***Левицький Г.О., Шейко В.Д.*** ***91***
КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРІАНТІВ ПЕРЕБІГУ ОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

***Литовченко С.О.*** ***97***
ОЦІНКА ВПЛИВУ ФІЗИЧНОЇ АКТИВНОСТІ НА ОРТОПЕДИЧНЕ ТА ОРТОДОНТИЧНЕ ЗДОРОВ'Я У ДІТЕЙ

***Оганезян А.Г.*** ***102***
РОЛЬ ВІЗУАЛІЗАЦІЙНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ В ДИФЕРЕЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ЛОКАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

***Соловйова Г.О., Цвіренко С.М., Фастовець М.М., Жук Л.А., Рудь К.О.*** ***106***
ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В ОЦІНЦІ АДАПТАЦІЙНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ПЕРИНАТАЛЬНИМ УРАЖЕННЯМ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

***Соловйова Н.М., Сюсюка В.Г.*** ***111***
АКУШЕРСЬКІ НАСЛІДКИ РОЗРОДЖЕННЯ ЖІНОК З РЕПРОДУКТИВНОЮ ВТРАТОЮ В АНАМНЕЗІ

***Танасієнко П.В. [1], Гур'єв С.О. [2], Василов В.В. [3]*** ***115***
МЕТОДИКА КОНВЕРСІЙНОГО ОСТЕОСИНТЕЗУ ПРИ БОЙОВІЙ ТРАВМІ КІНЦІВОК

***Тягла О.С., Крайдашенко О.В., Кулинич Р.Л., Якименко В.В., Панасенко М.О.*** ***120***
ПОКАЗНИКИ АКТИВНОСТІ АПОПТОТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ II СТАДІЇ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ II-III СТАДІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КЛІНІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ КОМОРБІДНОСТІ

***Щукін С.П.[1,2], Гончаров В.Л.[2]*** ***128***
ЗАСТОСУВАННЯ НОВІТНІХ ТЕХНОЛОГІЙ В ЛІКУВАННІ ПОЧАТКОВИХ СТАДІЙ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕН

## СТОМАТОЛОГІЯ

***Аветіков Г.Д , Локес К.П.*** ***133***
ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАГОЄННЯ ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОЇ РАНИ ПІСЛЯ ВИДАЛЕННЯ МЕЗІАЛЬНО НАХИЛЕНИХ РЕТЕНОВАНИХ НИЖНІХ ТРЕТІХ МОЛЯРІВ

***Дворник А.В., Ткаченко І.М., Водоріз Я.Ю.*** ***138***
ВПЛИВ РІЗНИХ ВИБІЛЮЮЧИХ АГЕНТІВ НА МІКРОЕЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ

***Дубас М.А., Риберт Ю.О.*** ***143***
ПОШИРЕНІСТЬ І СТРУКТУРА ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РОЗЛАДАМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ОКЛЮЗІЇ

***Задорожна С.М.*** ***146***
ХРОНІЧНИЙ РЕЦИДИВУЮЧИЙ ГЕРПЕТИЧНИЙ СТОМАТИТ: СТРАТЕГІЇ КОМПЛЕКСНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТА

***Ільницька О.М.*** ***151***
ПОШИРЕНІСТЬ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА У ПРАЦІВНИКІВ ПРОМИСЛОВИХ ВИРОБНИЦТВ ІЗ ШКІДЛИВИМИ ЧИННИКАМИ

***Кіптілий А.В., Аветіков Д.С.*** ***155***
ЦИТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕСУ ЗАГОЄННЯ РАН У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ НА РІЗНИХ ТЕРМІНАХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПРИ ОДОНТОГЕННИХ ФЛЕГМОНАХ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

***Коваль Ю.П., Дворник В.М., Перепелова Т.В., Кіндій В.Д., Петренко Р.В., Лугова Л.О.*** ***161***
АНАЛІЗ ВПЛИВУ БІОМЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЖУВАЛЬНИХ, СКРОНЕВИХ, ЛАТЕРАЛЬНИХ І МЕДІАЛЬНИХ КРИЛОПОДІБНИХ М'ЯЗІВ НА ВИНИКНЕННЯ І ПОДАЛЬШИЙ РОЗВИТОК ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПІДВИЩЕНОГО СТИРАННЯ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ

