

DOI: 10.26693/jmbs06.06.112

УДК 616-08-059+616.12-008.331.1: 616.24-008.43

Крайдашенко О. В., Тягла О. С.

## ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА РЕСПІРАТОРНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ: ПОГЛЯД КРИЗЬ ПРИЗМУ АПОПТОЗУ ТА ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОГО БАЛАНСУ

Запорізький державний медичний університет,  
Україна

*Метою* даного дослідження була оцінка якості життя та респіраторних порушень у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та гіпертонічною хворобою в контексті дослідження маркерів апоптозу та тіол-дисульфідного балансу.

*Матеріал та методи.* 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.

*Результати.* У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою встановлено достовірну елевацію проапоптотичного маркера каспази-7 порівняно з групою хворих на ізольовану гіпертонічну хворобу та групою хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (у 3,73 та 2,16 рази, відповідно;  $p < 0,05$ ). Найвищий рівень каспази-9 відзначався у групі хворих із коморбідністю хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби і перевищував аналогічний показник у пацієнтів із гіпертонічною хворобою на 60% та з хронічним обструктивним захворюванням легень на 85,83% ( $p < 0,05$ ).

Коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби супроводжується порушенням тіол-дисульфідного балансу та антиоксидантних властивостей організму. Це підтверджується більш низькою активністю антиоксидантних глутатіон-залежних ензимів у порівнянні з хворими з монопатологією ( $2,57 \pm 0,32$ ,  $0,87 \pm 0,13$  та  $4,25 \pm 0,63$  мкмоль/(хв\*г білка) відповідно;  $p < 0,05$ ), при зниженні співвідношення відновлених/окиснених форм глутатіону ( $3,81 \pm 0,34$  у.о.;  $p < 0,05$ ). При цьому у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з гіпертонічною хворобою відмічено зниження потенціалу тіол-дисульфідної системи у 2 рази при порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу та у 1,7 рази - при зіставленні з групою з хронічним обструктивним захворюванням легень ( $p < 0,05$ ).

*Висновки.* Згідно з результатами однофакторного дисперсійного аналізу, на ключову характеристику якості життя (за шкалою SGRQ) найбільш суттєво впливають такі фактори: індекс пачко-років ( $F=21,80$ ;  $p < 0,01$ ), тривалість хронічного обструктивного захворювання легень ( $F=19,35$ ;  $p < 0,01$ ), 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 білка ST2 ( $F=14,42$ ;  $p < 0,01$ ).

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба, апоптоз, тіол-дисульфідний баланс, якість життя.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана 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», № держ. реєстрації 0114U001393.

**Вступ.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – важлива проблема суспільної охорони здоров'я, котра займає лідируючі позиції за значимістю серед головних причин смерті у усьому світі [1]. Захворюваність на ХОЗЛ помітно збільшується з віком і децю вище у чоловіків. Крім того, артеріальна гіпертензія (АГ) та ХОЗЛ часто присутні у одного і того ж пацієнта, тому АГ є найбільш частою супутньою патологією у пацієнтів з ХОЗЛ [2]. Дійсно, автори повідомляють, що АГ була присутня більш ніж у 50% пацієнтів з ХОЗЛ, спрямованих у відділення пульмонології в чотирьох великих лікарнях Рима. У цьому дослідженні автори описали значно більшу поширеність ХОЗЛ в порівнянні зі звітом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), тобто 35% в країнах з високим рівнем доходів і 45% в країнах з низьким рівнем доходів [3]. Напевно, ця відмінність пов'язана з більшою частотою важкого ХОЗЛ (GOLD клас 3 і 4) в дослідженні.

ХОЗЛ часто поєднується з іншими станами, які називають супутніми захворюваннями. Досить часто повідомляється про поширеність коморбідних станів, котрі супроводжують саме ХОЗЛ. Також визнано, що супутні захворювання мають серйозні наслідки для здоров'я і економіки. Проте, у літературних джерелах мало досліджень, котрі вивчають, як слід оцінювати і лікувати супутні захворювання в контексті ХОЗЛ [4]. Крім того, до цих пір повністю не вивчені основні механізми, що зв'язують ХОЗЛ із супутніми захворюваннями. Через ці прогалини в знаннях поточні підходи до конкретних захворювань надають лікарям мало рекомендацій щодо ведення коморбідних станів при клінічній допомоги пацієнтам із множинними захворюваннями в умовах ХОЗЛ. Актуальним залишається питання обговорення концепції коморбідності та множинної патології при ХОЗЛ по відношенню до загального клінічного результату лікування ХОЗЛ. Ці дані можуть підсумувати деякі з доступних в даний час клінічних показників, що використовуються для оцінки коморбідних станів і їх прогностичних можливостей. Крім того, необхідно обговорити розробку та впровадження клінічних та лабораторних механізмів, що пов'язують ХОЗЛ із супутніми захворюваннями [5].

