

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАКСІВ ХРИСТИНА ЯРОСЛАВІВНА

УДК 575.224+612.015.11]-06:616.12-008.331.1-06:616.24-002.2-007.272

ДИСЕРТАЦІЯ
РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ І МЕТАБОЛІЧНИХ ФАКТОРІВ У ПАТОГЕНЕЗИ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ПОЄДНАНОЇ ІЗ ХРОНІЧНИМ
ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

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

_____ Х. Я. Максів

Науковий керівник – **Марущак Марія Іванівна**, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2020

АНОТАЦІЯ

Максів Х. Я. Роль генетичних і метаболічних факторів у патогенезі артеріальної гіпертензії, поєднаної із хронічним обструктивним захворюванням легень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 2020.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2020.

У дисертації теоретично узагальнено і по-новому вирішено наукове завдання, що полягає у встановленні особливостей вільнорадикального окиснення й антиоксидантного захисту та їх залежність від поліморфізму генів ангіотензиноперетворюючого ферменту й ангіотензиногену в механізмах перебігу хронічного обструктивного захворювання легень при коморбідності з артеріальною гіпертензією.

Проведене дослідження включало 2 етапи: 1 етап – ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та коморбідною патологією, які упродовж 2014–2016 рр. перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичних відділеннях Тернопільської університетської лікарні; 2 етап – клінічний етап, на якому провели дослідження й аналіз одержаних показників у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, артеріальною гіпертензією й поєднанням цих захворювань, які протягом 2016–2018 рр. проходили стаціонарне лікування у пульмонологічному й кардіологічному відділеннях Тернопільської університетської лікарні.

За даними ретроспективного аналізу, 28,7 % пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень 2 стадії обох статей не мають супутньої патології, у 27,3 % перебіг основного захворювання поєднується з артеріальною гіпертензією, а в 43,36 % – з іншими захворюваннями. Аналіз отриманих даних при хронічному обструктивному захворюванні легень за гендерною ознакою вказує на переважання коморбідності з артеріальною гіпертензією у 33,0 % пацієнтів чоловічої статі, тоді як у жінок, окрім гіпертензії, з високою частотою зустрічається ішемічна хвороба серця й захворювання ендокринної системи.

Коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії характеризується порушенням білкового (вищі рівні сечовини і креатиніну), вуглеводного (вища концентрація глюкози стосовно контролю) й ліпідного (зростання концентрації загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, триацилгліцеролів та зниження холестеролу ліпопротеїнів високої щільності) обмінів, дисбалансом електролітів (зниження рівня кальцію) стосовно контролю.

У хворих із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії вірогідно зростає внутрішньоклітинна продукція активних форм кисню (супероксидного аніон-радикалу – на 66,3 % й гідроген пероксиду – на 48,1 %), концентрація ТБК-активних продуктів (на 34,8 %) й рівень 8-ізопростану (на 31,7 %) стосовно даних при хронічному обструктивному захворюванні легень. При цьому високі значення вільнорадикального окиснення асоціюються з низькими спірографічними показниками (гідроген пероксид-ОФВ1=-0,55; супероксидний аніон-радикал-ОФВ1=-0,33; 8-ізопростан-ОФВ1=-0,51), які вказують на бронхіальну обструкцію.

У пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії виснажуються антиоксидантні резерви (вірогідно знижуються супероксиддисмутаза (на

31,4 %) і каталазна (на 101,7 %) активності, підвищується вміст церулоплазміну (на 94,0 %)). Глутатіонова система антиоксидантного захисту змінюється по-різному в пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (при нормальному рівні відновленого глутатіону вірогідно зростає глутатіонредуктазна і знижується глутатіонпероксидазна і глутатіонтрансферазна активності) й поєднанням хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії (знижуються концентрація відновленого глутатіону (на 20,5 %), активність основних антиоксидантних ензимів (глутатіонредуктази – на 18,8 %, глутатіонпероксидази – на 31,6 % і глутатіонтрансферази – на 28,4 %) стосовно контролю, $p < 0,001$).

У хворих із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії відсутня вірогідна кореляція між поліморфізмом I/D гена ACE та поліморфізмом M/T гена AGT. Відносний ризик розвитку артеріальної гіпертензії збільшується у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із генотипом D/D ACE гена. Аналіз відношень шансів свідчить про наявність тенденції до протективної ролі алеля M гена AGT щодо виникнення хронічного обструктивного захворювання легень, артеріальної гіпертензії та їх поєднання ($OR=0,90$, $OR=0,71$ та $OR=0,56$ відповідно), натомість наявність алеля T гена AGT може підвищувати ризик виникнення вказаних захворювань ($OR=1,11$, $OR=1,4$ та $OR=1,79$ відповідно), що підтверджується вірогідною відмінністю при побудові рецесивної моделі спадкування при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії ($p=0,04$).

Максимальні показники активності ACE відзначаються у хворих із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальною гіпертензією з генотипом D/D гена ACE, які перевищують дані пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень на 63,08 % й артеріальною гіпертензією на 7,07 % ($p < 0,05$). Генотип II прямо асоціюється з віком пацієнтів ($r=0,35$), обернено – з масою тіла ($r=-0,37$) і

частотою дихання ($r=-0,70$); генотип I/D позитивно корелює зі зростанням частоти дихання ($r=0,59$), негативно – з тривалістю захворювання ($r=-0,68$) хворих із поєднаними хронічним обструктивним захворюванням легень та артеріальною гіпертензією, $p<0,05$.

Між поліморфізмом генів ACE та AGT й оксидативним стресом при коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії відсутній статистично значимий зв'язок, проте наявні вірогідні розбіжності між величинами супероксидного аніон-радикалу, гідроген пероксиду й 8-ізопростану в пацієнтів різних дослідних груп у межах одного генотипу генів ACE і AGT. При цьому найзначиміше зростання показників оксидативного стресу виявляється у хворих на поєднаний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії з генотипом M/M гена AGT стосовно контролю, у зв'язку з найнижчими їх значеннями в практично здорових осіб з генотипом M/M, стосовно генотипу M/T гена AGT.