***Малко Н.В.[1], Бандрівський Ю.Л.[2]*** ***168***
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ У ПІДЛІТКІВ З ХРОНІЧНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ НА ЕКОЛОГІЧНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЯХ

***Нєженцев Є. Ю., Чертов С. О.*** ***173***
ЗМІНИ ОПТИЧНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ДЕНТАЛЬНІЙ ІМПЛАНТАЦІЇ

***Рамусь А.М., Король Д.М., Рамусь М.О., Тончева К.Д., Малюченко М.М.*** ***180***
ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ АНКЕТУВАННЯ ЩОДО ЯКОСТІ ПРОТЕЗУВАННЯ НЕЗНІМНИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ

***Хатту В.В., Аветіков Д.С., Буханченко О.П., Бойко І.В., Яценко П.І.*** ***185***
МІНЕРАЛЬНИЙ КОМПОНЕНТ РОТОВОЇ РІДИНИ ЯК ПОКАЗНИК РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ ВИДАЛЕННЯ ЗУБА

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА, ФАРМАЦІЯ ТА БІОЛОГІЯ

***Акімов О.Є., Микитенко А.О., Міщенко А.В., Костенко В.О.*** ***189***
ВПЛИВ ПІКОЛІНАТУ ХРОМУ НА РОЗВИТОК ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ДВОГОЛОВОМУ М'ЯЗІ СТЕГНА ЩУРІВ ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

***Ворошилова Т.А., Шепітько В.І., Стецук Є.В.*** ***194***
АКТИВНІСТЬ КАСПАЗА-3 В ТКАНИНАХ ІНТЕРСТИЦІЮ МІОКАРДА ШЛУНОЧКІВ ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ БЛОКУВАННІ РЕЛІЗІНГ-ГОРМОНУ У ЩУРІВ САМЦІВ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ КВЕРЦЕТИНУ.

***Kushnir O.Yu., Yaremii I.M., Kushnir O.O., Yaremii K.M.*** ***201***
EFFECT OF MELATONIN ON PLASMA PYRUVATE LEVELS IN ALLOXAN-INDUCED DIABETIC RATS UNDER DIFFERENT PHOTOPERIODS

DOI 10.31718/2077–1096.24.4.120
УДК 616-008:547.367]+616-091.8]-06:616.12-008.331

***Тягла О.С., Крайдашенко О.В., Кулинич Р.Л., Якименко В.В., Панасенко М.О.***

# ПОКАЗНИКИ АКТИВНОСТІ АПОПТОТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ІІ СТАДІЇ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІІ-ІІІ СТАДІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КЛІНІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ КОМОРБІДНОСТІ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

*Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень – хронічне, повільно прогресуюче захворювання, перебіг якого характеризується періодично виникаючими загостреннями. Загострення – основна причина звернення хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за медичною допомогою, госпіталізацій, летальних випадків. Часті загострення асоціюються з більш низькою якістю життя і гіршим прогнозом захворювання. Кожне загострення збільшує прогресування хронічного обструктивного захворювання легень, тим самим прискорюючи й обтяжуючи розвиток дихальної недостатності. Важкі загострення становлять загрозу для життя пацієнта і є причиною летальних результатів [1]. Гіпертонічна хвороба, що може виникнути на фоні хронічного обструктивного захворювання легень, залежить від ступеня тяжкості перебігу даної легеневої патології, прохідності бронхіального дерева та зазвичай називається пульмоногенною, зустрічаючись у 18-30% випадків. Проте можливий розвиток хронічного обструктивного захворювання легень і на фоні раніше існуючої гіпертонічної хвороби або симптоматичної артеріальної гіпертензії. Кожна з цих нозологій значно змінює перебіг та наслідки цих захворювань. Мета дослідження - удосконалення діагностики, прогнозування перебігу та лікування хронічного обструктивного захворювання легень ІІ-ІІІ стадії у поєднанні з гіпертонічною хворобою ІІ стадії на підставі вивчення клініко-патогенетичної ролі маркерів апоптозу. Матеріали та методи дослідження. 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. Хворі були розподілені на 3 групи, зіставні за віком і статтю: основна група включала 40 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень ІІ-ІІІ стадії (середньотяжкий перебіг) в поєднанні з гіпертонічною хворобою ІІ стадії різного кардіоваскулярного ризику (середній вік 50,81±0,99 року); 1-а група порівняння включала 48 пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень ІІ-ІІІ стадії (середній вік 50,7±1,53 року); 2-а група порівняння складалася з 33 хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії різного кардіоваскулярного ризику (середній вік 51,68±1,22 року). Для визначення референтних значень показників, що вивчаються, обстежено 20 практично здорових осіб в якості контрольної групи. Результати: аналіз динаміки досліджуваних цистеїнових протеаз свідчить про статистично значущу елевацію даних маркерів апоптозу в умовах поєднаного коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби, при збільшенні віку хворого, збільшенні тривалості та тяжкості перебігу як гіпертонічної хвороби, так і хронічного обструктивного захворювання легень. Взаємозв'язок між величиною рівня 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, R2=0,53, нормований R2=0,51; F=39,56 при p<0,001. Висновки. Процеси апоптозу відіграють важливу роль у формуванні загострень в умовах поєднаного коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби.*

