizumura, S. Maruoka, T. Shimizu, Y. Gon. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018. Vol. 13. P. 3165–3172. DOI : 10.2147/COPD.S175830.

217. Potential Link between the Sphingosine-1-Phosphate (S1P) System and Defective Alveolar Macrophage Phagocytic Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) / S. Hodge, J. Barnawi, H. Tran et al. *PLoS One.* 2015. Vol. 10. P. 23.

218. The roles of a novel anti-inflammatory factor, milk fat globule-epidermal growth factor 8, in patients with coronary atherosclerotic heart disease / W. Dai, Y. Li, Y.N. Lv et al. *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 233. P. 661–665.

219. Sun Y., An N., Li J. miRNA-206 regulates human pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis via targeting in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cell Biochem.* 2019. Vol. 120 (4). P. 6223–6236. DOI : 10.1002/jcb.27910.

220. He B., Chen Q., Zhou D. Role of reciprocal interaction between autophagy and endoplasmic reticulum stress in apoptosis of human bronchial epithelial cells induced by cigarette smoke extract. *IUBMB Life.* 2019. Vol. 71 (1). P. 66–80. DOI : 10.1002/iub.1937

221. Ashino T. NRF2/keap1 system regulates vascular smooth muscle cell apoptosis for vascular homeostasis: Role in neointimal formation after vascular injury. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 26–29.

222. Zhao H., Zhao Y., Li X. Effects of Antioxidant Tempol on Systematic Inflammation and Endothelial Apoptosis in Emphysematous Rats Exposed to Intermittent Hypoxia. *Yonsei Med J.* 2018. Vol. 59 (9). P. 1079–1087. DOI : 10.3349/ymj.2018.59.9.1079.

223. Adiponectin attenuates angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell remodeling through nitric oxide and the rhoa/rock pathway / W. Nour-Eldine, C. M. Ghantous, K. Zibara et al. *Front. Pharmacol.* 2016. Vol. 7. P. 86.

224. Han D., Wu X., Liu L. Sodium tanshinone IIA sulfonate protects ARPE-19 cells against oxidative stress by inhibiting autophagy and apoptosis. *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8 (1). P. 15137. DOI : 10.1038/s41598-018-33552-2.

225. Manzano-Fernandez S., Mueller T., Pascual-Figal D. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol. 107 (2). P. 259–267. DOI : 10.1016/j.amjcard.2010.09.011.

226. Arend W. P., Palmer G., Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol. Rev.* 2008. Vol. 223. P. 20–38. DOI : 10.1111/j.1600-065X.2008.00624.x.

227. Kakkar R., Lee R. T. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008. Vol. 7 (10). P. 827–840. DOI : 10.1038/nrd2660.

228. Liew F. Y., Pitman N. I., McInnes I. B. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 10 (2). P. 103–110. DOI : 10.1038/nri2692.

229. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure / B. Ky, B. French, K. McCloskey, J. E. Rame. *Circ. Heart Fail.* 2011. Vol. 4 (2). P. 180–187. DOI : 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223.

230. Association of ST2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients / L. B. Daniels, P. Clopton, N. Iqbal, K. Tran. *Am. Heart J.* 2010. Vol. 160 (4). P. 721–728. DOI : 10.1016/j.ahj.2010.06.033.

231. Gimenes J. A. Jr., Srivastava V., Reddyvari H. Rhinovirus-induces progression of lung disease in a mouse model of COPD via IL33/ST2 signaling axis. *Clin. Sci.* 2019. DOI : 10.1042/CS20181088.

232. Mueller T., Leitner I., Egger M. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases. *Clin. Chim. Acta*. 2015. Vol. 445. P. 155–160. DOI : 10.1016/j.cca.2015.03.033.

233. Гембицкая Т. Е. Фармакотерапия при нарушении мукоцилиарного клиренса у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания. *Consilium-medicum*. 2009. № 3. С. 105–108.

234. Field S. K. Roflumilast, a novel phosphodiesterase 4 Inhibitor, for COPD patients with a history of exacerbations. *Clin. Med. Insights: Circ. Respir. Pulm. Med*. 2011. Vol. 5. P. 57–70.

235. Assessment of leptin and resistin in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Kumor-Kisielewska, D. Kierszniewska-Stepien, T. Pietras et al. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2013. Vol. 123. P. 215–220.

236. Петричко Т. А. Оптимизация подходов к профилактике сердечнососудистых осложнений у больных артериальной гипертонией в первичном звене здравоохранения : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук. Хабаровск, 2010. 49 с.

237. Rinne S. T., Lindenauer P. K., Au D. H. Unexpected Harm From an Intensive COPD Intervention. *JAMA*. 2019. Vol. 322 (14). P. 1357–1359. DOI : 10.1001/jama.2019.12976.

238. Pham J., Pitney S., Sweeney D. Poor initiation of smoking cessation therapies in hospitalised patients with COPD is associated with low levels of formal training amongst hospital doctors and under-utilisation of nursing-lead interventions. *Intern. Med. J*. 2019. DOI : 10.1111/imj.14645.

239. Plaza V., Giner J., Curto E. Determinants and differences in satisfaction with the inhaler among patients with asthma or COPD. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2019. DOI : 10.1016/j.jaip.2019.09.020.

240. Association of MMP - 12 polymorphisms with severe and very severe COPD: A case control study of MMPs - 1, 9 and 12 in a European population / I. Haq, S. Chappell, S. R. Johnson et al. *BMC Med. Genet*. 2010. Vol. 11. P. 7.

241. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Nonimmunocompromised Hosts / J. J. Tudesq, O. Peyrony, V. Lemiale, E. Azoulay. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019. Vol. 40 (4). P. 540–547. DOI : 10.1055/s-0039-1696968.
242. Guerreiro I., Soccac P. M. COPD and phenotypes. *Rev. Med. Suisse.* 2019. Vol. 15 (671). P. 2082–2086.
243. Hirai K. Development of Stratified and Personalized Medicine Based on Pharmacogenomic and Pharmacokinetic Analyses. *Yakugaku Zasshi.* 2019. Vol. 139 (10). P. 1253–1258. DOI : 10.1248/yakushi.19-00145.
244. Incorvaia C., Gritti B. L., Ridolo E. Is there any further advance in bronchodilator combination therapy for COPD? *Curr. Med. Res. Opin.* 2019. Vol. 4. P. 1. DOI : 10.1080/03007995.2019.1676576.
245. Incorvaia C., Panella L., Caserta A. What still prevents to acknowledge a major role for pulmonary rehabilitation in COPD treatment? *Acta Biomed.* 2019. Vol. 90 (3). P. 218–224. DOI : 10.23750/abm.v90i3.8369.
246. Janson C., Benhaddi H., Törnblom M. Real-world evidence effect of budesonide+formoterol Spiromax on patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Sweden. *Eur. Clin. Respir. J.* 2019. Vol. 6 (1). P. 1660565. DOI : 10.1080/20018525.2019.1660565.
247. Айсанов З. Р. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких и сердечно-сосудистыми заболеваниями: лечение без компромиссов. *Consilium-Medicum* (экстравыпуск). 2011. С. 19–21.
248. Цой А. Н. Надежды и ожидания от современной фармакотерапии больных хронической обструктивной болезнью легких : исследование UPLIFT. *Пульмонология.* 2009. № 1. С. 102–110.
249. Szpak R., Strapasson G. C., Böger B. Legal demands of the tiotropium bromide for treatment of chronic obstructive pulmonary disease and their financial impact for the State of Paraná, Brazil. *Einstein. Sao Paulo,* 2019. Vol. 18. P. GS4442. DOI : 10.31744/einstein_journal/2020GS4442.
250. Мхоян А. С. Совершенствование организации пульмонологической помощи населению в условиях Дальневосточного региона (на примере

Амурской области) : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. Хабаровск, 2009. 24 с.

251. López-Campos J. L., Rodríguez D. A., Quintana-Gallego E. Ten Research Questions for Improving COPD Care in the Next Decade. *COPD*. 2019. Vol. 2. P. 1–10. DOI : 10.1080/15412555.2019.1668919.

252. Tran D. T., Akpinar I., Mayers I. Temporal Trends Of Pharmacologic Therapies For Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease In Alberta, Canada. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 2245–2256. DOI : 10.2147/COPD.S214191.

253. Hwang H. J., Lee S. M., Seo J. B. Assessment Of Changes In Regional Xenon-Ventilation, Perfusion, And Ventilation-Perfusion Mismatch Using Dual-Energy Computed Tomography After Pharmacological Treatment In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Visual And Quantitative Analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 2195–2203. DOI : 10.2147/COPD.S210555.

254. Вахрушев Я. М. Современные рекомендации по ведению больных бронхиальной астмой в амбулаторно-поликлинических условиях. *Пульмонология*. 2009. № 2. С. 74–76.