Між поліморфізмом генів ACE та AGT та системою глутатіону при коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії відсутній статистично значимий зв'язок, проте виявляються вірогідні відмінності між величинами системи глутатіону у пацієнтів різних дослідних груп у межах одного генотипу генів ACE і AGT. Незалежно від генотипів генів ACE і AGT найнижчі показники системи глутатіону реєструються у хворих із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії.

Наукова новизна одержаних результатів. Проаналізовано поширення коморбідної патології при хронічному обструктивному захворюванні легень, і встановлено, що у 27,3 % пацієнтів із 2 стадією цього захворювання перебіг його поєднувався з артеріальною гіпертензією 1 стадії.

Доповнено наукові дані щодо особливостей оксидативного стресу (статистично значима гіперпродукція супероксидного аніон-радикалу і

гідроген пероксиду, вірогідне зростання концентрації ТБК-активних продуктів й 8-ізопростану) й антиоксидантного захисту (виснаження антиоксидантних резервів (вірогідне зменшення активності супероксиддисмутази і каталази, підвищення вмісту церулоплазміну, зниження концентрації відновленого глутатіону й активності основних ензимів системи глутатіону) в пацієнтів при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії.

Уточнено наукові дані щодо частоти алелів та генотипів за I/D поліморфізмом гена ACE і за M235T поліморфізмом гена AGT. У пацієнтів при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії частота ACE (I)-, ACE (D)- алелів становила 53,6 та 46,4 %, а генотипів I/I, I/D, D/D – 32,1; 42,9 та 25,0 % відповідно; частота AGT (M)-, AGT (T)- алелів була 48,2 та 51,8 %, а генотипів M/M, M/T, T/T – 25,0; 46,4 та 28,6 % відповідно. У хворих із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії виявлено тенденцію до збільшення частоти генотипу D/D гена ACE. Наявність алеля T гена AGT у положенні 235 пептидного ланцюга як в гомозиготному, так і гетерозиготному станах також може збільшити ризик артеріальної гіпертензії у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень.

Уперше встановлено найвищу активність ACE у хворих із поєднанням хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії, при цьому максимальні показники активності ACE відзначено у пацієнтів з генотипом D/D. Генотип I/I мав позитивний зв'язок із віком пацієнтів, негативний – з масою тіла і частотою дихання хворих із поєднаним хронічним обструктивним захворюванням легень та артеріальною гіпертензією. Генотип I/D асоціювався зі зростанням частоти дихання, проте негативно корелював з тривалістю захворювання.

Уперше за допомогою статистичних методів проаналізовано зв'язок поліморфізму генів ACE I/D та AGT M235T з показниками вільнорадикального окиснення й антиоксидантного захисту в пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії. Встановлено, що між поліморфізмом генів ACE й AGT та окиснювальним стресом і системою глутатіону відсутні статистично значимі зв'язки. При цьому виявлено наявність значних розбіжностей між величинами оксидативного стресу і глутатіонової системи в пацієнтів різних дослідних груп у межах одного генотипу генів ACE і AGT. Найбільш значне зростання показників вільнорадикального окиснення встановлено у хворих із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії з генотипом M/M AGT гена.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані щодо асоціації поліморфізму генів ACE I/D та AGT M235T із показниками вільнорадикального окиснення й антиоксидантного захисту розширюють наукові знання щодо механізмів коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії.

Урахування клінічного фенотипування у пацієнтів із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії дозволяє прогнозувати виражений оксидативний стрес у носіїв M/M генотипу гена AGT. Отримані дані науково обґрунтовують доцільність і перспективність комплексного вивчення впливу поліморфізму генів на розвиток і перебіг коморбідних патологій.

Основні положення дисертаційної роботи можуть бути використані в навчальному процесі при викладанні патологічної фізіології, медичної біохімії, генетики, пульмонології та кардіології студентам медичних закладів вищої освіти, а також у роботі науково-дослідних лабораторій за даною проблематикою.

Результати проведених досліджень впроваджено в навчальний процес на кафедрах біологічної та медичної хімії імені академіка Г.О. Бабенка Івано-Франківського національного медичного університету; патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; патологічної фізіології Української медичної стоматологічної академії; патологічної фізіології, функціональної і лабораторної діагностики, внутрішньої медицини № 3 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень; артеріальна гіпертензія; коморбідність; поліморфізм генів; оксидативний стрес; патогенез.

ANNOTATION

Maksiv Kh.Ya . The role of genetic and metabolic factors in the pathogenesis of arterial hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation of the degree of doctor philosophy in specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, 2020.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2020.

This Dissertation has provided theoretical generalization and a new solution for the scientific problem of establishing the specific features of free radical oxidation and antioxidant protection and their dependence on polymorphisms in the genes of angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensinogen (AGT) as part of mechanisms behind the course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with comorbid arterial hypertension.

The study included two stages. Stage 1 was a retrospective analysis of medical records of patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. In the years 2014 to 2016, these subjects have been hospitalized as in-patients at Internal Medicine departments of Ternopil Medical University Hospital. Stage 2 was a clinical stage, which included assessment and analysis of the findings obtained in patients with chronic obstructive pulmonary disease, AH and a combination of both conditions. In the years 2016 to 2018, these subjects have been in-patients at the Department of Respiratory Disease and Department of Cardiology of Ternopil Medical University Hospital.

According to retrospective analysis, 28,7 % of patients of either sex with Stage 2 chronic obstructive pulmonary disease did not have any comorbidities; in 27,3 % of patients, the underlying disease was combined with hypertension, and in 43,4 % of patients the underlying disease was combined with other conditions. The gender-specific analysis of the data obtained suggests hypertension as the prevalent comorbidity in male patients with chronic obstructive pulmonary disease (in 33,0 % patients), while female patients with chronic obstructive pulmonary disease had high rates of coronary artery disease and endocrine system disorders besides hypertension.

Compared to controls, the concomitant course of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension was characterized by imbalances of protein metabolism (increased levels of urea and creatinine), carbohydrate metabolism (higher glucose levels) and lipid metabolism (increased levels of total cholesterol, low density lipoproteins cholesterol and triacylglycerols and reduced levels of high density lipoprotein cholesterol) and electrolyte imbalance (reduced calcium levels).