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, тіол-дисульфідна система, апоптоз, каспази.

*Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом ініціативних науково-дослідних робіт «Клініко-біохімічні та морфологічні аспекти діагностики та можливості фармако-терапевтичної корекції кардіоваскулярної патології у осіб різних вікових груп», № держ. реєстрації 0114U001393.*

## Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – хронічне, повільно прогресуюче захворювання, перебіг якого характеризується періодично виникаючими загостреннями. Загострення – основна причина звернення хворих на ХОЗЛ за медичною допомогою, госпіталізацій, летальних випадків. Часті загострення асоціюються з більш низькою якістю життя і гіршим прогнозом захворювання. Кожне загострення збільшує прогресування ХОЗЛ, тим самим прискорюючи й обтяжуючи розвиток дихальної недостатності. Важкі загострення становлять загрозу для життя пацієнта і є причиною летальних результатів [1].

Гіпертонічна хвороба (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 артеріальної гіпертензії. Кожна з цих нозологій значно змінює перебіг та наслідки цих захворювань. 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 [2].

Нині встановлено, що до головних патогенетичних механізмів формування серцевої недостатності у разі поєднання ХОЗЛ 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 і системної гіпертензії, метаболічного й гемодинамічного ремоделювання та дисфункції серця [3].

Останніми десятиліттями увагу вчених у всьому світі привертає дослідження ролі загибелі клітин організму в розвитку серцево-судинних і легеневих захворювань. Уже накопичено чимало експериментальних доказів посилення апоптозу в міокарді при ішемії, гострому і хронічному перевантаженнях, міокардитах [4]. Апоптогенними стимулами при гіпертензії можуть виступати активні форми кисню, ангіотензин II, розтягнення кардіоміоцитів та інші фактори. Можливо також, що істотний вплив на загибель серцевих міоцитів має гіпертрофія міокарда, що розвивається при ГХ. Разом з тим, незважаючи на дослідження, що проводяться в цій галузі, багато аспектів, що стосуються ініціації та реалізації апоптотичної програми в серцево-судинній і легеневій системах залишаються не до кінця вивченими [5].

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 із системним запаленням, яке може призвести до супутніх захворювань [6].

Отже, уточнення провідних патогенетичних ланок апоптотичних процесів, що відіграють ключову роль у 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.

**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.

**Матеріали 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. 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, 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±0,99 року); 1-а група порівняння включала 48 пацієнтів із ХОЗЛ II-III стадії (середній вік 50,7±1,53 року); 2-а група порівняння складалася з 33 хворих на ГХ II стадії різного кардіоваскулярного ризику (середній вік 51,68±1,22 року). 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.

Вираженість клінічних симптомів оцінювали за допомогою тесту CAT. Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки 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 Американського торакального та Європейського респіраторного товариства (ATS/ERS) на апараті «СПІРОКОМ» із використанням програмного забезпечення, відповідно до рекомендацій, в положенні пацієнта сидячи. Пікфлуометрія проводилася з метою моніторування добової мінливості бронхіальної обструкції в ранкові та вечірні години з обчисленням добових коливань пікфлуометром.