255. Jeon D., Chang E.G., McGing M. Pneumoproteins are associated with pulmonary function in HIV-infected persons. Inflammation, Aging, Microbes and Obstructive Lung Disease (I AM OLD) Study. *PLoS One*. 2019. Vol. 14 (10). P. 0223263. DOI : 10.1371/journal.pone.0223263.

256. Graden A., Gandhi S., Joshi A. Y. Case report: Paradoxical responses to short acting beta-agonists in a pediatric patient. *J. Asthma*. 2019. Vol. 1. P. 1–3. DOI : 10.1080/02770903.2019.1668009.

257. Победенная Г. П. ХОЗЛ - современные направления лечения. *Проблеми екологічної та мед. генетики і клініч. імунології*. 2010. Вип. 5. С. 402–406.

258. Хорунжая В. С. Эффективность лечения хронического обструктивного заболевания легких в сочетании с хроническим панкреатитом. *Семейная медицина*. 2017. № 3. С. 130–132.
259. Бараховская Т. В. Возможности антиоксидантной терапии при поли-морбидности в гериатрии. *II Практическая гериатрия* : материалы конф. Иркутск, 2010. С. 17–19.
260. Малиновская Е. С. Преимущества двойной бронходилатации в лечении ХОЗЛ. *Укр. пульмонол. журн.* 2017. № 2. С. 68.
261. Эффективность индакатерола в лечении больных ХОЗЛ. *Укр. пульмонол. журн.* 2012. № 1. С. 42–46.
262. Gender differences in the adipose secretome system in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A pivotal role of leptine / M-K. Breyer, E. P. A. Rutten, J. H. J. Vernooij et al. *Respir. Med.* 2011. Vol. 105. P. 1046–1053.
263. Овчаренко С. И. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия больных хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium-medicum* (приложение). 2011. С. 7–12.
264. Ageing and COPD affect different domains of nutritional status: the ECCE study / S. Battaglia, M. Spatafora, G. Paglino et al. *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 37. P. 1340–1345.
265. Dysregulated adipokine metabolism in chronic obstructive pulmonary disease / M-K. Breyer, E. P. A. Rutten, N. W. Locantore et al. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 42 (9). P. 983–991.
266. Rahmanto A. S., Davies M. J. Selenium-containing Amino Acids as Direct and Indirect Antioxidants. *Life*. 2012. Vol. 64 (11). P. 863–871.
267. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers / G. Krommidas, K. Kostikas, G. Papatheodorou et al. *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. P. 40–46.
268. Актуальные вопросы лечения больных хозл и бронхиальной астмой. *Укр. пульмонол. журн.* 2014. № 1. С. 55–59.

269. Иванова Я. В. Влияние различных схем лечения на уровень провоспалительного цитокина TNF-альфа в индуцированной мокроте при обострении хронического обструктивного заболевания легких у лиц, перенесших туберкулез легких. *Буковинський мед. вісник*. 2013. Т. 17, № 1. С. 38–41.

270. Яшина Л. А. Бета-2-агонист ультрадлительного действия индакатерол - новые возможности в лечении больных ХОЗЛ. *Укр. пульмонолог. журн.* 2012. № 2. С. 23–25.

271. Мамаева М. Г., Демко И. В., Вериго Я. И. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сиб. мед. обозрение*. 2014. № 1. С. 12–19.

272. Савеліхіна І. О. Особливості клінічних, морфо-функціональних та імунологічних порушень у хворих на ХОЗЛ тяжкого ступеня бронхообструкції в процесі тривалої базової терапії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. К., 2015. 16 с.

273. Лемко О. І., Решетар Д. В. Особливості цитокінового профілю та активність запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Астма та алергія*. 2012. № 3. С. 12–17.

274. Гашинова К. Ю. Загострення ХОЗЛ: фактори, що впливають на тривалість госпіталізацій. *Медичні перспективи*. 2015. Т. 20, № 1. С. 75–81.

275. Фещенко Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких в Украине: успехи и поражения. *Здоров'я України*. 2010. Тематич. номер. С. 14–15.

276. Huang Y. L., Min J., Li G. H. The Clinical Study of Comorbidities and Systemic Inflammation in COPD. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019. Vol. 50 (1). P. 88–108.

277. Quality of Life in Different Chronic Diseases and Its Related Factors / F. Samiei Siboni, Z. Alimoradi, V. Atashi et al. *Int. J. Prev. Med.* 2019. Vol. 10. P. 65. DOI : 10.4103/ijpvm.IJPVM_429_17.

278. Eriksson B., Backman H., Ekerljung L. Pattern of Cardiovascular Comorbidity in COPD in a Country with Low-smoking Prevalence: Results from Two-population-based Cohorts from Sweden. *COPD*. 2018. Vol. 15 (5). P. 454–463. DOI : 10.1080/15412555.2018.1535580.

279. Arslan S., Yildiz G., Özdemir L. Association between blood pressure, inflammation and spirometry parameters in chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J. Intern. Med.* 2019. Vol. 34 (1). P. 108–115. DOI : 10.3904/kjim.2017.284.

280. Hong Y., Graham M. M., Southern D. The Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography. *COPD*. 2019. Vol. 22. P. 1–6. DOI : 10.1080/15412555.2019.1566894.

281. Aramburu A., Arostegui I., Moraza J. COPD classification models and mortality prediction capacity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 605–613. DOI : 10.2147/COPD.

282. Середюк В. Н. Клініко-патогенетичні особливості формування і перебігу хронічного легеневого серця при поєднанні з артеріальною гіпертензією. *Буковинський мед. вісник*. 2016. Т. 20, № 2. С. 151–157.

283. Коморбидность хронической обструктивной болезни лёгких и сердечно-сосудистых заболеваний: место терапии современными β -адреноблокаторами / Ю. Н. Беленков, О. А. Цветкова, Е. В. Привалова и др. *Кардиология*. 2019. Т. 59, № 6. С. 48–55.

284. Pharmacological treatment of stable COPD: need for a simplified approach / G. Hillas, A. Papaportfyriou, K. Dimakou, A. I. Papaioannou. *Postgrad. Med.* 2020. Vol. 132 (2). P. 126–131. DOI : 10.1080/00325481.2019.1706996.

285. Bu T., Wang L. F., Yin Y. Q. How Do Innate Immune Cells Contribute to Airway Remodeling in COPD Progression? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020. Vol. 15. P. 107–116. DOI : 10.2147/COPD.S235054.

286. Бубнова В. С. Гипертоническая болезнь у мужчин молодого возраста: возможности лечения. *Артериальная гипертензия*. 2010. № 1. С. 62–65.

287. Бурмасова А. В, Карпин В. А, Шувалова О. И. Комплексная терапия больных ранними формами артериальной гипертензии. *Лечащий врач*. 2012. № 2. С. 27–31.

288. Barnes P. J. Small airway fibrosis in COPD. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2019. Vol. 116. P. 105598. DOI : 10.1016/j.biocel.2019.105598.

289. Кобалава Ж. Д, Котовская Ю. В. Инновационные подходы к лечению артериальной гипертензии. *Врач*. 2010. № 4. С. 2–7.

290. Tudor R. M. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. P. 2749–2755.

291. Байрамова Р. С. Исследование апоптоза и некроза нейтрофилов индуцированной мокроты у больных хроническим обструктивным заболеванием легких. *Ліки України плюс*. 2013. № 3-4. С. 43–46.

292. Тріщинська М. А. Патогенетичні аспекти застосування L-аргініну при хронічній цереброваскулярній патології. *Семейная медицина*. 2015. № 5. С. 159–163.

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Тягла О. С. Особливості експресії апоптотичних маркерів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. Т. 18, вип. 4. С. 65–71.

2. Тягла О. С. Параметри спектрального та часового аналізу варіабельності серцевого ритму в умовах дисрегуляції апоптотичної активності при бронхо-легеневій патології у коморбідністю з артеріальною гіпертензією. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. Т. 19, вип. 2. С. 86–94.

3. Тягла О. С. Стан глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, вип. 1. С. 141–148.

4. Тягла О. С. Прогностична значимість біомаркера ST2 у хворих на Гіпертонічну хворобу на тлі ХОЗЛ. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, вип. 4. С. 146–151.