Patients with comorbid chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension had significantly higher intracellular production of reactive oxygen species (superoxide anion radical, a 66,3 % increase, and hydrogen peroxide, a 48,1 % increase), higher concentrations of thiobarbituric acid (TBA)-active

products (a 34,8 % increase) and higher levels of 8-isoprostane (a 31,7 % difference) compared to patients with COPD. In the meantime, a correlation was established between the intensity of oxidative stress and respiratory function parameters. Within this correlation, high levels of free radical oxidation were associated with low spirometry parameters (H_2O_2 -FEV₁= -0,55; $O_2^{\bullet-}$ -FEV₁= -0,33; 8-isoprostane-FEV₁= -0,51), which suggested bronchial obstruction.

The patients with concomitant course of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension were known to have depleted antioxidant reserves (i.e. significantly reduced activities of superoxide dismutase (by 31,4 %) and catalase (by 101,7 %) and increased ceruloplasmin levels (by 94,0 %)). The glutathione-based antioxidant protection system underwent different changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. COPD-only patients had significantly increased glutathione reductase activity and reduced activities of glutathione peroxidase and glutathione transferase in a setting of normal GSH levels. Patients with combined chronic obstructive pulmonary disease and AH had lower GSH concentrations (a 20,5 % reduction) and reduced activities of core antioxidant enzymes (glutathione reductase, a 18,8 % reduction, glutathione peroxidase, a 31,6 % reduction, and glutathione transferase, a 28,4 % reduction). These changes were significant compared to controls ($p < 0,001$).

No significant correlations were found to exist between the I/D polymorphism in the ACE gene, the M/T polymorphism in the AGT gene and the development of arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The relative risk for development of hypertension was higher in patients with chronic obstructive pulmonary disease and D/D genotype of the ACE gene. The odds ratio analysis suggested a trend for the M allele of the AGT gene being protective against chronic obstructive pulmonary disease, AH and combination of the two (OR=0,90; OR=0,71 and OR=0,56, respectively). Conversely, the T allele of the AGT gene may increase the risk for the above diseases (OR=1,11; OR=1,40 and OR=1,79, respectively). These inferences are

supported by significant differences when developing a recessive model of inheritance in a combination of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension ($p=0,04$).

The highest ACE activities were seen in patients with concomitant course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension with the D/D genotype of the ACE gene; these activities were exceeding the respective findings in COPD-only patients (by 63,1 %) and hypertension-only patients (by 7,1 %), $p<0,05$. There was a directly proportional association between the I/I genotype and age of the patients ($r= 0,35$) and an inversely proportional association with body weight ($r= -0,37$) and respiratory rate ($r= -0,70$); the I/D genotype had a positive correlation with increased respiratory rate ($r= 0,59$) and a negative correlation with duration of disease ($r= -0,68$) in patients with combined chronic obstructive pulmonary disease and hypertension, $p<0,05$.

No statistically significant correlations existed between polymorphisms in the ACE and AGT genes and oxidative stress in a setting of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and hypertension. However, there were significant differences between the levels of superoxide anion radical, hydrogen peroxide and 8-isoprostane in patients of different study groups within one genotype of the ACE and AGT genes. That said, the most significant increases in oxidative stress parameters were detected in patients with associated chronic obstructive pulmonary disease and hypertension with the M/M genotype of the AGT gene compared to controls due to the values being the lowest in virtually healthy individuals with the M/M genotype as opposed to the M/T genotype of the AGT gene.

No statistically significant correlations were found to exist between ACE and AGT gene polymorphisms and glutathione system in comorbid chronic obstructive pulmonary disease and hypertension. However, significant differences between the parameters of glutathione system have been found in patients of different study groups within one genotype of the ACE and AGT genes.

Regardless of the genotypes of ACE and AGT genes, the lowest values of the parameters of the glutathione system were documented in patients with a concomitant course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension.

Scientific novelty of the results obtained. This work has analyzed the prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease and found Stage 1 arterial hypertension to be a comorbidity in 27,3 % of patients with Stage 2 chronic obstructive pulmonary disease.

This research paper has supplemented the scientific evidence on the specific features of oxidative stress (a statistically significant hyperproduction of superoxide anion radical and hydrogen peroxide, a significant increase in concentrations of TBA-active products and 8-isoprostane) and antioxidant protection (depletion of antioxidant reserves with a significant decrease in activities of superoxide dismutase and catalase, increased levels of ceruloplasmin, reduced concentrations of reduced glutathione and activities of the main enzymes of the glutathione system) in patients with comorbid chronic obstructive pulmonary disease and hypertension.

The work has detailed scientific evidence on the prevalences of alleles and genotypes based on I/D polymorphism in the ACE gene and the M235T polymorphism in the AGT gene. In patients with a concomitant course of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension, the prevalence of ACE (I)- and ACE (D)- alleles was 53,6 % and 46,4 %, respectively; the prevalence of I/I, I/D and D/D genotypes was 32,1 %, 42,9 % and 25,0 %, respectively; the prevalence of AGT (M)- and AGT (T)- alleles was 48,2 % and 51,8 % and the prevalence of M/M, M/T and T/T genotypes was 25,0 %, 46,4 % and 28,6 %, respectively. Patients with a concomitant course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension were found to have a trend towards higher prevalence of the D/D genotype of the ACE gene. The presence of the T allele of the AGT gene in position 235 of the peptide chain (in both homozygotes and heterozygotes) may

also increase the risk for arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

This was the first instance to establish the highest ACE activity in patients with combined chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. That said, maximal ACE activities were found in patients with the D/D genotype. The I/I genotype had a positive correlation with the age of patients and a negative correlation with body weights and respiratory rates of patients with combined chronic obstructive pulmonary disease and AH. The I/D genotype was associated with higher respiratory rates; however, its correlation with disease duration was negative.

This work was the first instance when statistical methods were used to analyze the relationship between ACE I/D and AGT M235T gene polymorphisms and the parameters of free radical oxidation and antioxidant protection in patients with comorbid chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. The ACE and AGT gene polymorphisms were not found to have any statistically significant correlations with the oxidative stress and the glutathione system. In the meantime, substantial differences were found between oxidative stress and glutathione system parameters in patients of various test groups within one genotype of ACE and AGT genes. The most significant increase in parameters of free radical oxidation was established in patients with concomitant course of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension with the M/M genotype of the AGT gene.