Вміст 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 згідно з доданою до набору інструкцією.

При статистичній обробці даних використовували ліцензійну програму «STATISTICA® for Windows 6.1» (StatSoft Inc., США, серійний номер RGXR412D674002FWC7). Аналіз нормаль-

ності розподілу оцінювали за критерієм Шапіро-Уїлка.

### Результати досліджень

Проаналізовано показники активності процесів апоптозу в обстежених осіб в залежності від віку (табл. 1).

В цілому простежується тенденція до збільшення значень активності експресії каспаз зі збільшенням віку пацієнтів. Так, при наявності ГХ у хворих до 50 років рівень каспази-7 був менше на 50,00%, а каспази-9 – на 43,97% порівняно зі 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 у 3,5 рази вище значення каспази-9 порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ до 50 років.

*Таблиця 1*

*Показники активності процесів апоптозу в обстежених осіб в залежності від віку хворих, M±m (95% довірчий інтервал)*

| Показник, од. виміру | Категорії пацієнтів | | | Δ% 3 vs 2 |
|---|---|---|---|---|
| | Молодше 50 років | Старше 50 років | В цілому в групі пацієнтів | |
| 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 з 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% |

*Примітки: * – p<0,05 при порівнянні з групою пацієнтів молодше 50 років; ** – p<0,01 при порівнянні з 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 з пацієнтами до 50 років.

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 з 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 ($p<0,05$) і на 66,47% ($p<0,05$) вище значення каспази-9 порівняно з пацієнтами старше 50 років із мононозологією ГХ.

При порівнянні пацієнтів молодшої вікової категорії із коморбідністю та пацієнтів групи ХОЗЛ отримані нижчезазначені результати. Пацієнти до 50 років із коморбідною патологією ХОЗЛ+ГХ мали на 81,82% вище значення каспази-7 ($p<0,05$) і на 118,97% ($p<0,05$) вище значення каспази-9 порівняно з 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 ($p<0,05$) і на 36,95% вище значення каспази-9 порівняно з пацієнтами старше 50 років із мононозологією ХОЗЛ.

Показники активності процесів апоптозу в обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ наведені у табл. 2.

*Таблиця 2*

*Показники активності процесів апоптозу в обстежених осіб в залежності від стадії ХОЗЛ, M±m (95% довірчий інтервал)*

| Показник, од. виміру | Категорії пацієнтів | | | Δ% 2 vs 1 |
|---|---|---|---|---|
| | II стадія | III стадія | В цілому в 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% |

*Примітки: * – p<0,05 при порівнянні з групою пацієнтів із II стадією ХОЗЛ; ** – p<0,01 при порівнянні з групою пацієнтів із II стадією ХОЗЛ.*

Пацієнти з II стадією ХОЗЛ мали значно нижчі рівні маркерів активності апоптотичних процесів порівняно з пацієнтами з III стадією ХОЗЛ, а при коморбідності ця різниця зростала ще більше. Так, хворі з 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 з пацієнтами з III стадією ХОЗЛ.

Хворі з 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 з пацієнтами з III стадією ХОЗЛ+ГХ.

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 і на 100,00% ($p<0,05$) вище значення каспази-9 порівняно з пацієнтами з 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 ($p<0,05$) і на 117,61% вище значення каспази-9 ($p<0,05$) порівняно з пацієнтами з 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 ($p<0,05$) і на 332,61% нижчі рівні каспази-9 ($p<0,05$) порівняно з пацієнтами з тривалістю ХОЗЛ більше 5 років.

Показники активності процесів апоптозу в обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ наведені у табл. 3.

*Таблиця 3*

*Показники активності процесів апоптозу в обстежених осіб в залежності від тривалості ХОЗЛ, M±m (95% довірчий інтервал)*

| Показник, од. виміру | Категорії пацієнтів | | | Δ% 2 vs 1 |
|---|---|---|---|---|
| | До 5 років | Більше 5 років | В цілому в 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 з 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% |

*Примітки: * – p<0,05 при порівнянні з групою пацієнтів з тривалістю ХОЗЛ до 5 років; ** – p<0,01 при порівнянні з 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 ($p<0,05$) і на 104,96% нижчі рівні каспази-9 ($p<0,05$) порівняно з пацієнтами з тривалістю ХОЗЛ більше 5 років при наявності коморбідності ХОЗЛ+ГХ.