5. Крайдашенко О. В., Тягла О. С. Клінічна ефективність екзогенного L-аргініну у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень. *Патологія*. 2019. Т. 16, № 3 (47). С. 387–394. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, обстеження, призначення терапії, обстеження хворих у динаміці лікування, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка та оформлення статті до друку).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

6. Крайдашенко О. В., Тягла О. С. Клиническая эффективность тивортина у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких. *Фармація XXI століття: тенденції та*

перспективи: VIII Національний з'їзд фармацевтів України : матеріали наук.-практ. конф. (м. Харків, 13-16 вер. 2016 р.). Харків, 2016. С. 166. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, обстеження, призначення терапії, обстеження хворих у динаміці лікування, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

7. Тягла О. С. Характеристика порушень варіабельності кардиального ритма у больних гіпертонічною хворобою і хронічною обструктивною хворобою легких. *Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю пам'яті проф. В.В. Дунаєва (м. Запоріжжя, 24-25 листоп. 2016 р.). Запоріжжя, 2016. С. 93–95.*

8. Тягла О. С. Патогенетичний взаємозв'язок змін симпатовагального статусу і тіол-дисульфідного балансу у хворих з артеріальною гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень. *Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників науки : матеріали наук.-практ. конф. (м. Львів, 26-27 лют. 2016 р.). Львів, 2016. С. 49–50.*

9. Тягла О. С. Ефективність застосування L-аргініну на фоні базисної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, коморбідне з гіпертонічною хворобою. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 18-25 квіт. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С. 126.*

10. Тягла О. С. Интенсивность процессов апоптоза у пациентов, страдающих хроническим обструктивным заболеванием легких, в условиях артериальной гипертензии. *Актуальні питання клінічної медицини : матеріали XII всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених ЗМАПО (м. Запоріжжя, 26 жовтня 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С. 74–75.*

11. Тягла О. С. Прогностичне значення активності процесів апоптозу при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні із артеріальною гіпертензією. *Сучасні погляди на актуальні питання*

теоретичної, експериментальної та практичної медицини : матеріали наук.-практ. конф. (м. Одеса, 14-15 груд. 2018 р.). Одеса, 2018. С. 64–65.

12. Тягла О. С. Патогенетичне значення порушень метаболізму глутатіону при поєднанні артеріальної гіпертензії та хронічного обструктивного захворювання легень. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Львів, 21-22 груд. 2018 р.). Львів, 2018. С. 71–72.

13. Tyaglaya O. S. Clinical and prognostic role intensification of apoptosis in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Перспектива розвитку медицини в країнах Європейського союзу і України* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. (м. Влоцлавек, 21-22 грудня 2018 р.). Влоцлавек, 2018. С. 78–79.

14. Тягла О. С. Експресія цистеїнових протеїназ та можливості модуляції апоптозної програми L-аргініном хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2019* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 23–24.

15. Тягла О. С. Патологические аспекты метаболитотропной терапии у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких. *Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Одеса, 18-19 жовт. 2019 р.). Одеса, С. 75–77.

16. Тягла О. С. Динаміка білку ST2 в комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень при наявності гіпертонічної хвороби. *Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Львів, 25-26 жовт. 2019 р.). Львів, 2019. С. 33–35.

17. Тягла О. С. Клініко-прогностична роль білка ST2 розчинної форми білка ST2 у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень на фоні гіпертонічної хвороби. *Охорона та захист здоров'я людини в умовах*

сьогодення : матеріали наук.-практ. конф. (м. Київ, 1-2 листоп. 2019 р.). К., 2019. С. 39–41.

18. Тягла О. С. Антиоксидантна модуляція та клінічний потенціал біохімічної протекції L-аргініном в умовах балансу тіол-дисульфідної системи у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень при гіпертонічній хворобі. *Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці з позицій доказової медицини* : матеріали X всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів з клінічної фармакології (м. Вінниця, 7-8 листоп. 2019 р.). Вінниця, 2019. С. 112–115.

19. Тягла О. С. Особливості метаболізму розчинної форми білка ST2 у хворих із поліморбідністю гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень. *Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Дніпро, 8-9 листоп. 2019 р.). Дніпро, 2019. С. 74–76.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

20. Пат. 136938 Україна, МПК G01N 33/50. Спосіб прогнозування високого ризику розвитку ускладнень у хворих з артеріальною гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень/ О. С. Тягла, О. В. Крайдашенко. № u 2019 06792 ; заявл. 18.06.19 ; опубл. 10.09.19. Бюл. № 17. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки)*

Додаток Б**АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

1. VIII Національний з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи», м. Харків, 2016 р. *(публікація)*.
2. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю пам'яті професора В.В. Дунаєва «Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології», м. Запоріжжя, 2016 р. *(публікація)*.
3. Міжнародна науково-практична конференція «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників науки», м. Львів, 2016 р. *(публікація)*
4. Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2018», м. Запоріжжя, 2018 р. *(публікація, усна доповідь)*
5. XII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених ДЗ "Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України" «Актуальні питання клінічної медицини», м. Запоріжжя, 2018 р. *(публікація, усна доповідь)*
6. Науково-практична конференція «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини», м. Одеса, 2018 р. *(публікація)*
7. Науково-практична конференція «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики», м. Львів, 2018 р. *(публікація)*
8. Міжнародна науково-практична конференція «Перспектива розвитку медицини в країнах Європейського союзу і України», м. Влоцлавек, 2018 р. *(публікація, стендова доповідь)*
9. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2019», м. Запоріжжя, 2019 р. *(публікація, усна доповідь)*

10. Науково-практична конференція «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень», м. Одеса, 2019 р. *(публікація)*
11. Науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії», м. Львів, 2019 р. *(публікація)*
12. Науково-практична конференція «Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення», м. Київ, 2019 р. *(публікація)*
13. X Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці з позицій доказової медицини», м. Вінниця, 2019 р. *(публікація)*
14. Науково-практична конференція «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього», м. Дніпро, 2019 р. *(публікація)*

Апробація дисертаційної роботи проведена на спільному розширеному засіданні кафедр терапевтичного профілю Запорізького державного медичного університету МОЗ України (17.03.2020 р).

Додаток В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ, КОПІЯ

ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ В СИСТЕМУ ОХОРОНИ

ЗДОРОВ'Я

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Міська лікарня №7» ЗМП
Смирнова І.К.

керівник установи, в якій проведено впровадження
« 11 » грудня 2020 р.



А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

1. Спосіб патогенетичної індивідуалізації апоптоз-таргетної програми фармакотерапії при артеріальній гіпертензії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
назва пропозиції для впровадження²
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Тягла О.С.
установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів²
3. Джерело інформації: Експресія цистеїнових протеїназ та можливості модуляції апоптозної програми L-аргініном хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2019; матеріали наук.-практ. конф. - Запоріжжя, 2019, С. 23-24.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тез, № патенту тощо²
4. Впроваджено в ⁴ терапевтичному відділенні
5. Строки впровадження ⁴ з липень 2019 р. по грудень 2019 р.
6. Загальна кількість спостережень ⁴ 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	Зь даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Зменшення експресії каспаз	85% обстежених	85 %
Антиапоптотичний ефект	75% обстежених	75 %

8. Зауваження, доплатки ⁴ _____ не виявлені

« 11 » грудня 2020 р. Відповідальний за впровадження:

завідувач терапевтичного відділення Білокур І.І.

посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиціям, включеним до державного плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту записується тільки ті показники, на які впливає впровадження розробки

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Міська лікарня №7» ЗМП
Смирнова І.К.
керівник установи, яка проводила впровадження¹
« 21 » _____ 2020



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб оцінки порушень тіол-дисульфідного балансу у осіб з артеріальною гіпертензією на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
назва пропозиції для впровадження²
- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26,
Тягла О.С., Крайлашенко О.В.
установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів²
- Джерело інформації: Тягла О.С. Стан глутатионової ланки тіол-дисульфідної системи у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень в умовах артеріальної гіпертензії // О.С. Тягла // Український журнал медицини, біології та спорту – 2019, – Т. 4, вип. 1 (17), – С. 141-148
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тез, № патенту тощо²
- Впроваджено в терміновому відділенні
- Строки впровадження⁴ з липень 2019 р. по грудень 2019 р.
- Загальна кількість спостережень⁴ 20
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Визначення ступеня порушення тіол-дисульфідного обміну	93% обстежених	85%
Адекватний вибір відповідної лікарської тактики з урахуванням виразності змін у метаболізмі глутатіону	88% обстежених	75%

- Зуваження, додатки⁴
немає

« 21 » липень 2020 р. Відповідальний за впровадження:

завідуючий територіального відділення Білокур Л.І.

посада, об'явка, ПІБ

- Узгоджені акти впровадження затверджені зав. керівника установи, в якій проведено впровадження
- Заложеність розробником
- Гідний по пропозиціям, експертних до державного плану впровадження
- Заложеність установою, яка проводила впровадження
- До акту зносяться тільки ті показники, на які впливає впровадження розробки.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Міська лікарня № 1 ЗМП»
Смирнова І.К.
керівник установи, в якій проведено впровадження

«16» жовтня 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб лікування осіб із артеріальною гіпертензією при хронічному обструктивному захворюванні легень
назва пропозиції для впровадження¹
- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Мажковського, 26,
Тягла О.С., Крайдашенко О.В.
установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів²
- Джерело інформації: Крайдашенко О. В. Клінічна ефективність тивортина у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких / О. В. Крайдашенко, О. С. Тягла // Фармация XXI столетия: тенденции та перспектив: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України, 13-16 вересня 2016 р., Харків, – Харків : НФаУ, 2016. – Т. 2. – С. 166
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, акадмі данні статті, тез. № патенту тощо³
- Впроваджено в ⁴ терапевтичному візвіленні _____
- Строки впровадження⁴ з _____ липня 2019 р. _____ по _____ серпень 2019 р. _____
- Загальна кількість спостережень⁴ _____ 10 _____
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Зменшення частоти загострень / госпіталізацій з приводу ХОЗЛ	80% обстежених	80 %
Зниження ризику виникнення ускладнень ХОЗЛ та ГХ	90% обстежених	80 %

8. Зауваження, дозатки⁴
_____ немає _____

«16» жовтня 2020 р. Відповідальний за впровадження:

завідувач терапевтичного візвілення Білокур Л.І. _____

- Узагальнені акти впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження
- Зміюється розробником
- Тільки по пропозиціям, включеним до республіканського плану впровадження
- Зобов'язується установою, яка проводила впровадження
- До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджуєма розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор ТОВ
«ВІТАЦЕНТР»
Софілканич М.М.