The practical significance of the results obtained. The data obtained on the association between I/D and M235T polymorphisms in, respectively, ACE and AGT genes and the parameters of free radical oxidation and antioxidant protection expand the scientific knowledge on the mechanisms of concomitant course of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension.

Making allowance for clinical phenotyping in patients with concomitant course of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension allows

predicting pronounced oxidative stress in carriers of M/M genotype of the AGT gene. The data obtained provide an evidence-based rationale for the feasibility and the prospects of a comprehensive study of the influence of genes on the development and course of comorbidities.

The principal concepts of the thesis research can be used in the educational process when teaching Pathophysiology, Medical Biochemistry, Genetics, Respiratory Disease and Cardiology to students of medical higher education institutions and by research laboratories working on the same range of problems.

The results of the study have been implemented into the educational process at the Academician G.O. Babenko Memorial Department of Biological and Medical Chemistry of Ivano-Frankivsk National Medical University; the Department of Pathophysiology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University; the Department of Pathophysiology of Ukrainian Medical Dental Academy of the MoH of Ukraine; the Department of Pathophysiology, Functional and Laboratory Diagnostics and the Department of Internal Medicine No. 3 of I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, comorbidity, gene polymorphism, oxidative stress, pathogenesis

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Maksiv K., Marushchak M., Krynytska I. ACE gene I/D polymorphism and arterial hypertension in patients with COPD. *Pneumologia*. 2019. Vol. 68, № 3. P. 114–119.
2. Association between arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: role of AGT gene polymorphism / K. Maksiv, M. Marushchak, I. Krynytska, K. Kozak. *Pneumologia*. 2019. Vol. 68, № 4. P. 174–182.

3. Maksiv K., Marushchak M., Krynytska I. The specific features of free radical oxidation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2019. Vol. 47, № 279. P. 95–98.

4. Glutathione antioxidant system of lymphocytes in the blood of patients in a setting of concomitant chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension / K. Maksiv, M. Marushchak, I. Krynytska, I. Stechyshyn. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2019. Vol. 47, № 281. P. 177–182.

5. Maksiv K., Marushchak M. The Severity of Oxidative Stress in Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Hypertension: Does it Depend On ACE and AGT Gene Polymorphisms? *Journal of Medicine and Life.* 2019. Vol. 12, № 4. P. 426–434.

6. Максів Х. Я., Марущак М. І. Роль оксидативного стресу в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень. *Медична та клінічна хімія.* 2019. Т. 21, № 1 (78). С. 120–125.

7. Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби / Х. Я. Максів, І. В. Пірус, Р. Р. Осінчук, Г. Г. Габор, І. Я. Криницька, М. І. Марущак. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.* 2017. № 4 (74). С. 23–28.

8. Максів Х. Я., Марущак М. І. Коморбідність хронічного обструктивного захворювання легень з артеріальною гіпертензією: стан системи антиоксидантного захисту. *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 2019. № 1. С. 35–40.

9. Максів Х. Я., Марущак М. І. Гематологічні та біохімічні показники у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та артеріальну гіпертензію. *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 2019. № 2. С. 24–28.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Максів К. Я., Пірус І. В., Богута Ю. Г. Заболеваемость на хронические обструктивные заболевания легких в возрастном аспекте (на

примере Тернопольской области). *Проблемы биологии и медицины*. 2017. № 2.1 (95). С. 168.

11. Максим К. Я., Богута Ю. Г., Шинкарук Ю. И. Определение эмоционального состояния у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Роль молодёжи в развитии медицинской науки* : сб. материалов XII науч.-практ. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, 28 апреля 2017 г. Душанбе, 2017. С. 55–56.

12. Кардіоваскулярний ризик у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Х. Я. Максів, М. І. Марущак, Г. Г. Габор, Г. О. Мірошнік. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм*: матеріали X наук.-практ. конф., 5–6 жовтня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 29–30.

13. Максів Х. Я., Габор Г. Г., Марущак М. І. Особливості ліпідного профілю у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень й артеріальну гіпертензію. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм*: матеріали XI наук.-практ. конф., 4–5 жовтня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 23.

14. Максів Х. Я., Дзига С., Мусієнко В. Розподіл частот генотипів гена ангіотензинперетворюючого ензиму серед пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень і гіпертонічною хворобою. *Матеріали XXIII міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 15–17 квітня 2019 р. Тернопіль: Укрмедкнига, 2019. С. 51.

15. Максів Х. Я., Марущак М. І., Пірус І. В. Розподіл генотипів за M235T поліморфізмом гена ангіотензиногена у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*: матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф., присвяченої 165-річчю від дня народження І. Я. Горбачевського, 13 червня 2019 р. Тернопіль: Укрмедкнига, 2019. С. 18.

16. Максів Х. Я., Марущак М. І., Копаниця О. М. Кореляційні зв'язки між показниками 8-ізопростану та електролітів крові у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень й артеріальною гіпертензією. *Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої, 15–16 жовтня 2019 р. Харків, 2019. С. 128.

17. Максів Х. Я., Марущак М. І. Дослідження активності АПФ залежно від носійства генотипів за геном АПФ у виборі тактики легеневої реабілітації у хворих з коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії. *Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги*: матеріали ІІІ Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 17–18 жовтня 2019 р. Тернопіль: Укрмедкнига, 2019. С. 53.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів	21
Вступ	23
Розділ 1 Хронічне обструктивне захворювання легень й артеріальна гіпертензія: поширеність, фактор ризику, вклад генетичних і метаболічних чинників у патогенез (огляд літератури)	31
1.1 Поширеність коморбідної патології при хронічному обструктивному захворюванні легень	31
1.2 Роль оксидативного стресу в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень	34
1.3 Патогенез артеріальної гіпертензії: роль окиснювальних процесів	38
1.4 Дослідження поліморфізму генів ангіотензинопетворюючого ферменту й ангіотензиногену в пацієнтів із артеріальною гіпертензією й хронічним обструктивним захворюванням легень	44
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	50
2.1 Ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та коморбідною патологією	50
2.2 Клінічна характеристика обстежених осіб	54
2.3 Методи досліджень	57
2.3.1 Методики визначення показників оксидативного стресу	58
2.3.2 Молекулярно-генетичні дослідження поліморфних	