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 з коморбідною патологією ХОЗЛ+ГХ та тривалістю ХОЗЛ до 5 років мали на 137,50% вищі значення каспази-7 і на 206,52% ($p<0,05$) вищі значення каспази-9 порівняно з пацієнтами з 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 ($p<0,05$) і на 45,23% вище значення каспази-9 порівняно з пацієнтами з мононозологією ХОЗЛ та тривалістю більше 5 років.

Показники активності процесів апоптозу в обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ наведені у табл. 4.

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

Пацієнти з тривалістю ГХ більше 5 років при наявності коморбідності ХОЗЛ+ГХ мали статистично достовірно на 180,95% нижчі рівні каспази-7 ($p<0,05$) і на 82,28% нижчі рівні каспази-9 ($p<0,05$) порівняно з пацієнтами з тривалістю ГХ більше 5 років при наявності коморбідності ХОЗЛ+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 з коморбідною патологією ХОЗЛ+ГХ та тривалістю ГХ до 5 років мали на 320,00% вищі значення каспази-7 і на 83,72% ($p<0,05$) вищі значення каспази-9 порівняно з пацієнтами з мононозологією ГХ та тривалістю перебігу ГХ до 5 років.

*Таблиця 4*

*Показники активності процесів апоптозу в обстежених осіб в залежності від тривалості ГХ, M±m (95% довірчий інтервал)*

| Показник, од. виміру | Категорії пацієнтів | | | Δ% 2 vs 1 |
|---|---|---|---|---|
| | До 5 років | Більше 5 років | В цілому в 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 з 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% |

*Примітки: * – p<0,05 при порівнянні з групою пацієнтів із тривалістю ГХ до 5 років; ** – p<0,01 при порівнянні з групою пацієнтів із тривалістю 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) і на 36,49% вищі значення каспази-9 порівняно з пацієнтами з мононозологією ГХ тривалістю більше 5 років.

Взаємозв'язок між величиною рівня каспази-7 крові, за даними регресійного аналізу, та бальним показником визначення майбутніх ризиків загострення за шкалою CAT 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 CAT 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 CAT та 1/6 параметра виразності клінічних проявів ХОЗЛ (згідно з MRC), що вказує на важливу роль патологічної активації апоптозу у формуванні загострень у цієї групи пацієнтів.

### Обговорення отриманих результатів

Сучасні дослідження свідчать, що збільшення числа апоптотичних клітин, виявлених у легенях пацієнтів з ХОЗЛ, може бути пов'язано з істотно погіршеною функцію 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, і цей дефект більш виражений у пацієнтів з ХОЗЛ, які в даний час палять. 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 [7]. 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. Одним з найбільш вивчених сигналів для запуску апоптозу є так званий сигнал «eat-me», що експресується на клітині за допомогою фосфатидилсерину, котрий в живих клітинах локалізується на внутрішній поверхні плазматичної мембрани і експортується назовні при індукції апоптозу. Ні TAM-, ні TIM-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, 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 [8] та могли б грати помітнішу роль у цьому процесі.

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 С, що призводить до запуску каспазного каскаду [9]. Під дією цитотоксичних дериватів NO відбувається експресія та вихід в цитозоль проапоптотичних білків, відкриття мітохондріальних пор за рахунок окислення або нітрозування тіольних груп цистеїн-залежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій (АТФ / АДФ-антипортер), яка після цього стає проникним неспецифічним каналом-порою. Ці

процеси порушують головну функцію мітохондрій – утворення АТФ, і замість цього вони стають об'єктом непродуктивного спалювання субстратів окислення. Порушення кисневого режиму, трансмітерний аутокоїдоз, порушення акумуляції Са2+ мітохондріями, пошкодження мембрани мітохондрій АФК і NO активують відкриття пор і вивільнення апоптогенних білків з мітохондрій. Пероксинітрит нітрозує білки за залишками тирозину і визначає функціональні наслідки, пригнічуючи фосфорилювання тирозину, порушує передачу сигналу в клітині. Пероксинітрит нітрозує 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 нітрозування і в сигнальних процесах, крім того, це викликає нітрозування гуаніну і розрив ланцюгів ДНК [10].