Підвищена артеріальна жорсткість, яка спостерігається у пацієнтів з ХОЗЛ, може призводити до системної артеріальної гіпертензії та інших серцево-судинних захворювань [6]. Лікування і контроль АГ є клінічною проблемою, особливо в разі супутніх факторів ризику і супутніх захворювань, таких, як ХОЗЛ. Звіт Об'єднаного національного комітету з профілактики, виявлення, оцінки та лікування високого кров'яного тиску [7] передбачає, що мета лікування для людей з гіпертонією становить <math>140/90</math> мм рт. ст. Більш ніж двом третинам пацієнтів з гіпертонією потрібно більше одного антигіпертензивного засобу для досягнення адекватного контролю над гіпертензією [8]. У ключових дослідженнях показано, що 60% пацієнтів, у яких артеріальний тиск контролювався на рівні <math>140/90</math> мм рт. ст., отримували два або більше гіпертензивних препаратів, а це треба враховувати в контексті коморбідності із ХОЗЛ.

**Метою дослідження** була оцінка якості життя та респіраторних порушень у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та гіпертонічною хворобою (ГХ) в контексті дослідження маркерів апоптозу та тіол-дисульфідного балансу.

**Матеріал та методи дослідження.** 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.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Перед початком дослідження отримано дозвіл комісії з питань біоетики Запорізького державного медичного університету МОЗ України. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

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

Діагностика ХОЗЛ проводилася на підставі загальноприйнятих критеріїв. Хворі, які брали участь в дослідженні, мали переважно ХОЗЛ середнього і важкого ступеня (згідно GOLD та наказу МОЗ України № 128 від 12.03.07).

Визначення функції зовнішнього дихання здійснювалося за стандартною методикою на спірографічному апараті «СПІРОКОМ» з використанням програмного забезпечення відповідно до рекомендацій Американської торакальної та Європейської респіраторної спільноти. Оцінювали рівень обсягу форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ, %), величину співвідношення обсягу форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ), хвилинний об'єм дихання, життєва ємність легень, максимальна об'ємна швидкість (МОШ 25%, 50%, 75%). Зворотність бронхіальної обструкції розраховувалася стандартним методом до і після 10 хвилин після вдиху 200 мкг сальбутамолу (методом пікфлоуметрії).

Параметри якості життя (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 якості життя (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.

Лікування ХОЗЛ включало холінолітики,  $\beta_2$ -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 один або два гіпотензивних препарати: амлодипін (10 мг/добу) та/або еналаприл (10 мг/добу). Також усі хворі додатково приймали L-аргінін аспартат (а-аміно-d-гуанідиновалеріанова кислота, препарат Тівортін® аспартат, «Юрія-Фарм», Україна), 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 (склад: діюча речовина: 5 мл розчину містять L-аргінину аспартату 1 г (L-аргінину – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г) по 10 мл 5 разів на добу. 1 пацієнт відмовився від додаткового візиту спостереження. Тривалість лікування 3 міс.  $\pm 3$  доби. Також була обстежена група порівняння, співставна за клініко-демографічними показниками із основною групою, і які отримували аналогічно традиційну терапію без застосування метаболітотропного препарату – екзогенного L-аргінину «Тівортін».

Всі пацієнти отримували традиційну терапію, відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Забір крові для досліджень здійснювали вранці натщесерце між 8<sup>00</sup> і 9<sup>00</sup> з кубітальної вени. Для взяття зразків крові для лабораторного аналізу використовували стерильні системи «Vacutainers Systems» виробництва фірми «Becton Dickinson and Company». Для отримання сироватки крові використовувалися пробірки з сепаруючим гелем. Забір крові та подальша обробка проводилася відповідно до інструкції виробника. В окремих випадках біологічний матеріал для подальших досліджень заморожували і зберігали в морозильних

камерах при температурі в межах від  $<-25^{\circ}\text{C}$  (холодильна установка RL28DAT, № 4AAXB00089T) до  $<-50^{\circ}\text{C}$  (морозильна камера УТ 327). Безпосередньо перед проведенням дослідження необхідну кількість сироватки одночасно розморожували на водяній бані при температурі  $+ 37^{\circ}\text{C}$  в Навчальному медико-лабораторному центрі ЗДМУ згідно з доданою до набору інструкцією (зав. проф. Абрамов А.В.).

Вміст CASPASE-7 і CASPASE-9 в сироватці крові визначали з використанням відповідних тест-систем ІФА (виробник – Bender Medsystems, Австрія). Стан тіол-дисульфідної системи вивчали за вмістом окисненого і відновленого глутатіону та активності ферментів – глутатіон-S-трансферази (ГТ), глутатіонредуктази (ГР) і глутатіон-пероксидази (ГПО) в сироватці крові. Рівень окиснених і відновлених форм глутатіону визначали флюорометрично за реакцією з о-фталевим ангідридом. Визначення активності ГР ґрунтувалося на вимірюванні швидкості окиснення 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-динітробензолем (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 сироватки крові додавали 0,8 мл трис-НСІ-буферу і 0,1 мл ДТНБК. Інкубували 5 хв при  $37^{\circ}\text{C}$ . Паралельно ставили холосту пробу, в яку замість біоматеріалу додавали 0,1 дистильованої води. Для визначення сумарного вмісту SH-груп до 0,1 мл сироватки додавали 0,5 мл концентрованої НСІ, 0,5 мл трис-НСІ-буферу і 10 мг цинкового пилу. Інкубували 20 хв при  $37^{\circ}\text{C}$ . Профільтровували через промитий гарячою ( $70-80^{\circ}\text{C}$ ) 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.