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб лікування осіб із артеріальною гіпертензією при хронічному обструктивному захворюванні легень
*назва пропозиції для впровадження*¹
- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26,
Гягла О.С., Крайлашенко О.В.
*установа-розробник. П. поштової адрес. ПІБ авторів*²
- Джерело інформації: Крайлашенко О. В. Клиническая эффективность тинортина у больных с артериальной гипертонией на фоне хронического обструктивного заболевания легких / О. В. Крайлашенко, О. С. Гягла // Фармация XXI столетия: тенденции та перспективи: матеріали VIII Національного тижня фармацевтів України, 13-16 вересня 2016 р., Харків, - Харків : НФаУ, 2016. - Т. 2. - С. 166
*назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, висхідні дані статисті, тез. № патенту тощо*³
- Впроваджено в⁴ Терапевтичне відділення поліклініки ТОВ «ВІТАЦЕНТР»
- Строки впровадження⁴ з _____ липня 2019 р. _____ по _____ серпень 2019 р. _____
- Загальна кількість спостережень⁴ _____ 10 _____
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Зменшення частоти загострень / госпіталізацій з приводу ХОЗЛ	80% обстежених	80%
Зниження ризику виникнення ускладнень ХОЗЛ та ГХ	90% обстежених	80%

8. Зауваження, дошки⁴

немає

«16» вересня 2020 р. Відповідальний за впровадження:

Завідуюча терапевтичним відділенням поліклініки Борисенко А.І.

посада, підпис, ПІБ

- Узагальнені акти впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження
- Заповнюється розробником
- Тільки по пропозиціям, включених до республіканського плану впровадження
- Заповнюється установою, яка проводила впровадження
- До акту вносяться тільки ті показники, на які впливає впровадження розробки



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор ТОВ «ВІТАЦЕНТР»
Софілканіч М.М.

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб патогенетичної індивідуалізації апоптоз-таргетної програми фармакотерапії при артеріальній гіпертензії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
назва пропозиції для впровадження
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Тягла О.С.
установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів
3. Джерело інформації: Експресія цистеїнових протеїнів та можливості модуляції апоптозної програми L-аргініном хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2019: матеріали наук.-практ. конф. - Запоріжжя, 2019. С. 23-24.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного збірка, вихідні дані статті, тез, М. натягнуто
4. Впроваджено в¹ Терпевтичне відділення поліклініки ТОВ «ВІТАЦЕНТР»
5. Строки впровадження² з _____ липня 2019 р. по _____ грудень 2019 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ _____ 20 _____
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводить впровадження
Зменшення експресії кашпаз	85% обстежених	85 %
Антиапоптотичний ефект	75% обстежених	75 %

8. Зуваження, зауважки³ _____ не виявлені _____

« 15 » _____ 2020 р. Відповідальний за впровадження _____ Завідувач терапевтичним відділенням
поліклініки _____ Борисенко А.І.

посада, підпис, ПІБ

1. У загальному акті впровадження завідувачем керівника установи, в якій проводилося впровадження
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиціям, включених до регіонального плану впровадження
4. Заповнюється установкою, яка проводить впровадження
5. До акту заносяться тільки ті пропозиції, на які вплив впроваджує на розробника

«ЗАТВЕРДЖУЮ»


 Медичний директор ТОВ «ВІТАЦЕНТР»
 Софілканіч М.М.

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб оцінки порушень тіол-дисульфідного балансу в осіб з артеріальною гіпертензією на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
назва пропозиції для впровадження
- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26,
 Тягла О.С., Кравдашенко О.В.
установа-розробник, її поштовий адрес, ІПБ авторів
- Джерело інформації: Тягла О.С. Стап глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень в умовах артеріальної гіпертензії // Український журнал медицини, біології та спорту – 2019. – Т. 4, вип. 1 (17). – С. 141-148
назва, рік видання, методичних рекомендацій, інформаційного листа, виділі данні статті, тех. № патенту тощо
- Впроваджено в Терапевтичне відділення поліклініки ТОВ «ВІТАЦЕНТР»
- Строки впровадження ¹ з липня 2019 р. по грудень 2019 р.
- Загальна кількість спостережень ⁴ 20
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3)

Показники	За звітним	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Визначення ступеня порушення тіол-дисульфідного обміну	93% обстежених	85 %
Адекватний вибір відповідної лікарської тактики з урахуванням виразності змін у метаболізмі глутатіону	88% обстежених	75%

8. Зауваження, додатки ⁴ немає
- «15» 2020 р. Відповідальний за впровадження: Завідуюча терапевтичним відділенням
 поліклініки Борисенко А.І.

посада, підпис, ІПБ

- Узагальнені акти впровадження затверджено керівником установи, в якій проведено впровадження
- Заловнюються розробником
- Тільки по пропозиціям, виключених до республіканського плану впровадження
- Заловнюються установкою, яка проводила впровадження
- До акту зазначається тільки ті посадинки, на які впливає впровадження розробки

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КП «І-А міська клінічна лікарня
 Полтавської міської ради»
 Г.Б.Селькіна
 «11 листопада 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оцінки порушень тіол-дисульфідного балансу у осіб з артеріальною гіпертензією на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
назва пропозиції для впровадження
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Майдковського, 26, Тягла О.С., Крайлащенко О.В.
установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів
3. Джерело інформації: Тягла О.С. Стан глутатионової ланки тіол-дисульфідної системи у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень в умовах артеріальної гіпертензії /О.С. Тягла // Український журнал медицини, біології та спорту – 2019, – Т. 4, вип. 1(17). – С. 141-148
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тез, № патенту тощо
4. Установа, що проводить впровадження: поліклінічне відділення для дорослого населення та терапевтичне відділення І-ї Міської клінічної лікарні
5. Впроваджено в практику пульмонологам, терапевтам
6. Строки впровадження 2019-2020 рр
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, наведеними в джерелі інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка провела впровадження
Визначення ступеня порушення тіол-дисульфідного обміну	93% обстежених	85 %
Адекватний вибір відповідної лікарської тактики з урахуванням виразності змін у метаболізмі глутатіону	88% обстежених	75%

8. Зауважень немає, пропонується подальше впровадження

Відповідальний за впровадження:
 Медичний директор



Ю.ІІ. Матвієнко

Заступник головного лікаря
 Запорізької обласної клінічної лікарні
 О.Б. Жулинч
 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб оцінки порушень тіол-дисульфідного балансу у осіб з артеріальною гіпертензією на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
назва проєкції для впровадження¹
- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Майковського, 26,
 Тягла О.С., Крайлашенко О.В.
установа-розробник, П поштовий адрес, ПІБ авторів²
- Джерело інформації: Тягла О.С. Стан глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень в умовах артеріальної гіпертензії /О.С. Тягла // Український журнал медицини, біології та спорту – 2019, – Т. 4, вип. 1 (17). – С. 141-148
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного тижня, якісні данні статті, тез, № патенту тижня³
- Впроваджено в Відділення професійної патології та реабілітації хворих постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС КУ «ЗОКЛ» ЗОР
- Строки впровадження ⁴ з липень 2019 р. по грудень 2019 р.
- Загальна кількість спостережень ⁵ 20
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установою, яка проводила впровадження
Визначення ступеня порушення тіол-дисульфідного обміну	93% обстежених	85 %
Адекватний вибір відповідної лікарської тактики з урахуванням виразності змін у метаболізмі глутатіону	88% обстежених	75%

В. Зауваження, додатки ⁶

немає

28 листопада 2020 р. Відповідальний за впровадження Тягла В.М. завідувачка відділенням професійної патології та реабілітації хворих постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС КУ «ЗОКЛ» ЗОР кандидат. мед. наук

Тягла В.М.

посада, підпис, ПІБ

- Учасниками акту впровадження затверджув. керівника установи, в якій проведено впровадження
- Згодовуються розробником
- Тільки по пропозиціям, виключених до республіканського лікаря впровадження
- Згодовуються установою, яка проводила впровадження
- До акту заповнюються тільки ті показники, на які влінає впроваджуєма розробка.