Проапоптотичний ефект оксиду азоту визначається й індукованим підвищенням експресії апоптогенних білків Bax. 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 (мNOS). Вона схожа з макрофагальною iNOS, але експресується конститутивно. Ще не встановлено, можна вважати мNOS окремим ферментом, чи це iNOS, що містить посттрансляційні модифікації. Припускається її участь в регуляції апоптозу за рахунок впливу на тіол-дисульфідну рівновагу білків мітохондріальної пори в реакції нітрозування або окислення [11].

Значний інтерес на сучасному етапі представляє думка про суттєвий вплив метаболізму глутатіону на стан апоптозу та наступні зміни у вегетативному забезпеченні серця зі зміною симпато-вагального балансу. На сьогодні, якщо підсумувати літературні дані та результати проведених досліджень, можна зазначити, що оцінка системи глутатіону в деякій мірі вивчена у хворих на АГ; щодо хворих на ХОЗЛ, то існують лише поодинокі дослідження, а при коморбідному перебігу майже відсутні [12]. Інтенсивність окислювально-відновних процесів відображає тіол-дисульфідний обмін, досягає 0,5% SH сполук за хвилину від загального пулу клітинних тіолів, що грає важливу роль в життєздатності клітини. SH-групи залишків цистеїну вельми значущі для функціонування ферментів і процесів, що лежать в основі відповідей на чинники довкілля і внутрішньоклітинної передачі інформації – клітинного сигналінгу. Ключовим механізмом основної ролі тіол-опосередкованого окислювально-відновного контролю у клітинному метаболізмі є здатність тіольних груп зворотньо змінювати свій редокс-статус з подальшою зміною конформаційних, каталітичних або регуляторних функцій білка [13].

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 [14]. Проте питання, лежить активація апоптозу в основі виникнення захворювання чи, скоріше, сприяє його прогресуванню й ураженню 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 на ГХ [15]. Існують дані про те, що у хворих з генетично обумовленою гіпертензією відбувається посилення апоптозу з віком, причому воно передує значним змінам АТ.

Слід 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. Досі не встановлено, що є визначальним фактором прогресування ендотеліальної дисфункції та обумовленим нею ускладненням [16]. 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 [17].

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 [18]. Крім того, імовірно, апоптоз клітин при ХОЗЛ здійснюється також за допомогою інших рецепторів апоптозу (TNF) і рецепторнезалежним шляхом. Проте нині у літературних джерелах практично відсутні дані про роль ініціаторної каспази 9 та ефекторної каспази 3 в апоптозі нейтрофілів у пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ і 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). В 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. Ферментативна активність каспаз призводить до реорганізації цитоскелету і перетворення клітини в апоптотичні тільця [19].

**Висновки**

Аналіз динаміки досліджуваних цистеїнових

протеаз свідчить про статистично значущу елевацію даних маркерів апоптозу в умовах поєднаного коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ, при збільшенні віку хворого, збільшенні тривалості та тяжкості перебігу як ГХ, так і ХОЗЛ.

Взаємозв'язок між величиною рівня 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.

### Перспективи подальших досліджень

Підсумовуючи все вищесказане, можна зробити висновок про недостатнє висвітлення у світовій літературі такого ланцюга патогенезу ХОЗЛ в асоціації із ГХ, як про- і антиапоптичні 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, безперечно, створює передумови для розробки нових методів фармакокорекції даної коморбідної патології.

### Особистий внесок авторів

Тягла О.С. - а) концепція та дизайн; г) збір та узагальнення даних; д) аналіз та інтерпретація результатів; е) написання рукопису; ж) редагування рукопису; з) остаточне затвердження рукопису.

Крайдашенко О.В. – а) концепція та дизайн; г) збір та узагальнення даних; д) аналіз та інтерпретація результатів; е) написання рукопису; з) остаточне затвердження рукопису.

Кулинич Р.Л. – а) концепція та дизайн; в) надання матеріалів для дослідження; г) збір та узагальнення даних; е) написання рукопису; з) остаточне затвердження рукопису.

Якименко В.В. – а) концепція та дизайн; в) надання матеріалів для дослідження; г) збір та узагальнення даних; з) остаточне затвердження рукопису.