Статистична обробка матеріалу здійснюватиметься за допомогою програмного забезпечення «Excel» (Microsoft, США) та з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки одержаних даних в пакеті Statistica, Версія 13 (Copyright 1384-2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved). Дані представлені у вигляді середнього і стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення (95% довірчий інтервал (95% ДІ)). Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критерієм Шапіро-Уїлка (W). Дані представлені

у вигляді середнього і стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення (95% довірчий інтервал (95% ДІ)). Статистичну значущість відмінностей кількісних показників у групах оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для залежних та незалежних груп. Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частоти зустрічі показників проводили за допомогою критерію  $\chi^2$  з аналізом таблиць спряженості. Достовірними вважали відмінності при рівні значущості менше 0,05.

**Результати дослідження.** Параметри активності процесів апоптозу за рівнем цистеїнових протеаз (каспаза-7 та каспаза-9) в обстежених осіб представлено у **табл. 1**.

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 каспази-7 до значень  $0,41 \pm 0,09$  нг/мл, що на 272,73% вище порівняно з групою хворих на ГХ і на 115,79% більше порівняно з 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 аспартат-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 більше, ніж на 60% та другої групи із ХОЗЛ – на 85,83%, статистично достовірно ( $p < 0,05$ ). Тобто, в цілому коморбідна патологія сприяла більш високому рівню активації апоптотичних процесів в організмі хворих порівняно з групами з монозоологією.

Відмінності в активності ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи наведено у **таблиці 2**.

Ензиматична активність ГТ у групі хворих на ГХ була максимальною, складаючи  $2,57 \pm 0,32$  ( $1,95-3,19$ ) мкмоль/(хв\*г білка), 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/(хв\*г білка). У хворих на ХОЗЛ даний маркер антиоксидантного захисту становив  $1,72 \pm 0,25$  мкмоль/(хв\*г білка), що статистично достовірно

**Таблиця 1** – Показники активності процесів апоптозу в 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	$0,11 \pm 0,02$ (0,05-0,15)	$0,19 \pm 0,04$ (0,11-0,27)*	$0,44 \pm 0,11$ (0,23-0,65)*, #	72,73%	272,73%	115,79%
Каспаза-9, нг/мл	$1,45 \pm 0,23$ (0,98-1,9)	$1,27 \pm 0,29$ (0,71-1,84)	$2,36 \pm 0,39$ (1,59-3,12)*, #	12,41%	62,76%	85,83%

**Примітки:** \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з групою з ГХ; # –  $p < 0,05$  при порівнянні з групою з ХОЗЛ.

**Таблиця 2** – 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/(хв*г білка)	$2,57 \pm 0,32$ (1,95-3,19)	$2,15 \pm 0,12$ (1,92-2,39)	$1,38 \pm 0,15$ (1,08-1,67)	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Активність ГР, мкмоль/(хв*г білка)	$2,62 \pm 0,41$ (1,82-3,42)	$1,72 \pm 0,25$ (1,24-2,21)	$0,87 \pm 0,13$ (0,62-1,12)	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Активність ГПО, мкмоль/(хв*г білка)	$9,5 \pm 1,05$ (7,45-11,56)	$6,62 \pm 0,87$ (4,92-8,32)	$4,25 \pm 0,63$ (3,02-5,48)	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$

( $p < 0,05$ ) 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/(хв\*г білка), тобто менше аналогічного показника у пацієнтів першої групи на 123,53% ( $p < 0,05$ ) та на 55,76% відносно пацієнтів із ХОЗЛ другої групи ( $p < 0,05$ ).

Активність ГПО на фоні ГХ становила  $9,50 \pm 1,05$  мкмоль/(хв\*г білка), на фоні ХОЗЛ даний показник фіксувався на рівні  $6,62 \pm 0,87$  мкмоль/(хв\*г білка), 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/(хв\*г білка), що статистично значуще 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 3**.

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

статистично значуще ( $p < 0,05$ ) нижче від рівнів відновленого глутатіону в групі з ГХ на 90,77%, та на 31,76% нижче порівняно з групою хворих на ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ).

Окислюваний глутатіон (з окисненим селеном Se-), як ознака функціональної декомпенсації антиоксидантної активності тіол-дисульфідної системи, навпаки, був максимальним при захворюванні на ГХ та ХОЗЛ –  $1,99 \pm 0,51$  мкмоль/(хв\*г білка), перевищуючи аналогічний показник груп із монопатологією ГХ на 43,22% статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) та з монопатологією ХОЗЛ на 37,69%. Окислюваний глутатіон визначався на рівні  $1,13 \pm 0,18$  мкмоль/(хв\*г білка) при ГХ та  $1,24 \pm 0,31$  мкмоль/(хв\*г білка) при ХОЗЛ, а різниця між групами складала 8,87% на користь ХОЗЛ, тобто реєструвалася лише недостовірна тенденція до зростання цього показника.