Заступник головного лікаря
 медичної частини
 Запорізької обласної клінічної лікарні
 О.В. Тешніч



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб лікування осіб із артеріальною гіпертензією при хронічному обструктивному захворюванні легень
назва пропозиції для впровадження²
- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.
 Тягла О.С., Крайлашенко О.В.
установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів¹
- Джерело інформації: Крайдашенко О. В. Клиническая эффективность тиворотина у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких / О. В. Крайлашенко, О. С. Тягла // Фармація XXI століття: тенденції та перспективи: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України. 13-16 вересня 2016 р., Харків. – Харків: НФаУ, 2016. – Т. 2. – С. 166
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційних листів, якісні дані статті, тез. № патенту тощо³
- Впроваджено в⁴ Відділення пульмонології КУ «ЗОКЛ» ЗОР
- Строки впровадження⁴ з _____ липня 2019 р. _____ по _____ серпень 2019 р. _____
- Загальна кількість спостережень⁴ _____ 10 _____
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Зменшення частоти загострень / госпіталізацій з приводу ХОЗЛ	80% обстежених	80%
Зниження ризику виникнення ускладнень ХОЗЛ та ГХ	90% обстежених	80%

8. Зауваження, додатки⁶

НСМАС

«10» _____ 2020 р. Відповідальний за впровадження: Завідуюча відділенням Фолумєнова Олена
 Петрівна лікар-пульмонолог вищої категорії

посада, підпис, ПІБ

- Узакладнені акти впровадження затверджені керівництвом установи, в якій проведено впровадження
- Заложено розробником
- Тільки по пропозиціям, включеним до республіканського плану впровадження
- Заложено установою, яка проводила впровадження
- До акту заложено тільки ті показники, на які впливає впровадження розробки.

Заступник головного лікаря
з медичної частини
Запорізької обласної клінічної лікарні
О.В. Кулинич
2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб лікування осіб із артеріальною гіпертензією при хронічному обструктивному захворюванні легень
назва протипіциї для впровадження²
- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26,
Тягла О.С., Крайдашенко О.В.
установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів²
- Джерело інформації: Крайдашенко О. В. Клиническая эффективность тивортинна у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких / О. В. Крайдашенко, О. С. Тягла // Фармація XXI століття: тенденції та перспективи: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України, 13-16 вересня 2016 р., Харків, - Харків : НФаУ, 2016. - Т. 2. - С. 166
назва рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тез, № патенту тощо²
- Впроваджено в⁴ Відділення професійної патології та реабілітації хворих постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС КУ «ЗОКЛ» ЗОР
- Строки впровадження⁴ з _____ липня 2019 р. _____ по _____ серпень 2019 р. _____
- Загальна кількість спостережень⁴ _____ 10 _____
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Зменшення частоти загострень / госпіталізацій з приводу ХОЗЛ	80% обстежених	80 %
Зниження ризику виникнення ускладнень ХОЗЛ та ГХ	90% обстежених	80 %

В. Зауваження, додатки⁴

немає

« 08 вересня 2020 » р. Відповідальний за впровадження: завідувачка відділенням професійної патології та реабілітації хворих постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС КУ «ЗОКЛ» ЗОР, кандидат мед. наук Тягла В.М.

посада, підпис, ПІБ

- Узагальненні акти впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження
- Заповнюється розробником
- Тільки по пропозиціям, включених до державного плану впровадження
- Заповнюється установою, яка проводила впровадження
- До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впровадження розробки

Заступник головного лікаря
в медичній частині
Запорізької обласної клінічної лікарні

О.В. Засушнич
20 грудня 2019 р.



А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

1. Спосіб п'ятигенетичної індивідуалізації апоптоз-таргетної програми фармакотерапії при артеріальній гіпертензії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
*назва пропозиції для впровадження*¹
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.
Тягла О.С.
*установа-розробник, П поштовий адрес, ПІБ авторів*²
3. Джерело інформації: Експресія цистеїнових протеїназ та можливості модуляції апоптозної програми L-аргініном хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2019; матеріали наук.-практ. конф. - Запоріжжя, 2019, С. 23-24.
*назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тез, № патенту тощо*³
4. Впроваджено в⁴ Відділенні професійної патології та реабілітації хворих постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС КУ «ЗОКЛ» ЗОР
5. Строки впровадження⁴ з _____ липня 2019 р. по _____ грудень 2019 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ _____ 20_____
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Зменшення експресії каспаз	85% обстежених	85 %
Антиапоптотичний ефект	75% обстежених	75 %

8. Зауваження, додатки⁴ _____ не виявлені

«20» грудня 2019р. Відповідальний за впровадження завдувачка відділенням професійної патології та реабілітації хворих постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС КУ «ЗОКЛ» ЗОР кандидат. мед.наук Тягла

В.М. _____

посада, підпис, ПІБ

1. Узгоджені акти впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиціям, включених до републіканського плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту залюються тільки ті показники, на які впливає впровадження розробки.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДИРЕКТОР

КНП «МІСЬКА ЛІКАРНЯ №10» ЗМР

ПІДЛУЖНИЙ С. Г.

«20» листопада 2020 Р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб патогнетичної індивідуалізації апоптоз-таргетної програми фармакотерапії при артеріальній гіпертензії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
назва пропозиції для впровадження¹
- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Мваковського, 26, Тягла О.С.
установо-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів²
- Джерело інформації: Експресія цистеїнових протеїнів та можливості модуляції апоптозної програми L-аргініном хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2019; матеріали наук.-практ. конф. - Запоріжжя, 2019. С. 23-24.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тез, доповідей тощо³
- Впроваджено в⁴ _____
- Строки впровадження⁴ з _____ липня 2019 р. по _____ грудень 2019 р.
- Загальна кількість спостережень⁴ _____ 20 _____
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установа, яка проводила впровадження
Зменшення експресії каспаз	85% обстежених	85 %
Антиапоптотичний ефект	75% обстежених	75 %

8. Зауваження, додатки⁵ _____ не виявлені _____
- «20» листопада 2020 р. Відповідальний за впровадження директор з лікувальної роботи Гондарева В. Н.

посада, підпис, ПІБ

- Узагальнені акти впровадження затверджують керівники установи, в якій проведено впровадження
- Заповнюється розробником
- Тільки по впровадженню, включених до регіонального плану впровадження
- Задовністься установою, яка проводила впровадження
- До акту вносяться тільки ті показники, на які впливає впровадження розробки

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДИРЕКТОР

КНП «Міська лікарня №10» ЗМП

Підлужний С. Г.

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оцінки порушень тіол-дисульфідного балансу у осіб з артеріальною гіпертензією на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
назва пропозиції для впровадження¹
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.
Тягла О.С., Крайдовченко О.В.
установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів²
3. Джерело інформації: Тягла О.С. Стан глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень в умовах артеріальної гіпертензії /О.С. Тягла // Український журнал медицини, біології та спорту – 2019. – Т. 4, вип. 1 (17). – С. 141-148
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, тез, № патенту тощо³
4. Впроваджено в⁴ _____
5. Строки впровадження⁴ з _____ липня 2019 р. _____ по _____ грудень 2019 р. _____
6. Загальна кількість спостережень⁴ _____ 20 _____
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Визначення ступеня порушення тіол-дисульфідного обміну	93% обстежених	85 %
Адекватний вибір відповідної лікарської тактики з урахуванням виразності змін у метаболізмі глутатіону	88% обстежених	75%

8. Зауваження, додатки⁴
_____ немає _____
- _____ 2020 р. Відповідальний за впровадження _____ директор з лікувальної роботи Бондарева В.Н.

посада, підпис, ПІБ

- Узагальнені акти впровадження затверджує зав. керівника установи, в якій проведено впровадження
- Заповнюється розробником
- Тільки по пропозиціям, включених до регіонального плану впровадження
- Заповнюється установою, яка проводила впровадження
- До акту додаються тільки ті показники, на які вкладає впроваджує розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДИРЕКТОР

КНП «Міська лікарня №10» ЗМП



Підлужний С. Г.

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб лікування осіб із артеріальною гіпертензією при хронічному обструктивному захворюванні легень
назва протоколу для впровадження²
- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Тягла О.С., Крайдашенко О.В.
установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів²
- Джерело інформації: Крайдашенко О. В. Клиническая эффективность тирортина у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких / О. В. Крайдашенко, О. С. Тягла // Фирмація XXI століття: тенденції та перспективи: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України, 13-16 вересня 2016 р., Харків. – Харків: НФаУ, 2016. – Т. 2. – С. 166
назва, рік видання медичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, тез, № патенту тощо²
- Впроваджено в⁴ _____
- Строки впровадження⁴ з _____ липня 2019 р. _____ по _____ серпень 2019 р. _____
- Загальна кількість спостережень⁴ _____ 10 _____
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	Зв'язками	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Зменшення частоти загострень / госпіталізацій з приводу ХОЗЛ	80% обстежених	80%
Зниження ризику виникнення ускладнень ХОЗЛ та ГХ	90% обстежених	80%

- Зуваження, додатки⁶

НСМАС

20. 08. 2020 р. Відповідальний за впровадження _____ директор з лікувальної роботи Бондарева В.Н.