Панасенко М.О. – в) надання матеріалів для дослідження; д) аналіз та інтерпретація результатів; е) написання рукопису; з) остаточне затвердження рукопису.

Конфлікт інтересів. Відсутній.

### References


1. Takimoto-Sato M, Suzuki M, Kimura H, Ge H, Matsumoto M, Makita H, et al. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM)/CD5L is involved in the pathogenesis of COPD. Respir Res. 2023 Aug 17;24(1):201. doi: 10.1186/s12931-023-02508-0
2. Song Q, Chen P, Liu XM. The role of cigarette smoke-induced pulmonary vascular endothelial cell apoptosis in COPD. Respir Res. 2021 Feb 5;22(1):39. doi: 10.1186/s12931-021-01630-1
3. Van Eeckhoutte HP, Donovan C, Kim RY, Conlon TM, Ansari M, Khan H, et al. RIPK1 kinase-dependent inflammation and cell death contribute to the pathogenesis of COPD. Eur Respir J. 2023 Apr 1;61(4):2201506. doi: 10.1183/13993003.01506-2022
4. Yan Z, Chen B, Yang Y, Yi X, Wei M, Ecklu-Mensah G, et al. Multi-omics analyses of airway host-microbe interactions in chronic obstructive pulmonary disease identify potential therapeutic interventions. Nat Microbiol. 2022 Sep;7(9):1361-1375. doi: 10.1038/s41564-022-01196-8
5. Guo X, Lin Y, Lin Y, Zhong Y, Yu H, Huang Y, et al. PM2.5 induces pulmonary microvascular injury in COPD via METTL16-mediated m6A modification. Environ Pollut. 2022 Jun 15;303:119115.doi: 10.1016/j.envpol.2022.119115
6. Lam TYW, Nguyen N, Peh HY, Shanmugasundaram M, Chandna R, Tee JH, et al. ISM1 protects lung homeostasis via cell-surface GRP78-mediated alveolar macrophage apoptosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Jan 25;119(4):e2019161119. doi: 10.1073/pnas.2019161119
7. Feng Y, Li M, Yangzhong X, Zhang X, Zu A, Hou Y, et al. Pyroptosis in inflammation-related respiratory disease. J Physiol Biochem. 2022 Nov;78(4):721-737. doi: 10.1007/s13105-022-00909-1
8. Yao RQ, Ren C, Xia ZF, Yao YM. Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles. Autophagy. 2021 Feb;17(2):385-401. doi: 10.1080/15548627.2020.1725377
9. Dang X, He B, Ning Q, Liu Y, Guo J, Niu G, et al. Alantolactone suppresses inflammation, apoptosis and oxidative stress in cigarette smoke-induced human bronchial epithelial cells through activation of Nrf2/HO-1 and inhibition of the NF-κB pathways. Respir Res. 2020 Apr 22;21(1):95. doi: 10.1186/s12931-020-01358-4
10. Larson-Casey JL, He C, Carter AB. Mitochondrial quality control in pulmonary fibrosis. Redox Biol. 2020 Jun;33:101426. doi: 10.1016/j.redox.2020.101426
11. Harrington JS, Ryter SW, Plataki M, Price DR, Choi AMK. Mitochondria in health, disease, and aging. Physiol Rev. 2023 Oct 1;103(4):2349-2422. doi: 10.1152/physrev.00058.2021
12. Chen S, Jiang J, Li T, Huang L. PANoptosis: Mechanism and Role in Pulmonary Diseases. Int J Mol Sci. 2023 Oct 19;24(20):15343. doi: 10.3390/ijms242015343.
13. Liang W, Yang Y, Gong S, Wei M, Ma Y, Feng R, et al. Airway dysbiosis accelerates lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Cell Host Microbe. 2023 Jun 14;31(6):1054-1070.e9. doi: 10.1016/j.chom.2023.04.018
14. Ji Y, Li M, Chang M, Liu R, Qiu J, Wang K, et al. Inflammation: Roles in Skeletal Muscle Atrophy. Antioxidants (Basel). 2022 Aug 29;11(9):1686. doi: 10.3390/antiox11091686
15. Lin L, Song Q, Cheng W, Liu C, Zhou A, Zhou Z, et al. MiR-216a reduces apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells in COPD by targeting DNMT1. Tob Induc Dis. 2023 Oct 10;21:130. doi: 10.18332/tid/171357
16. Lu Z, Van Eeckhoutte HP, Liu G, Nair PM, Jones B, Gillis CM, et al. Necroptosis Signaling Promotes Inflammation, Airway Remodeling, and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Sep 15;204(6):667-681. doi: 10.1164/rccm.202009-3442OC
17. Hattori N, Nakagawa T, Yoneda M, Hayashida H, Nakagawa K, Yamamoto K, et al. Compounds in cigarette smoke induce EGR1 expression via the AHR, resulting in apoptosis and COPD. J Biochem. 2022 Dec 5;172(6):365-376. doi: 10.1093/jb/mvac077
18. Zeng Y, Zhao Y, Chen Y, Cai S, Chen P. PECAM EMPs regulate apoptosis in pulmonary microvascular endothelial cells in COPD by activating the Akt signaling pathway. Tob Induc Dis. 2022 May 3;20:40. doi: 10.18332/tid/146959
19. Kwak N, Lee KH, Woo J, Kim J, Park J, Lee CH, et al. Del-1 Plays a Protective Role against COPD Development by Inhibiting Inflammation and Apoptosis. Int J Mol Sci. 2024 Feb 6;25(4):1955. doi: 10.3390/ijms25041955