Співвідношення відновлених/окиснених форм глутатіону цілком відображає вищеозначену динаміку даних показників у 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% ( $p < 0,05$ ).

Значення SH-груп встановлено на рівні  $74,67 \pm 14,42$  мкмоль/(хв\*г білка) при ГХ, що на 33,58% вище аналогічного показника в групі з ХОЗЛ ( $55,9 \pm 6,55$  мкмоль/(хв\*г білка)) та на

**Таблиця 3** – Показники тіол-дисульфідного балансу в 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 з ГХ (n=40)	
	1	2	3	
Відновлений глутатіон, мкмоль/(хв*г білка)	$8,89 \pm 1,36$ (6,22-11,56)	$6,14 \pm 1,01$ (4,16-8,11)	$4,66 \pm 0,74$ (3,21-6,12)	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Окислюваний глутатіон, мкмоль/(хв*г білка)	$1,13 \pm 0,18$ (0,78-1,49)	$1,24 \pm 0,31$ (0,64-1,84)	$1,99 \pm 0,51$ (0,98-3)	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Співвідношення від./окис. форм, у.о.	$7,97 \pm 0,15$ (7,68-8,25)	$6,45 \pm 0,41$ (5,66-7,25)	$3,81 \pm 0,34$ (3,15-4,47)	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
SH-групи, мкмоль/(хв*г білка)	$74,67 \pm 14,42$ (46,4-102,95)	$55,9 \pm 6,55$ (43,07-68,74)	$36,73 \pm 4,21$ (28,47-44,99)	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$

103,29% вище, статистично достовірно ( $p < 0,05$ ), в групі ХОЗЛ+ГХ ( $36,73 \pm 4,21$  мкмоль/(хв\*г білка)). Різниця між другою та третьою групами щодо значень SH-груп також була статистично значущою на рівні 52,19% ( $p < 0,05$ ).

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).

Для оцінки питомого значення впливу групуючого детермінанту серед сукупності інших факторів, які впливають на результативні параметри, проводили оцінку коефіцієнта детермінації ( $h^2$ ), визначаючи, таким чином, в якому % випадків варіація залежної ознаки пояснюється критеріальними предикторами. Для визначення функціональної взаємозалежності між відповідними параметрами розраховували емпіричне кореляційне відношення ( $h_e$ ).

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

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

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 «ОФВ<sub>1</sub>», 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, 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 значуще визначали від 25 до 35% варіації показника наявності порушень ЯЖ в умовах коморбідності (емпіричне кореляційне відношення складало 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 в 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 немодифіковані, а нормалізація порушень обміну глутатіону, корекція оксидативного стресу та зниження активації процесів апоптозу потенційно позитивно впливають на загальний стан ЯЖ і є важливою раціональною мішенню метаболічної стратегії у даної когорти хворих.

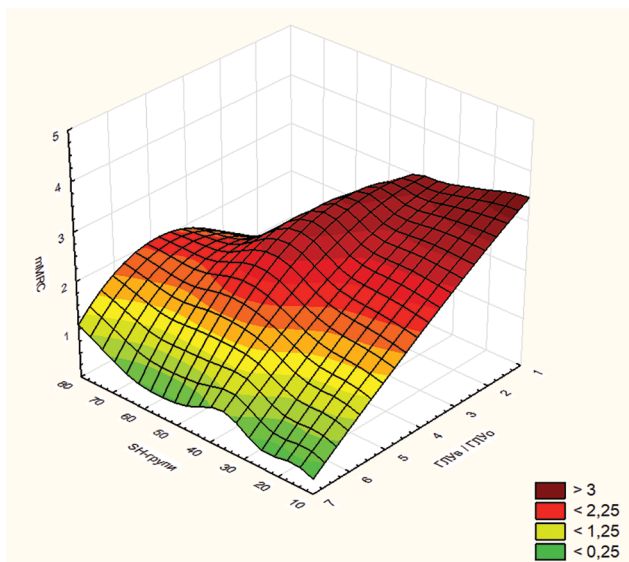
Менший вплив на залежну змінну мали такі фактори, як «ІМТ», «Тривалість ГХ», «Каспаза-9». Дослідження тісноти зв'язку результативної і групової ознаки шляхом обчислення емпіричного кореляційного відношення (0,21-0,24) також вказує на наявність статистично значущого взаємозв'язку між досліджуваними параметрами, 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 випливає з представлених результатів таблиці, найменший вплив серед усіх оцінених факторіальних складових мав предиктор порушення симпато-вагального балансу «LF/HF», характеризуючись низьким впливом на загальний стан здоров'я (ЗСЗ), згідно з критерієм 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 вираженістю порушення тіол-дисульфідного балансу, оксидативним стресом та ступенем задишки за стандартизованою шкалою MRC у хворих на ГХ у комбінації із ХОЗЛ наведена на рис.