посада, підпис, ПІБ

- Узагальнений акт впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження
- Заповнюється розробником
- Тільки по пропозиціям, включеним до республіканського плану впровадження
- Заповнюється установою, яка проводила впровадження
- До акту додаються тільки ті показники, на які впливає впровадження розробки

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар КП "Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова"
 Дніпропетровської обласної ради
 Риженко С.А.
 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб патогенетичної індивідуалізації апоптоз-таргетної програми фармакотерапії при артеріальній гіпертензії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
назва пропозиції для впровадження ²
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26,
 Тягла О.С.
установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів ²
3. Джерело інформації: Експресія цистеїнових протеїназ та можливості модуляції апоптозної програми L-аргініном хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2019: матеріали наук.-практ. конф. - Запоріжжя, 2019, С. 23-24.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тез, № патенту тощо ²
4. Впроваджено в ⁴ _____ відділення професійної патології _____
5. Строки впровадження ⁴ з _____ липня 2019 р _____ по _____ грудень 2019 р _____
6. Загальна кількість спостережень ⁴ _____ 20 _____
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Зменшення експресії каспаз	85% обстежених	85 %
Антиапоптотичний ефект	75% обстежених	75 %

8. Зауваження, додатки ⁴ _____ не виявлені _____

«24» *листопада* 2020 р. Відповідальний за впровадження _____ завідуюча відділенням профпатології

Харківська Світлана Валеріївна _____


 посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиціям, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджуєма розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар КП "Дніпропетровська обласна
 клінічна лікарня ім. І.І.
 Мечникова"
 Дніпропетровської обласної ради
 Риженко С.А.
 « 05 » _____ 2020 р.



А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

1. Спосіб лікування осіб із артеріальною гіпертензією при хронічному обструктивному захворюванні легень
*назва пропозиції для впровадження*¹
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Тягла О.С., Крайдашенко О.В.
*установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів*²
3. Джерело інформації: Крайдашенко О. В. Клиническая эффективность тивортину у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких / О. В. Крайдашенко, О. С. Тягла // Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України, 13-16 вересня 2016 р., Харків. – Харків : НФаУ, 2016. – Т. 2. – С. 166
*назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тез, № патенту тощо*²
4. Впроваджено в ⁴ _____ відділення професійної патології _____
5. Строки впровадження ⁴ з _____ липня 2019 р. _____ по _____ серпень 2019 р. _____
6. Загальна кількість спостережень ⁴ _____ 10 _____
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За днями	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Зменшення частоти загострень / госпіталізацій з приводу ХОЗЛ	80% обстежених	80 %
Зниження ризику виникнення ускладнень ХОЗЛ та ГХ	90% обстежених	80 %

8. Зауваження, додатки ⁴ _____ немає _____
 « 05 » _____ 2020 р. Відповідальний за впровадження _____ Відповідальний за впровадження завідувача
 відділенням профпатології Харківська Світлана Валеріївна _____

 посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиціям, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджуєма розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КН Дніпропетровська обласна

клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова"

Дніпропетровської обласної ради

Риженко С.А.

2020 р.



А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

1. Спосіб оцінки порушень тіло-дисульфідного балансу у осіб з артеріальною гіпертензією на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
*назва пропозиції для впровадження*²
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Мажарського, 26,
Тягла О.С., Крайдашенко О.В.
*установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів*²
3. Джерело інформації: Тягла О.С. Стан глутатіонової ланки тіло-дисульфідної системи у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень в умовах артеріальної гіпертензії // Український журнал медицини, біології та спорту – 2019, – Т. 4, вип. 1 (17), – С. 141-148
*назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тез, № патенту тощо*²
4. Впроваджено в відділення професійної патології _____
5. Строки впровадження⁴ з _____ липня 2019 р. _____ по _____ грудень 2019 р. _____
6. Загальна кількість спостережень _____ 20 _____
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Визначення ступеня порушення тіло-дисульфідного обміну	93% обстежених	85 %
Адекватний вибір відповідної лікарської тактики з урахуванням виразності змін у метаболізмі глутатіону	88% обстежених	75%

8. Звуваження, додатки⁴

_____ немає _____

_____ 2020 р. Відповідальний за впровадження _____ завідувач відділенням профпатології

Харківська Світлана Валеріївна

_____ посада, підпис, ПІБ

1. Узвільненні акти впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиціям, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впровадження розробки.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о Директора
ДУ «Український НДІ
промислової медицини»
м. Кривий Ріг
Савочкіна М.В.
2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування осіб із артеріальною гіпертензією при хронічному обструктивному захворюванні легень

назва пропозиції для впровадження¹

2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26,
Тягла О.С., Крайдашенко О.В.

установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації: Крайдашенко О. В. Клиническая эффективность тиворотина у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких / О. В. Крайдашенко, О. С. Тягла // Фармація XXI століття: тенденції та перспективи: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України. 13-16 вересня 2016 р., Харків. – Харків : НФаУ, 2016. – Т. 2. – С. 166

назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тез, № патенту тощо³

4. Впроваджено в _____ терапевтичному відділенні клініки ДУ «Український НДІ промислової медицини» _____

1. Строки впровадження⁴ з _____ липня 2019 р. _____ по _____ серпень 2019 р. _____
2. Загальна кількість спостережень⁴ _____ 10 _____

3. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Зменшення частоти загострень / госпіталізацій з приводу ХОЗЛ	80% обстежених	80 %
Зниження ризику виникнення ускладнень ХОЗЛ та ГХ	90% обстежених	80 %

8. Зауваження, додатки⁴

_____ немає _____

«_____» _____ 2020 р. Відповідальний за впровадження: провідний науковий співробітник, кандидат медичних наук Рублов Р.В.

_____ посада, ім'я, ПІБ

1. Узгадані акти впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиціям, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту вносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджується розробка.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о Директора
ДУ «Український НДІ
промислової медицини»
м. Кривий Ріг
Савочкіна М.В.
_____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб лікування осіб із артеріальною гіпертензією при хронічному обструктивному захворюванні легень
назва пропозиції для впровадження¹
- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26,
Тягла О.С., Крайдашенко О.В.
установа-розробник, її поштової адрес, ПІБ авторів²
- Джерело інформації: Крайдашенко О. В. Клиническая эффективность тиворотина у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких / О. В. Крайдашенко, О. С. Тягла // Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України, 13-16 вересня 2016 р., Харків. – Харків : НФаУ, 2016. – Т. 2. – С. 166
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тез, № патенту тощо³
- Впроваджено в _____ терапевтичному відділенні клініки ДУ «Український НДІ промислової медицини» _____
- Строки впровадження⁴ з _____ липня 2019 р. _____ по _____ серпень 2019 р. _____
- Загальна кількість спостережень⁴ _____ 10 _____
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Зменшення частоти загострень / госпіталізацій з приводу ХОЗЛ	80% обстежених	80 %
Зниження ризику виникнення ускладнень ХОЗЛ та ГХ	90% обстежених	80 %

- Зуваження, додатки⁴
_____ немає _____
- «_____» _____ 2020 р. Відповідальний за впровадження провідний науковий співробітник, кандидат медичних наук Рубцов Р.В.

_____ посада, прізвище, ПІБ

- Узагальнені акти впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження
- Заповнюється розробником
- Тільки по пропозиціям, включених до республіканського плану впровадження
- Заповнюється установою, яка проводила впровадження
- До акту вносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджуєма розробка.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о Директора
ДУ «Український НДІ
промислової медицини»
м. Кривий Ріг
Савочкіна М.В.
_____ 2020 р.

А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

1. Спосіб оцінки порушень тіол-дисульфідного балансу у осіб з артеріальною гіпертензією на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
назва пропозиції для впровадження²
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26,
Тягла О.С., Крайдашенко О.В.
установа-розробник, її поштової адрес, ПІБ авторів²
3. Джерело інформації: Тягла О.С. Стан глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у пацієнтів із
хронічним обструктивним захворюванням легень в умовах артеріальної гіпертензії /О.С. Тягла //
Український журнал медицини, біології та спорту – 2019. – Т. 4, вип. 1 (17). – С. 141-148
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, тез, №
патенту тощо²
4. Впроваджено в ⁴ _терапевтичному_ відділенні клініки ДУ «Український НДІ промислової
медицини»
5. Строки впровадження ⁴ з _липня_ 2019 р _____ по _____ грудень_ 2019 р _
1. Загальна кількість спостережень 20 _____
2. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Визначення ступеня порушення тіол-дисульфідного обміну	93% обстежених	85 %
Адекватний вибір відповідної лікарської тактики з урахуванням виразності змін у метаболізмі глутатіону	88% обстежених	75%

8. Зауваження, додатки ⁴

_____ немає _____

Р.В. Рубцов 2020 р. Відповідальний за впровадження _____ провідний науковий співробітник,
кандидат медичних наук Рубцов Р.В.