варіантів генів агіотензинопетворюючого ферменту й агіотензиногену	62
2.4 Статистичний аналіз	65
Розділ 3 Хронічне обструктивне захворювання легень та артеріальна гіпертензія: особливості білкового, вуглеводного, ліпідного обмінів, електролітного балансу та вільнорадикального окиснення	68
3.1 Гематологічні та біохімічні показники у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та артеріальною гіпертензією	68
3.2 Особливості вільнорадикального окиснення у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень і гіпертонічною хворобою	73
3.3 Коморбідність хронічного обструктивного захворювання легень з артеріальною гіпертензією: стан системи антиоксидантного захисту	77
3.4 Глутатіонова антиоксидантна система лімофцитів крові хворих за умови коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії	79
Розділ 4 Поліморфізм генів агіотензинопетворюючого ферменту й агіотензиногену в пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень й артеріальною гіпертензією та їх зв'язок із показниками вільнорадикального окиснення	85
4.1 Поліморфізм гена агіотензинпетворюючого ферменту в пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень й артеріальною гіпертензією	85

4.2	Клініко-гемодинамічна та лабораторна характеристики пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень й артеріальною гіпертензією за генотипами ангіотензинперетворюючого ферменту	89
4.3	Розподіл частот гена ангіотензиногену в пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень й артеріальною гіпертензією	92
4.4	Залежність вираження оксидативного стресу від поліморфізму генів агіотензинопетворюючого ферменту й ангіотензиногену при коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії	97
	Розділ 5 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	121
	Висновки	140
	Список використаних джерел	144
	Додатки	184

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АФО	– активні форми кисню
ВООЗ	– всесвітня організація охорони здоров'я
ГП	– глутатіонпероксидаза
ГР	– глутатіонредуктаза
ГТ	– глутатіонтрансфераза
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ЕКГ	– електрокардіографія
ЗХС	– загальний холестерол
МОШ 25	– максимальна об'ємна швидкість на рівні 25 %
МОШ 50	– максимальна об'ємна швидкість на рівні 50 %
МОШ 75	– максимальна об'ємна швидкість на рівні 75 %
ОФВ1	– об'єм форсованого видиху за 1 секунду
ПОЛ	– пероксидне окиснення ліпідів
ПОШ	– пікова об'ємна швидкість
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СОД	– супероксиддисмутаза
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТАГ	– триацилгліцероли
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень
ХС ЛПВЩ	– холестерол ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПНЩ	– холестерол ліпопротеїнів низької щільності
ЧД	– частота дихання
ЧСС	– частота серцевих скорочень
АСЕ	– ангіотензиноперетворювальний фермент

AGT	– ангіотензиноген
ESC	– Європейського товариства кардіологів
GOLD	– Європейське респіраторне товариство
GSH	– відновлений глутатіон
H ₂ O ₂	– гідроген пероксид
NO	– монооксид нітрогену
O ^{2•-}	– супероксид аніон-радикал

ВСТУП

Актуальність теми. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є гетерогенним, хронічним запальним процесом дихальних шляхів, який впливає на перебіг та розвиток деяких супутніх захворювань, що відображають ХОЗЛ як системний розлад [1, 2]. Коморбідна патологія при ХОЗЛ істотно впливає на якість і тривалість життя пацієнтів, а також на частоту загострень [3]. У дослідженні L. E. Vanfleteren et al. показано, що у 97,7 % пацієнтів із ХОЗЛ було одне або більше супутніх захворювань, а в 53,5 % осіб, діагностували чотири або більше супутніх захворювань [4]. При цьому найпоширенішими супутніми захворюваннями є тривожність/депресія, гіпертензія, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, діабет, остеопороз та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба [5–7]. Артеріальну гіпертензію (АГ) вважають однією з головних супутніх патологій, пов'язаних із ХОЗЛ. Результати популяційного дослідження показують, що серед 82 супутніх захворювань, які досліджували, АГ була супутньою патологією з найвищим поширенням серед хворих на ХОЗЛ (24 %) [8]. Подібні результати спостерігали в дослідженні KNHANES V (Korean National Health and Nutrition Examination Survey), де серед 15 супутніх захворювань тільки АГ та анамнез туберкульозу легень були незалежно пов'язані з ХОЗЛ [9]. Інше дослідження свідчить, що у 25 % пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями виявляється ХОЗЛ [10]. Результати аналізу коморбідності свідчать про необхідність активних стратегій пошуку зв'язків між ХОЗЛ й АГ, оскільки коморбідність впливає на загострення основного захворювання, яке, в свою чергу, ускладнює перебіг коморбідної патології [11].

Патогенез ХОЗЛ, як і АГ тісно пов'язаний з оксидативним стресом [12]. Результати багатьох досліджень підтверджують гіперпродукцію активних форм кисню (АФО) лейкоцитами при запальній реакції у

пацієнтів із ХОЗЛ [13]. Вільні кисневі радикали при ХОЗЛ беруть участь у зміні вазореактивності, ендотеліальній дисфункції та судинному ремоделюванні, включаючи проліферацію клітин судинної стінки та вазоконстрикцію [14, 15]. У механізмах АГ важливе місце займає зменшення активності антиоксидантних ензимів, інактивація вільними кисневими радикалами ендотеліального монооксиду нітрогену, ендотеліальна дисфункція, що веде до вазоконстрикції [16, 17].

Як АГ, так і ХОЗЛ є захворюваннями з генетичною схильністю, яку складають безліч генів, їх поєднання, міжгенні взаємодії й епігенетичні процеси [18, 19]. Суперечливі дані про роль поліморфізму генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), у тому числі генів ангіотензиноперетворюючого ферменту (АСЕ) й ангіотензиногену (АГТ), у розвитку патології серцево-судинної системи в людей різних популяцій свідчать про необхідність подальших досліджень [20]. Більшість досліджень в галузі генетики АГ або ХОЗЛ сконцентрована на одному захворюванні, проте, враховуючи існуючу схожість між патогенетичними молекулярними механізмами ХОЗЛ та АГ, актуальним є дослідження генетичних основ формування саме поєднаної патології. Це створює передумови для глибшого вивчення взаємозв'язку вільнорадикального окиснення й антиоксидантного захисту з поліморфізмом генів РААС у хворих з коморбідним перебігом ХОЗЛ й АГ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексних наукових робіт Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України на тему «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (№ державної реєстрації 0118U000361) та «Системні та органні порушення за дії надзвичайних факторів на організм, механізми їх розвитку та

патогенетична корекція» (№ державної реєстрації 016U003390). Здобувач є співвиконавцем даних наукових робіт.