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

За даними проведеного однофакторного дисперсійного аналізу, на ключову характеристику ЯЖ (бальний показник за шкалою SGRQ), найбільш впливали детермінанти «Індекс пачко-років»,



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

«Тривалість ХОЗЛ» та «ОФВ<sub>1</sub>», а також активація апоптотичних механізмів, інтенсифікація вільно-радикальних реакцій та порушення тіол-дисульфідного балансу (особливо в 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 модифіковані, тому нормалізація порушень обміну глутатіону, корекція оксидативного стресу та зниження активації процесів апоптозу потенційно можуть позитивно впливати на загальний стан ЯЖ і є важливою раціональною мішенню метаболічної стратегії у даної когорти хворих.

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

**Обговорення отриманих результатів.** Хронічні захворювання є серйозною загрозою для глобального здоров'я: дві з трьох смертей у світі пов'язані з неінфекційними захворюваннями. Викликає тривогу те, що ХОЗЛ в даний час є третьою за значимістю причиною смерті в усьому світі. Хоча ХОЗЛ в першу чергу вражає легені, в даний час це також визнано складним багатокомпонент-

ним захворюванням, що характеризується хронічним системним запаленням, яке часто співіснує з іншими станами, відомими як супутні захворювання [9]. Супутні захворювання при ХОЗЛ є загальними на будь-якій стадії захворювання, є важливими детермінантами результату хвороби і мають величезні економічні наслідки. Проте, стратегії ведення хвороб не містять чітких рекомендацій про те, як слід виявляти, оцінювати і лікувати супутні захворювання при наявності ХОЗЛ. Крім того, основні механізми, що зв'язують ХОЗЛ із його супутніми захворюваннями, зокрема, із АГ, до цих пір до кінця не з'ясовані [10].

Хоча механістичні зв'язки між ХОЗЛ і ГХ досі повністю не вивчені, був запропонований ряд потенційних детермінант. Наприклад, старіння тісно пов'язане з ймовірністю розвитку безлічі хронічних станів. Старіння характеризується хронічним системним запаленням слабкого ступеню (також називають запальним процесом), яке є загальним елементом більшості вікових захворювань, включаючи ХОЗЛ та ГХ. Генетичні передумови – ще один внутрішній фактор, який був описаний як потенційна детермінанта. Наприклад, повідомляється про негативний зв'язок між генотипами DD гена ангіотензинперетворюючого ферменту і розвитком гіпертрофії правого шлуночка у чоловіків з ХОЗЛ [11]. Аналогічним чином, повідомлялося про декілька генів-кандидатів, які могли б пояснити зв'язок між раком легенів і ХОЗЛ, окрім відомих ефектів куріння як загального фактору ризику. Гені-кандидати, пов'язані як з ХОЗЛ, так і з раком легенів (FAM13A, HNP1, ADAM19 і CHRNA), пов'язані з рецепторами епітелію дихальних шляхів, які беруть участь в опосередкуванні запалення дихальних шляхів і апоптозі. Інші можливі механізми, які були запропоновані для зв'язку ХОЗЛ із супутніми захворюваннями, включають загальні фактори ризику, такі як куріння і відсутність фізичної активності, а також спільні шляхи, такі як окиснювальний стрес і системне запалення [12].

З вищезгаданих механізмів найбільш ймовірною ланкою патогенезу вважається системне запалення через його роль в патогенезі як ХОЗЛ, так і ГХ. Системне запалення класично визначається як дворазове або чотириразове підвищення циркулюючих рівнів прозапальних і протизапальних цитокінів (наприклад, інтерлейкінів 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) та 6 (IL-6) і фактора некрозу пухлини-альфа (TNF- $\alpha$ )), антагоністів цитокінів і білків гострої фази (наприклад, С-реактивний білок (CRP), сироватковий амілоїд А). Багато супутніх захворювань, які супроводжують ХОЗЛ (такі як ГХ, остеопороз і метаболічний синдром), характеризуються системним запаленням слабкого ступеню. Також відомо, що підгрупа пацієнтів з ХОЗЛ має високі рівні

циркулюючого CRP, фібриногену, IL-6, лейкоцитів і TNF- $\alpha$  в стабільних умовах, що вказує на існування стійкого системного запалення. Взаємозв'язок між біомаркерами системного запалення, процесами апоптозу і наслідками ХОЗЛ, включаючи супутні захворювання – ГХ, добре задокументовані [13]. Наприклад, одне дослідження показало, що одночасно підвищені рівні CRP, фібриногену і лейкоцитів пов'язані з дворазовим або чотириразовим підвищенням ризику супутніх захворювань, включаючи ішемічну хворобу серця, інфаркт міокарда, серцеву недостатність, діабет II типу, рак легенів і пневмонію при ХОЗЛ. Точно так само в іншому дослідженні була ідентифікована підгрупа пацієнтів з ХОЗЛ з множинними серцево-судинними та родинними захворюваннями, високими циркулюючими рівнями лейкоцитів, фібриногену, сурфактантного білка-D, IL-6 і IL-8. Примітно, що ці «запальні коморбідні» мали гіршу виживаність протягом 3-річного періоду спостереження. Системне запалення також є важливим фактором ризику загострення ХОЗЛ та ГХ [14].