_____ посада, підпис, ПІБ

1. Узагальненні акти впровадження затверджую зам. керівника установи, в якій проведено впровадження
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиціям, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджуєма розробка.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о Директора
ДУ «Український НДІ
промислової медицини»
м. Кривий Ріг
Савочкіна М.В.
_____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб патогенетичної індивідуалізації апоптоз-таргетної програми фармакотерапії при артеріальній гіпертензії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
назва пропозиції для впровадження
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26,
Тягла О.С.
установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів
3. Джерело інформації: Експресія цистеїнових протеїназ та можливості модуляції апоптозної програми L-аргініном хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2019: матеріали наук.-практ. конф. - Запоріжжя, 2019, С. 23-24,
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тез, № патенту тощо
4. Впроваджено в ___ терапевтичному відділенні клініки ДУ «Український НДІ промислової медицини» _____
5. Строки впровадження * з _____ липня 2019 р. _____ по _____ грудень 2019 р. _____
1. Загальна кількість спостережень * _____ 20 _____
2. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Зменшення експресії каспаз	85% обстежених	85 %
Антиапоптотичний ефект	75% обстежених	75 %

8. Зауваження, додатки * _____ не виявлені _____
- 20 11 2020 р. Відповідальний за впровадження _____ провідний науковий співробітник, кандидат медичних наук Рубцов Р.В.

 посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиціям, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджуєма розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор ННП «Міська клінічна лікарня
№4» Дніпровської міської ради
к.мед.н., доктор Медичн.Н.Є.

керівник установи, яка здійснює впровадження¹

« 21 » _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб патогенетичної індивідуалізації апоптоз-таргетної програми фармакотерапії при артеріальній гіпертензії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
назва пропозиції для впровадження²
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Мавроцького, 26,
Тягла О.С.
установка-розробник й поштовий адрес, ПІБ авторів²
3. Джерело інформації: Експресія цистеїнових протеїназ та можливості модуляції апоптозної програми L-аргініном хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2019; матеріали наук.-практ. конф. - Запоріжжя, 2019. С. 23-24.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листу, вихідні дані статті, тез. № патенту тощо²
4. Впроваджено в³ _____
5. Строки впровадження³ з _____ липня 2019 р. по _____ грудень 2019 р. _____
6. Загальна кількість спостережень⁴ _____ 20 _____
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Зменшення експресії каспаз	85% обстежених	85 %
Антиапоптотичний ефект	75% обстежених	75 %

8. Зауваження, податки⁴ _____ не виявлені _____

« 21 » _____ 2020 р. Відповідальний за впровадження - завідувач відділенням терапії Лакша Н.В.
посада, підпис, ПІБ

1. Удільнені акти впровадження заберігає зм. керівника установи, в якій проведено впровадження
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиціям, включеним до регіонального плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту записується тільки ті показники, на які впливає запровадження розробки.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор КНП «Міська клінічна лікарня №4»
 м. Запоріжжя, вулиця Миколаївська, 100

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування осіб із артеріальною гіпертензією при хронічному обструктивному захворюванні легень
наша пропозиція для впровадження
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Мияковського, 26,
 Тягла О.С., Крайдашченко О.В.
установо-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів
3. Джерело інформації: Крайдашченко О. В. Клиническая эффективность тиворотина у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких / О. В. Крайдашченко, О. С. Тягла // Фармація XXI століття: тенденції та перспективи: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України, 13-16 вересня 2016 р., Харків. – Харків : НФаУ, 2016. – Т. 2. – С. 166
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, публічні дані статті, тобто № патенту, тощо
4. Впроваджено в ⁴ Центрі по лікуванню професійних захворювань м. Дніпро
5. Строби впровадження ⁴ з _____ липня 2019 р. _____ по _____ серпень 2019 р. _____
6. Загальна кількість спостережень ¹ _____ 10 _____
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерслі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установ, які проводили впровадження
Зменшення частоти загострень / госпіталізацій з приводу ХОЗЛ	80% обстежених	80%
Зниження ризику виникнення ускладнень ХОЗЛ та ГХ	90% обстежених	80%

8. Зауваження, додатки ¹

НСМАС

«02» жовтня 2019 р. Відповідальний за впровадження – зав. Центром по лікуванню професійних захворювань м.

Дніпро

Глинця Д.А.

посада, підпис, ПІБ

1. У відповідності з актом впровадження зазначає там, крім інших установ, в якій проводили впровадження
2. Вказує на розробника
3. Цікає як примірник, включений до регіонального плану впровадження
4. Вказує на установу, яка проводила впровадження
5. Де і як здійснюється з'їзд та показники, на які впливає впровадження розробки

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор КНД «Міська клінічна лікарня
№4» Дніпровської міської ради
к.мед.н., доцент Чаблюк Ю.С.

керівник установи, в якій проводиться впровадження¹

«20» листопада 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оцінки порушень тіол-дисульфідного балансу в осіб з артеріальною гіпертензією на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
нама пропозиції для впровадження²
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.
Тягла О.С., Крайдашенко О.В.
установа-розробник, в поштовий адрес. ПІБ авторів²
3. Джерело інформації: Тягла О.С. Стан глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень в умовах артеріальної гіпертензії / О.С. Тягла // Український журнал медицини, біології та спорту – 2019. – Т. 4, вип. 1 (17). – С. 141-148
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного зиста, вихідні данні статті, титл. № патенту тощо³

Впроваджено в роботу відділення терапії

5. Терми впровадження⁴ з листопада 2019 р. по грудень 2019 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Визначення ступеня порушення тіол-дисульфідного обміну	93% обстежених	85%
Адекватний вибір відповідної лікарської тактики з урахуванням виразності змін у метаболізмі глутатіону	88% обстежених	75%

8. Зауваження, додатки⁴

немає

«20» листопада 2020 р. Відповідальний за впровадження – завідувач відділенням терапії Лавина Н.В.
посада, підпис, ПІБ

Н.Лавина

1. Уважливими акти впровадження затверджую зам. керівника установи, в якій проводиться впровадження
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиціям, включеним до регіонального плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту замкається тільки ті показники, на які вказано впровадження розробка



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оцінки порушень тіол-дисульфідного балансу у осіб з артеріальною гіпертензією на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
*назва пропозиції для впровадження*²
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Милковського, 26.
Тягла О.С., Крайлашенко О.В.
*установи-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів*²
3. Джерело інформації: Тягла О.С. Стан глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень в умовах артеріальної гіпертензії /О.С. Тягла // Український журнал медицини, біології та спорту – 2019. – Т. 4, вип. 1 (17). – С. 141-148
*назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тез, № патенту тощо*²
4. Впроваджено в клініці кардіологічних захворювань ДУ «ІМП імені Ю. І. Кундієва НАМН»
5. Строки впровадження ⁴ з липень 2019 р. по грудень 2019 р.
6. Загальна кількість спостережень ⁴ 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Визначення ступеня порушення тіол-дисульфідного обміну	93% обстежених	85%
Адекватний вибір відповідної лікарської тактики з урахуванням виразності змін у метаболізмі глутатіону	88% обстежених	75%

В. Звуваження, додатки ⁴

немає

02. січня 2020 р. Відповідальний за впровадження

зав. відділом професійної патології ДУ «ІМП імені Ю. І. Кундієва НАМН»
 член-кор. НАМН, д.мед. н., проф.

посада, підпис, ПІБ

А.В. Басанець

1. Узгоджені акти впровадження затверджув. керівника установи, в якій проведено впровадження
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиціям, включеним до державного плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впровадження розробки

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В. о. директора

ДУ «ІМП імені

Ю. І. Кундієва НАМН»

С. І. Дутівський

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб лікування осіб із артеріальною гіпертензією при хронічному обструктивному захворюванні легень
назва пропозиції для впровадження²
- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26,
Тягла О.С., Крайдашенко О.В.
установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів²
- Джерело інформації: Крайдашенко О. В. Клиническая эффективность тивортина у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких / О. В. Крайдашенко, О. С. Тягла // Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України, 13-16 вересня 2016 р., Харків. – Харків : НФаУ, 2016. – Т. 2. – С. 166
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тез, № патенту тощо²
- Впроваджено в «ліпня 2019 р. міжці прогресивних захворювань
ДУ «ІМП імені Ю. І. Кундієва НАМН»
- Строки впровадження² з липень 2019 р. по серпень 2019 р.
- Загальна кількість спостережень² 10
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	Зв даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Зменшення частоти загострень госпіталізації з приводу ХОЗЛ	80% обстежених	80%
Зниження ризику виникнення ускладнень ХОЗЛ та ГХ	90% обстежених	80%

8. Зауваження, додатки⁴

немає

«02» липня 2020 р. Відповідальний за впровадженнязав. відділом професійної патології ДУ «ІМП імені Ю. І. Кундієва НАМН»
член-кор. НАМН, д.мед. н., проф.