Мета дослідження: з'ясувати особливості вільнорадикального окиснення й антиоксидантного захисту залежно від поліморфізму генів ангіотензиноперетворюючого ферменту й ангіотензиногену в механізмах перебігу хронічного обструктивного захворювання легень за коморбідності з артеріальною гіпертензією.

Завдання дослідження:

1. Визначити розповсюдження коморбідної патології у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень шляхом ретроспективного аналізу.

2. Проаналізувати загальноклінічні та біохімічні показники крові (білковий, вуглеводний і ліпідний обміни) у пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії.

3. З'ясувати особливості вільнорадикального окиснення при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії.

4. Оцінити показники антиоксидантної системи захисту в пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії.

5. Встановити поширення поліморфізму генів ACE I/D та AGT M235T у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальну гіпертензію та їх поєднання.

6. Дослідити зв'язок поліморфізму генів ACE I/D та AGT M235T з показниками вільнорадикального окиснення й антиоксидантного захисту при коморбідному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії.

Об'єкт дослідження: оксидативний стрес і поліморфізм генів ACE та AGT при коморбідному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії.

Предмет дослідження: показники вільнорадикального окиснення, стан антиоксидантної системи, поліморфізм генів ACE I/D та AGT M235T у пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії.

Методи дослідження: інструментальні (спірографія); лабораторні: клінічні (загальний аналіз крові), біохімічні (оцінка білкового, ліпідного і вуглеводного обмінів, інтенсивності вільнорадикального окиснення, системи антиоксидантного захисту, активності ангіотензинопетворюючого ензиму), цитометричні (оцінка рівня активних форм кисню клітин лейкоцитарної суспензії), полімеразної ланцюгової реакції (поліморфізм генів ACE I/D та AGT M235T); математико-статистичні (обробка отриманих цифрових результатів).

Наукова новизна одержаних результатів. Проаналізовано поширення коморбідної патології при ХОЗЛ та встановлено, що серед пацієнтів із ХОЗЛ 2 стадії у 27,3 % осіб перебіг основного захворювання поєднувався з АГ 1 стадії.

Уточнено наукові дані щодо частоти алелів та генотипів за I/D поліморфізмом гена ACE і за M235T поліморфізмом гена AGT. У хворих при поєднаному перебігу ХОЗЛ й АГ частота ACE (I)-, ACE (D)- алелів становила 53,6 та 46,4 %, а генотипів I/I, I/D, D/D – 32,1; 42,9 та 25,0 % відповідно; частота AGT (M)-, AGT (T)-алелів становила 48,2 та 51,8 %, а генотипів M/M, M/T, T/T – 25,0; 46,4 та 28,6 % відповідно. У пацієнтів із коморбідним перебігом ХОЗЛ й АГ виявлено тенденцію до збільшення частоти генотипу D/D гена ACE. Наявність алеля T гена AGT в гомозиготному, так і гетерозиготному станах у положенні 235 пептидного ланцюга також може збільшити ризик АГ у пацієнтів із ХОЗЛ.

Уперше встановлено найвищу активність ACE у хворих із поєднанням ХОЗЛ і АГ, при цьому максимальні показники активності ACE були у пацієнтів з генотипом D/D. Генотип I/I мав позитивний зв'язок із віком хворих, негативний – з їх масою тіла і частотою дихання у поєднанні ХОЗЛ і АГ. Генотип I/D асоціювався зі зростанням частоти дихання, проте негативно корелював із тривалістю захворювання.

Доповнено наукові дані щодо особливостей оксидативного стресу (статистично значима гіперпродукція супероксидного аніон-радикалу й гідроген пероксиду, вірогідне зростання концентрації ТБК-активних продуктів й 8-ізопростану) й антиоксидантного захисту (виснаження антиоксидантних резервів (вірогідне зменшення активності супероксиддисмутази і каталази, підвищення вмісту церулоплазмину, зниження концентрації відновленого глутатіону й активності основних ензимів системи глутатіону) в пацієнтів при поєднаному перебігу ХОЗЛ й АГ.

Уперше за допомогою статистичних методів проаналізовано зв'язок поліморфізму генів ACE I/D та AGT M235T із показниками вільнорадикального окиснення й антиоксидантного захисту в пацієнтів із коморбідним перебігом ХОЗЛ й АГ. Встановлено, що між поліморфізмом генів ACE й AGT та окиснювальним стресом і системою глутатіону відсутні статистично значимі зв'язки. При цьому виявлено наявність значних розбіжностей між величинами оксидативного стресу і глутатіонової системи в пацієнтів різних дослідних груп у межах одного генотипу генів ACE і AGT. Найбільш значиме зростання показників вільнорадикального окиснення встановлено у хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ й АГ з генотипом M/M AGT гену.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані щодо асоціації поліморфізму генів ACE I/D та AGT M235T із показниками вільнорадикального окиснення й антиоксидантного захисту розширюють наукові знання щодо механізмів коморбідного перебігу ХОЗЛ й АГ.

Урахування клінічного фенотипування у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ й АГ дозволяє прогнозувати виражений оксидативний стрес у носіїв М/М генотипу АГТ гена. Отримані дані науково обґрунтовують доцільність і перспективність комплексного вивчення впливу поліморфізму генів на розвиток і перебіг коморбідних патологій.

Основні положення дисертаційної роботи можуть бути використані в навчальному процесі при викладанні патологічної фізіології, медичної біохімії, генетики, пульмонології та кардіології студентам медичних закладів вищої освіти, а також у роботі науково-дослідних лабораторій за даною проблематикою.