Проте, чи є системне запалення результатом «перетікання» запального процесу дихальних шляхів з легень у кровообіг або, як альтернатива, ХОЗЛ є наслідком системного запального стану, що зачіпає багато органів, ще належить визначити. Усунення цієї прогалини і встановлення механізмів асоціації між ХОЗЛ і її основними супутніми захворюваннями, зокрема ГХ, вважається вирішальним, оскільки поліпшене розуміння може допомогти ідентифікувати і охарактеризувати конкретні фенотипи ХОЗЛ, вказати на конкретні шляхи лікування, які можуть бути корисні при лікуванні пацієнтів з множинними захворюваннями ХОЗЛ. Можливо, хорошим прикладом в цьому відношенні є потенційна роль Ряд досліджень свідчить про те, що в групі хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, протизапальна і антиоксидантна терапія можуть змінити прогноз захворювання і поліпшити клінічні результати, включаючи якість життя, загострення і толерантність до фізичного навантаження, шляхом протизапальної дії, опосередкованої через нормалізацію тіол-дисульфідного балансу, пригнічення розвитку оксидативного та нітрозативного стресів, антиапоптотичну дію [15]. Проте, результати нещодавнього рандомізованого контрольованого дослідження свідчать, що позитивні ефекти антиоксидантних препаратів при ХОЗЛ можуть потребувати більш ретельного вивчення. Інші багатообіцяючі агенти, які в даний час досліджуються на

предмет їх потенційного застосування при ХОЗЛ, включають сульфорофан (активатор NRF2 (ядерний еритроїд-2-пов'язаний фактор 2)), целастрол (інгібітор NADPH-оксидази (NOX)), інгібітори мітоген-активованої протеїнкінази p38 і фосфоінозитидів, інгібітори 3-кінази (P13K) [16].

### Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ встановлено достовірну елевачію проапоптотичного маркера каспази-7 порівняно з групою хворих на ізольовану ГХ та групою хворих на ХОЗЛ (у 3,73 та 2,16 разів, 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% ( $p < 0,05$ ).
2. Коморбідний перебіг ХОЗЛ та ГХ супроводжується порушенням тіол-дисульфідного балансу та антиоксидантних властивостей організму. Це підтверджується більш низькою активністю антиоксидантних глутатіон-залежних ензимів (ГТ, ГР та ГПО) у порівнянні з хворими з монопатологією ( $2,57 \pm 0,32$ ,  $0,87 \pm 0,13$  та  $4,25 \pm 0,63$  мкмоль/(хв\*г білка) відповідно;  $p < 0,05$ ), при зниженні співвідношення відновлених/окиснених 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 з хворими на ГХ та у 1,7 разів - при зіставленні з групою ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ).
3. Згідно з результатами однофакторного дисперсійного аналізу, на ключову характеристику якості життя (за шкалою SGRQ) найбільш суттєво впливають такі 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 білка ST2 ( $F=14,42$ ;  $p < 0,01$ ).

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідження прогностичної значимості біомаркера ST2 у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та гіпертонічною хворобою.

### References

1. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, Han MK, Rodríguez-Roisin R, Ferguson GT. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med.* 2020 May;166:105938. PMID: 32250871. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105938