### Summary


INDICATORS OF APOPTOTIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH COMBINED STAGE II ESSENTIAL HYPERTENSION AND STAGE II-III CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE BASED ON COMORBIDITY CLINICAL FEATURES

Tyaglaya O.S., Kraydashenko O.V., Kulynych R.L., Yakimenko V.V., Panasenko M.O.

Key words: essential hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, thiol-disulfide system, apoptosis, caspase.

The purpose of the study is to improve the diagnosis, prognosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease stage II-III in combination with essential hypertension stage II based on the study of the clinical and pathogenetic role of apoptosis markers.

Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive, chronic condition

characterized by recurrent exacerbations that are the primary reason for COPD patients to seek medical care, accounting for hospitalizations and contributing to mortality rates. Frequent exacerbations are associated with reduced quality of life and poorer prognoses. Each episode accelerates the progression of COPD, exacerbating respiratory failure and complicating its management. Severe exacerbations pose a significant threat to life and are a leading cause of fatal outcomes. Essential hypertension (EH), often observed in the course of COPD, depends on the severity of the pulmonary pathology and bronchial tree obstruction. In such cases, it is termed pulmonogenic hypertension, occurring in 18–30% of cases. Conversely, COPD may develop under pre-existing hypertensive disease or symptomatic arterial hypertension. The interplay of these conditions substantially influences their clinical course and outcomes.

The study aims to enhance the diagnosis, prognosis, and treatment of stage II–III COPD combined with stage II essential hypertension by investigating the clinical and pathogenetic role of apoptosis markers.

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 from 30 to 67 years, who were examined over the period 2016-2018 years and underwent inpatient treatment at the Zaporizhzhya Regional Clinical Hospital. The patients were divided into 3 groups, comparable by age and sex: the main group included 40 patients with chronic obstructive pulmonary disease stage II-III (moderately severe course) in combination with essential hypertension stage II of various cardiovascular risk (average age 50.81±0.99 years); the 1st comparison group included 48 patients with chronic obstructive pulmonary disease stage II-III (average age 50.7±1.53 years); the 2nd comparison group consisted of 33 patients with essential hypertension stage II of various cardiovascular risk (average age 51.68±1.22 years). To determine the reference values of the studied indicators, 20 healthy people were examined as a control group.

Results. The analysis of the dynamics of cysteine proteases revealed a statistically significant increase in these apoptosis markers in patients with comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and essential hypertension (EH). This elevation was associated with advancing age, longer disease duration, and greater severity of both COPD and EH. Regression analysis indicated a strong relationship between blood caspase-7 levels and future exacerbation risks, as measured by the SAT score. The relationship is best described by a quadratic regression model, with the following parameters: $R = 0.73$, $R^2 = 0.53$, normalized $R^2 = 0.51$, $F = 39.56$, $p < 0.001$.

Conclusion. Apoptotic processes play a significant role in the development of exacerbations in the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and essential hypertension.