Результати проведених досліджень упроваджено в навчальний процес на кафедрах біологічної та медичної хімії імені академіка Г. О. Бабенка Івано-Франківського національного медичного університету; патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; патологічної фізіології Української медичної стоматологічної академії; патологічної фізіології, функціональної і лабораторної діагностики, внутрішньої медицини № 3 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Здобувач виконала патентно-інформаційний пошук, проаналізувала вітчизняну та зарубіжну наукову літературу з досліджуваної проблеми, самостійно провела набір пацієнтів у дослідні групи, а також практично здорових осіб у групу контролю, статистичну обробку отриманих даних, науковий аналіз та узагальнення результатів досліджень, сформулювала основні наукові положення і висновки дисертації, написала й оформила дисертаційну роботу. В наукових працях, опублікованих у співавторстві, викладено фактичний матеріал дисертації.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи оприлюднено на 71-й науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з Міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної медицини»

(Самарканд, 2017), XII науково-практичній конференції молодих вчених і студентів Таджицького державного медичного університету імені Абу Алі ібн Сіні з міжнародною участю «Роль молоді в розвитку медичної науки» (Душанбе, 2017), X і XI науково-практичних конференціях «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2017, 2018), XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2019), підсумковій LXII науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», присвяченій 165-річчю від дня народження І.Я. Горбачевського, (Тернопіль, 2019), XII українському біохімічному конгресі (Тернопіль, 2019), III Всеукраїнській науково-практичній конференції з Міжнародною участю «Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги» (Тернопіль, 2019), науково-практичній конференції з Міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб», присвяченій 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої (Харків, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць, із яких 5 статей в іноземних періодичних виданнях, що індексуються у науковометричній базі SCOPUS, 2 – у фахових виданнях, що включені у Перелік наукових фахових видань України, 2 – у профільних наукових журналах, 8 – в матеріалах наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 193 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи досліджень», двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел, що містить 346 бібліографічних описів, та додатків. Роботу проілюстровано 44 таблицями та 14 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 40 сторінках.

РОЗДІЛ 1
ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ Й
АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: ПОШИРЕНІСТЬ, ФАКТОР РИЗИКУ,
ВКЛАД ГЕНЕТИЧНИХ І МЕТАБОЛІЧНИХ ЧИННИКІВ У
ПАТОГЕНЕЗ (огляд літератури)

1.1 Поширеність коморбідної патології при хронічному обструктивному захворюванні легень

Враховуючи те, що сьогодні зростає поширеність тютюнокуріння [21], а також забруднення повітря [22], хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) виступає тихим вбивцею у країнах із низьким та середнім рівнем розвитку. Поширеність ХОЗЛ неухильно зростає й, на думку дослідників, до 2030 р. це захворювання стане третьою за значимістю причиною смертності [23]. В усьому світі 10–20 % населення у віці понад 40 років (близько 80 млн) страждає від ХОЗЛ [24]. Щогодини від ХОЗЛ помирає близько 250 пацієнтів, і це більше, ніж від раку молочної залози та інших легеневих патологій [25]. За оцінкою експертів, у 2016 р. 5 % смертей в усьому світі спричинили саме ХОЗЛ, з них 90 % спостерігалися в країнах з низьким і середнім рівнем розвитку [26], хоча інші дані свідчать про високу смертність від ХОЗЛ також в економічно розвинутих регіонах [27]. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), до 2020 р. дане захворювання займатиме 3 місце у світі в структурі смертності й 5 – в структурі непрацездатності [28–32].

Варто відмітити, що існує велика розбіжність у поширеності ХОЗЛ серед країн світу. Так, світове поширення ХОЗЛ становить 9,2 %, тоді як у країнах Латинської Америки – 13,4 % [33] порівняно з 6 % в США [34, 35] і 8,6 % у Японії [36]. Кількість жителів Канади у віці 35 років і старше, яким поставили діагноз ХОЗЛ, збільшилася на 82 %: з 1,1 млн (в період між 2000–

2001 рр.) до трохи більше 2 млн (у 2012–2013 рр.) [37]. У 2016 р. поширеність ХОЗЛ в Індії становила 4,2 %, що виводить дане захворювання на друге місце серед усіх хвороб в Індії [38]. В Європі також спостерігається висока варіабельність поширеності ХОЗЛ (від 4 до 10,2 %) [39]. Результати статистичного дослідження, проведеного в Англії, показують, що близько 6 % дорослого населення має ХОЗЛ [40]. У Греції поширеність ХОЗЛ, за різними даними, коливається від 9,6 до 17,1 % [41]. Результати дослідження CORE (Chronic Obstructive Respiratory diseases in CIS countries) показали, що поширення ХОЗЛ становило 10,4; 13,8 та 4,3 кількість на 1000 населення відповідно в Україні, Казахстані та Азербайджані [42].

Одним із визначальних чинників прогнозу при ХОЗЛ є наявність системних проявів захворювання та коморбідних станів. Проблема конкордатної коморбідності в медицині завжди пов'язана зі зниженням якості життя пацієнта, підвищенням ризику розвитку ускладнень, прогресуючою інвалідизацією, більш високим ризиком смертності від хронічних захворювань, у тому числі від ХОЗЛ [43]. Наукові дані свідчать, що конкордантні коморбідні стани можуть впливати на клінічний перебіг ХОЗЛ більше ніж зменшення показників функції зовнішнього дихання [44, 45]. Коморбідна патологія при ХОЗЛ істотно впливає на якість життя пацієнта, частоту загострень та тривалість життя [3]. Результати дослідження L. E. Vanfleteren et al. показали, що 97,7 % пацієнтів із ХОЗЛ мали одне або більше супутніх захворювань, а у 53,5 % осіб діагностували чотири або більше цих захворювань [4]. При цьому найпоширенішими супутніми захворюваннями є тривожність/депресія, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, легенева гіпертензія, метаболічний синдром, діабет, остеопороз та гастроезофагеальна рефлюксна хвороба [5–7].