2. Poh TY, Mac Aogáin M, Chan AK, Yii AC, Yong VF, Tiew PY, et al. Understanding COPD-overlap syndromes. *Expert Rev Respir Med*. 2017 Apr;11(4):285-298. PMID: 28282995. doi: 10.1080/17476348.2017.1305895
3. Soriano JB, Polverino F, Cosio BG. What is early COPD and why is it important? *Eur Respir J*. 2018 Dec 6;52(6):1801448. PMID: 30309976. doi: 10.1183/13993003.01448-2018
4. Zhu B, Wang Y, Ming J, Chen W, Zhang L. Disease burden of COPD in China: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Apr 27;13:1353-1364. PMID: 29731623. PMCID: PMC5927339. doi: 10.2147/COPD.S161555
5. Wouters EFM, Wouters BBREF, Augustin IML, Houben-Wilke S, Vanfleteren LEGW, Franssen FME. Personalised pulmonary rehabilitation in COPD. *Eur Respir Rev*. 2018 Mar 28;27(147):170125. PMID: 29592864. doi: 10.1183/16000617.0125-2017
6. Guerreiro I, Soccal PM. Les phénotypes de la BPCO [COPD and phenotypes]. *Rev Med Suisse*. 2019 Nov 13;15(671):2082-2086. [French]. PMID: 31742938
7. Lareau SC, Fahy B, Meek P, Wang A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jan 1;199(1):P1-P2. PMID: 30592446. doi: 10.1164/rccm.1991P1
8. Mouronte-Roibás C, Leiro-Fernández V, Fernández-Villar A, Botana-Rial M, Ramos-Hernández C, Ruano-Ravina A. COPD, emphysema and the onset of lung cancer. A systematic review. *Cancer Lett*. 2016 Nov 28;382(2):240-244. PMID: 27666776. doi: 10.1016/j.canlet.2016.09.002.
9. O'Donnell DE, Milne KM, James MD, de Torres JP, Neder JA. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications. *Adv Ther*. 2020 Jan;37(1):41-60. PMID: 31673990. PMCID: PMC6979461. doi: 10.1007/s12325-019-01128-9
10. Rogliani P, Ora J, Puxeddu E, Cazzola M. Airflow obstruction: is it asthma or is it COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Nov 30;11:3007-3013. PMID: 27942210. PMCID: PMC5137932. doi: 10.2147/COPD.S54927
11. Raskin J, Marks T, Miller A. Phenotypes and Characterization of COPD: a pulmonary rehabilitation perspective. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018 Jan;38(1):43-48. PMID: 28727671. doi: 10.1097/HCR.0000000000000271
12. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev*. 2018 Oct 3;27(149):180057. PMID: 30282634. doi: 10.1183/16000617.0057-2018
13. Cassady SJ, Reed RM. Pulmonary Hypertension in COPD: A Case Study and Review of the Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 2;55(8):432. PMID: 31382489. PMCID: PMC6723523. doi: 10.3390/medicina55080432
14. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018 Jan-Dec;12:1753465817750524. PMID: 29355081. PMCID: PMC5937157. doi: 10.1177/1753465817750524
15. Terry PD, Dhand R. Inhalation Therapy for Stable COPD: 20 Years of GOLD Reports. *Adv Ther*. 2020 May;37(5):1812-1828. doi: 10.1007/s12325-020-01289-y. Erratum in: *Adv Ther*. 2021 Sep;38(9):4986-4988. PMID: 32246264. PMCID: PMC7467472
16. Barnes PJ. COPD 2020: new directions needed. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020 Nov 1;319(5):L884-L886. PMID: 33050739. doi: 10.1152/ajplung.00473.2020

УДК 616-08-059+616.12-008.331.1: 616.24-008.43

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И РЕСПИРАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ: ВЗГЛЯД СКВОЗЬ ПРИЗМУ АПОПТОЗА И ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОГО БАЛАНСА**

**Крайдашенко О. В., Тяглая О. С.**

**Резюме.** Целью исследования была оценка качества жизни и респираторных нарушений у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и гипертонической болезнью в контексте исследования маркеров апоптоза и тиол-дисульфидного баланса.

**Материал и методы.** Результаты исследования базируются на данных комплексного обследования и динамического наблюдения за 121 больным обоих полов в возрасте от 30 до 67 лет, которые были обследованы в период 2016-2018 гг. и находились на стационарном лечении в КНП «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС.

**Результаты.** У больных с хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с гипертонической болезнью установлена достоверная элевация проапоптотического маркера каспазы-7 по сравнению с группой больных с изолированной гипертонической болезнью и группой больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (в 3,73 и 2,16 раза, соответственно;  $p < 0,05$ ). Самый высокий уровень каспазы-9 отмечался в группе больных с коморбидностью хронического обструктивного заболевания легких и гипертонической болезнью, и превышал аналогичный показатель у пациентов с гипертонической болезнью на 60% и с хроническим обструктивным заболеванием легких на 85,83% ( $p < 0,05$ ).

Коморбидность течения хронического обструктивного заболевания легких и гипертонической болезни сопровождается нарушением тиол-дисульфидного баланса и антиоксидантных свойств организма. Это подтверждается более низкой активностью антиоксидантных глутатион-зависимых ферментов по сравнению с больными с монопатологией ( $2,57 \pm 0,32$ ,  $0,87 \pm 0,13$  и  $4,25 \pm 0,63$  мкмоль/(мин\*г белка) соответственно;  $p < 0,05$ ), при снижении соотношения восстановленных/окисленных форм глутатиона ( $3,81 \pm 0,34$  у.е.;  $p < 0,05$ ). При этом у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких с гипертонической болезнью отмечено снижение потенциала тиол-дисульфидной системы в 2 раза при сравнении с больными с гипертонической болезнью, и в 1,7 раза – при сопоставлении с группой с хроническим обструктивным заболеванием легких ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Согласно результатам однофакторного дисперсионного анализа, на ключевую характеристику качества жизни (по шкале SGRQ) наиболее существенно влияют следующие факторы: индекс пачко-лет ( $F=21,80$ ;  $p < 0,01$ ), продолжительность хронического обструктивного заболевания легких ( $F=19,35$ ;  $p < 0,01$ ), ОФВ1 ( $F=21,80$ ;  $p < 0,01$ ), пожилой возраст ( $F=9,49$ ;  $p < 0,01$ ), а также активация апоптотических механизмов ( $F=11,90$ ;  $p < 0,01$ ), интенсификация свободно-радикальных реакций ( $F=8,60$ ;  $p < 0,01$ ), нарушение тиол-дисульфидного баланса ( $F=10,69$ ;  $p < 0,01$ ), уровень экспрессии белка ST2 ( $F=14,42$ ;  $p < 0,01$ ).