посада, підпис, ПІБ

А.В. Басанець

- Узагальнений акт впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження
- Заловнюється розробником
- Тільки на пропозиціям, включених до республіканського плану впровадження
- Заловнюється установою, яка проводила впровадження
- До акту зноситься тільки ті показники, на які впливає впровадження розробки.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 В.о. директора
 ДУ «ІМП імені
 Ю.І. Кундієва НАМН»
 Паш Ю.С. Чортківський
 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб патогенетичної індивідуалізації апоптоз-таргетної програми фармакотерапії при артеріальній гіпертензії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
*назва пропозиції для впровадження*¹
- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26,
 Тягла О.С.
*установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів*²
- Джерело інформації: Експресія цистеїнових протеїназ та можливості модуляції апоптозної програми L-аргініном хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2019: матеріали наук.-практ. конф. - Запоріжжя, 2019. С. 23-24.
*назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тез, № патенту тощо*³
- Впроваджено в клініці кардіо-респірних захворювань
ДУ «ІМП імені Ю.І. Кундієва НАМН»
- Строки впровадження⁴ з _____ липня 2019 р. _____ по _____ грудень 2019 р. _____
- Загальна кількість спостережень⁵ _____ 20 _____
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) _____

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Зменшення експресії каспаз	85% обстежених	85 %
Антиапоптотичний ефект	75% обстежених	75 %

- Зуваження, додатки⁶ _____ не виявлені _____

«06 вчл» 2020 р. Відповідальний за впровадження

зав. відділом професійної патології ДУ «ІМП імені Ю.І. Кундієва НАМН»
 член-кор. НАМН, д.мед. н., проф.

посада, підпис, ПІБ

А.В. Басанець.

- Узагальнені акти впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження
- Заповнюється розробником
- Тільки по пропозиціям, включених до республіканського плану впровадження
- Заповнюється установою, яка проводила впровадження
- До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджуєма розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції до впровадження:** «Спосіб модуляції апоптозних процесів при артеріальній гіпертензії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень»
Г назва пропозиції для впровадження
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Здобувач Тягла О.С.
Г установа-розробник. В листовий адрес: ПІБ авторів
3. **Джерело інформації:** Тягла О.С. Експресія цистеїнових протеїназ та можливості модуляції апоптозної програми L-аргініном хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2019: матеріали наук.-практ. конф. - Запоріжжя, 2019. С. 23-24 / Tyagla O.S. Expression of cysteine proteinases and possibilities of apoptotic program modulation by L-arginine at the patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2019: матеріали наук.-практ. конф. - Запоріжжя, 2019. С. 23-24
Г чи має розкриття методичних рекомендацій, інформаційного листа, вичленює дані статті. Чи вивчено випуск
4. **Впроваджено:** у 2019 р. в навчальний процес кафедри
5. **Термін впровадження** з 07.2019 р. по 01.2020 р.
6. **Результати впровадження:** результати дослідження Тяглої О.С. впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів, що дозволяє розширити знання студентів про терапевтичні можливості регуляції процесів апоптозу при артеріальній гіпертензії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
7. **Базова установа, яка проводить впровадження:**
8. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри професійних хвороб
та клінічної імунології

В.В. Родіонова



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медичного університету
проф. С.р. д.мед.н. Візир В.А.

Директор установи, в якій проводиться впровадження)
_____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції до впровадження:** «Спосіб модуляції апоптотичних процесів при артеріальній гіпертензії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень»
(назва пропозиції для впровадження)'
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Здобувач Тягла О.С.
(установа-розробник, й поштовий адрес: ПІБ автора)'
3. **Джерело інформації:** Тягла О.С. Експресія цистеїнових протеїназ та можливості модуляції апоптозної програми L-аргініном хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2019; матеріали наук.-практ. конф. - Запоріжжя, 2019. С. 23-24 / Tyaglava O.S. Expression of cysteine proteinases and possibilities of apoptotic program modulation by L-arginine at the patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2019; матеріали наук.-практ. конф. - Запоріжжя, 2019. С. 23-24
(назва, роз'яснення методичних рекомендацій, інформація щодо змісту, охорони даних свідчі). Аж (місця впродовж)
4. **Впроваджено:** у 2019 р. в навчальний процес кафедри внутрішніх хвороб ЗДМУ
5. **Термін впровадження:** з 07. 2019 р. по 01.2020 р.
6. **Результати впровадження:** результати дослідження Тяглої О.С. впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів, що дозволяє розширити знання студентів про термінові можливості регуляції процесів апоптозу при артеріальній гіпертензії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
7. **База установа, яка проводить впровадження:** кафедра внутрішніх хвороб ЗДМУ.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри внутрішніх хвороб З
Запорізького державного медичного університету
д.мед.н., професор


С.Я. Доценко



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медичного університету
професор, д.мед.н. Візир В.А.

Зеринник установи, в якій проводиться впровадження:
[Signature] 20.09.р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції до впровадження:** «Спосіб модуляції апоптотичних процесів при артеріальній гіпертензії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень»
(назва пропозиції для впровадження)'
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Здобувач Тягла О.С.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)'
3. **Джерело інформації:** Тягла О.С. Експресія цистеїнових протеїназ та можливості модуляції апоптозної програми L-аргініном хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2019: матеріали наук.-практ. конф. - Запоріжжя, 2019. С. 23-24 / Tyaglaya O.S. Expression of cysteine proteinases and possibilities of apoptotic program modulation by L-arginine at the patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2019: матеріали наук.-практ. конф. - Запоріжжя, 2019. С. 23-24
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, ніквідні дані статті, № патенту тощо)
4. **Впроваджено:** у 2019 р. в навчальний процес кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакоterapiї і косметології ЗДМУ
5. **Термін впровадження** з 07.2019 р. по 01.2020 р.
6. **Результати впровадження:** результати дослідження Тяглої О.С. впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів, що дозволяє розширити знання студентів про терапевтичні можливості регуляції процесів апоптозу при артеріальній гіпертензії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
7. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра клінічної фармакології, фармації, фармакоterapiї і косметології ЗДМУ
8. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної
фармакології, фармації,
фармакоterapiї і косметології
Запорізького державного медичного університету
д.мед.н., професор

[Signature] О.В. Крайлашенко



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
професор, д.мед.н.

Фуштей Іван Михайлович

(освітня установа, в якій проведено впровадження)

_____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. Назва пропозиції до впровадження: «Спосіб модуляції апоптотичних процесів при артеріальній гіпертензії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень»
(назва пропозиції для впровадження)
2. Установа-розробник: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Здобувач Тягла О.С.
(установа-розробник, її поштової адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Тягла О.С. Експресія цистеїнових протеїназ та можливості модуляції апоптотичної програми L-аргініном хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2019: матеріали наук.-практ. конф. - Запоріжжя, 2019. С. 23-24 / Tyaglava O.S. Expression of cysteine proteinases and possibilities of apoptotic program modulation by L-arginine at the patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2019: матеріали наук.-практ. конф. - Запоріжжя, 2019. С. 23-24
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено: у 2019 р. в навчальний процес кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»
5. Термін впровадження з 07.2019 р. по 01.2020 р.
6. Результати впровадження: результати дослідження Тяглої О.С. впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів, що дозволяє розширити знання студентів про терапевтичні можливості регуляції процесів апоптозу при артеріальній гіпертензії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
7. Базова установа, яка проводить впровадження: Кафедра терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»
8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка кафедри терапії, клінічної
фармакології та ендокринології
ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»
кандидат медичних наук, доцент

Подсевахіна С.Л.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
Українська медична стоматологічна академія
професор Дворник В.М.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. Назва пропозиції до впровадження: «Спосіб оцінки ризику розвитку ускладнень у хворих з артеріальною гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень»
(назва пропозиції для впровадження)'
2. Установа-розробник: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Здобувач Тягла О.С.
(установо-розробник, її повний адрес, ПІБ авторів)'
3. Джерело інформації: Патент 136938 Україна МПК G01N 33/50. Спосіб прогнозування високого ризику розвитку ускладнень у хворих з артеріальною гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень/ Тягла О.С., Крайдашенко О.В. – № ч 2019 06792 ; заявл. 18.06.2019; опубл. 10.09.19 // Пром. власність. – 2019. – № 17. – С. 4,44
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено: у 2019 р. в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії.
5. Термін впровадження з 09.2019 р. по 01.2020 р.
6. Результати впровадження: результати дослідження Тяглої О.С. впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів, що дозволяє розширити знання студентів про діагностику порушень процесів апоптозу та дефініцію ризику розвитку ускладнень при артеріальній гіпертензії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень
7. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра внутрішньої медицини №1, Української медичної стоматологічної академії
8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає пропонується подальше впровадження в навчальний процес.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри внутрішньої медицини №1
протокол № 4 від « 16 » 10 20 19 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідуюча кафедрою
внутрішньої медицини №1
доцент

(Handwritten signature)