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, гипертоническая болезнь, апоптоз, тиол-дисульфидный баланс, качество жизни.

UDC 616-08-059+616.12-008.331.1: 616.24-008.43

**Quality of Life and Respiratory Disorders in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Diseases and Essential Hypertension: Look through the Prism of Apoptosis and Thiol-Disulfide Balance**  
**Kraidashenko O. V., Tiagla O. S.**

**Abstract.** *The purpose of the study was an assessment of the quality of life and respiratory disappearances in patients with chronic obstructive pulmonary disease and essential hypertension in the context of the study of apoptosis markers and a thiol-disulfide balance.*

**Materials and methods.** The results of the study are based on the data of a comprehensive examination and dynamic observation of 121 patients of both sexes aged 30 to 67 years, who were examined in the period 2016-2018 and received inpatient treatment at the municipal non-profit enterprise «Zaporizhzhya Regional Clinical Hospital» of Zaporizhzhya regional council.

The patients were divided into 3 groups, comparable in age and sex: the main group included 40 patients with chronic obstructive pulmonary disease stage II-III (moderate) in combination with essential hypertension stage II of different cardiovascular risk (mean age  $50.81 \pm 0.99$  years); the 1<sup>st</sup> comparison group included 48 patients with chronic obstructive pulmonary disease stage II-III (mean age  $50.7 \pm 1.53$  years); the second comparison group consisted of 33 patients with essential hypertension stage II with different cardiovascular risk (mean age  $51.68 \pm 1.22$  years). To determine the reference values of the studied indicators, 20 healthy individuals were examined as a control group.

**Results and discussion.** In patients with chronic obstructive pulmonary disease, in combination with essential hypertension, a reliable element of the pro-apoptotic marker of Caspase-7 was established compared with the group of patients with an isolated essential hypertension and a group of patients with chronic obstructive pulmonary disease (by 3.73 and 2.16 times, respectively;  $p < 0.05$ ). The highest level of Caspase-9 was noted in the group of patients with the comorbidity of the chronic obstructive pulmonary disease and essential hypertension, and exceeded the same indicator in patients with essential hypertension by 60% and chronic obstructive pulmonary disease by 85.83% ( $p < 0.05$ ).

The comorbidity of the flow of chronic obstructive pulmonary disease and essential hypertension is accompanied by a violation of thiol-disulfide balance and the antioxidant properties of the body. This is confirmed by the lower activity of antioxidant glutathione-dependent enzymes (glutathione transferase, glutathione reductase and glutathione peroxidase) compared with patients with monopathology ( $2.57 \pm 0.32$ ,  $0.87 \pm 0.13$  and  $4.25 \pm 0.63$   $\mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{g protein})$ , respectively;  $p < 0.05$ ), with a decrease in the ratio of reduced/oxidized glutathione forms ( $3.81 \pm 0.34$  conventional units;  $p < 0.05$ ). At the same time, in patients with chronic obstructive pulmonary disease and essential hypertension, a decrease in the potential of a thiol-disulfide system was noted by 2 times when compared with essential hypertension patients and 1.7 times – when compared with the chronic obstructive pulmonary disease group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** According to the results of single-factor dispersion analysis, the key characteristic of the quality of life (on the St. George's Respiratory Questionnaire scale) the following factors are most significantly

influenced: the index of patch-years ( $F = 21.80$ ;  $p < 0.01$ ), the duration of the chronic obstructive pulmonary disease ( $f = 19.35$ ;  $p < 0.01$ ), forced expiratory volume 1 ( $F = 21.80$ ;  $p < 0.01$ ), elderly age ( $F = 9.49$ ;  $p < 0.01$ ), as well as activation of apoptotic mechanisms ( $F = 11.90$ ;  $p < 0.01$ ), the intensification of free-radical reactions ( $F = 8.60$ ;  $p < 0.01$ ), a violation of a thiol-disulfide balance ( $F = 10.69$ ;  $p < 0.01$ ), the expression level of the ST2 protein ( $F = 14.42$ ;  $p < 0.01$ ).

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, essential hypertension, apoptosis, thiol-disulfide balance, quality of life.

**ORCID and contributionship:**

Oleksandr V. Kraidashenko : 0000-0002-8911-3292 <sup>A,E,F</sup>

Oksana S. Tiahla : 0000-0002-2807-6846 <sup>B,C,D</sup>

---

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,  
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,  
E – Critical review, F – Final approval of the article

**CORRESPONDING AUTHOR**

**Oksana S. Tiahla**

Zaporizhzhia State Medical University,

Department of Internal Diseases № 3

266 Mayakovsky Ave., Zaporozhye 69000, Ukraine

tel: +380501893468, e-mail: oksana.tiagla@gmail.com

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 13.10.2021 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*