Встановлено, що ХОЗЛ є попередником розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та/або його загострення [46, 47]. Результати популяційного дослідження показують, що серед 82 досліджених

захворювань артеріальна гіпертензія була супутньою патологією із найвищою поширеністю серед хворих на ХОЗЛ (24 %) [8]. Подібні результати спостерігали у дослідженні KNHANES V (Korean National Health and Nutrition Examination Survey), де серед 15 супутніх захворювань тільки артеріальна гіпертензія та анамнез туберкульозу легень були незалежно пов'язані з ХОЗЛ [9]. Результати іншого дослідження свідчить, що у 25 % пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями виявляють ХОЗЛ [10]. Результати великих епідеміологічних досліджень показали, що основною причиною смертності пацієнтів із ХОЗЛ є серцево-судинні ускладнення, а не дихальна недостатність. За даними L. Rasputina хворі на ХОЗЛ мають в 2–3 рази більший ризик розвитку кардіоваскулярної смертності, в якій безпосередню роль відіграє АГ [48]. Адже відомо, що АГ є основним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань, таких, як ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда та хронічна серцева недостатність. У структурі поширеності серед хвороб системи кровообігу у дорослих саме АГ посідає перше місце, становлячи відповідно 46,2 і 42,1 %, для працездатного населення – відповідно 53,8 та 46,5 %, причому за останніми даними в Україні зареєстровано понад 12 млн таких хворих, а це 23 % усього населення країни [49–51]. Протягом останніх 30 років в Україні поширеність серцево-судинних захворювань зросла в 3,5 рази, а рівень смертності від них – на 46 %. [52]. Поширення артеріальної гіпертензії також було значно вищим у хворих на ХОЗЛ [53]. Виявилось, що пацієнти із ХОЗЛ мають в 2–3 рази більший кардіоваскулярний ризик [54, 55], при цьому гіпертонічна хвороба відіграє безпосередню роль. За результатами численних досліджень встановлено, що серцево-судинна захворюваність і смертність у пацієнтів із ХОЗЛ практично в 2 рази вища порівняно із загальною популяцією [56, 57]. Разом з тим, встановлено, що більше ніж 50 % хворих на ХОЗЛ мають артеріальну гіпертензію [58].

Причиною частої асоціації ХОЗЛ і ССЗ може бути загальний фактор ризику – тютюнокуріння [59–61], а також персистуюче системне запалення, хронічні інфекції, прийом деяких лікарських засобів, що підвищують симпатичну активність нервової системи [62]. S. S. Kweon et al. показали, що у курців реєструють більшу товщину інтими, великий діаметр загальних сонних артерій та значно вищі показники артеріального тиску порівняно з особами, які не курять [63]. У даний час наявні наукові дані про те, що хронічне персистуюче системне запалення, присутнє при ХОЗЛ, робить свій внесок у патогенез атеросклерозу і ССЗ у пацієнтів із ХОЗЛ.

На сьогодні взаємовідношення між ХОЗЛ та супутніми захворюваннями мають декілька пояснень. З одного боку, системне запалення в легенях, яке характерне для ХОЗЛ, зумовлює розвиток коморбідної патології. На думку інших авторів, ХОЗЛ є одним із проявів системного запального стану з мультиорганним ураженням [64–66]. Це означає, що дослідження біохімічних процесів, патогенетичних механізмів, клінічних проявів ХОЗЛ повинне охоплювати не лише легені, але й організм у цілому [67].

Таким чином, коморбідність повинна розглядатися з більшою увагою в стратегіях контролю за ХОЗЛ і має бути важливою складовою коваріативних аналізів у дослідженні коморбідності [68].

1.2 Роль оксидативного стресу в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень

Обструкція повітряних шляхів при ХОЗЛ характеризується поступовою втратою функцій легень унаслідок поєднання захворювань дихальних шляхів (наприклад обструктивного бронхіоліту) і паренхіматозної деструкції (наприклад емфіземи) [69]. Патолофізіологія даного захворювання складна і значною мірою на даний час не вивчена. Більшість дослідників визначає

локальні та системні зміни у хворих на ХОЗЛ, що включають оксидативний стрес, зміну рівнів гострофазових білків та запальних медіаторів, у тому числі інтерлейкінів 8- і 4-, фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), хоча й немає єдиної точки зору щодо їх ролі при цьому захворюванні [70]. Вважають, що оксидативний стрес розвивається у хворих на ХОЗЛ унаслідок хронічного впливу цигаркового диму через високу концентрацію окиснювачів і реактивних форм кисню [71]. Тютюновий дим залишається ключовою причиною ХОЗЛ в усьому світі. Враховуючи, що цей дим містить тисячі шкідливих речовин, його патогенність не може бути вивчена однією сполукою. Крім нікотину, важких металів і канцерогенів, тютюновий дим призводить до значного впливу таких оксидантів як алкільні, алкоільні та пероксильні органічні вільні радикали, α , β -ненасичені альдегіди, супероксид, N_2O й оксид азоту, що потребує глибшого дослідження [72].

За фізіологічних умов в живому організмі постійно відбуваються процеси, які супроводжуються продукцією активних форм кисню (АФО), а також процеси, пов'язані з їх участю [73]. Кисневі радикали генеруються при гіпоксії, ішемії-реперфузії, гіпероксії, при дисфункції мітохондрій, при ушкодженні ендотелію, метаболізмі ненасичених жирних кислот [74]. АФО можуть призводити до деструкції мембран і ушкодження клітин, незалежно від активності системи антиоксидантного захисту [75]. Порушення роботи будь-якої ділянки дихального ланцюга зумовлює продукцію АФО, при цьому характер впливу АФО залежить від вмісту їх у клітині. Так, незначне зростання генерації АФО призводить до гіпоксичної адаптації за допомогою $NF1\alpha$ – опосередкованої регуляції, помірне – до формування запальної відповіді, значне – до формування пор у мембранах мітохондрій, активації $ATG-4$ гена з подальшою аутофагією і апоптозом [76]. Науковці зазначають, що АФО, у свою чергу, індукують продукцію прозапальних цитокінів у клітинах імунної системи за допомогою активації RIG-I-подібних рецепторів, мітогенактивованих протеїнкіназ й інфламасом [77]. Було встановлено

механізм індукції генерації АФО ФНП- α , при цьому останній має стимулювальну дію на Ca^{2+} -залежний шлях утворення АФО, тоді як концентрація ФНП- α зростає при запальних захворюваннях дихальних шляхів [78, 79]. При дослідженні медіаторів запалення встановлено, що рівень лейкоцитів, концентрація ФНП- α та інтерлейкіном (IL)-8 були найвищими у хворих на ХОЗЛ як і рівні фібриногену та IL-6, порівняно з пацієнтами, які не мають ХОЗЛ [80]. Необхідно зауважити, що рівень лейкоцитів, концентрація ФНП- α та IL-8 також були підвищені у хворих, які не мали ХОЗЛ, проте курили порівняно із хворими контрольної групи (особи без ХОЗЛ і які не курять) [81]. Таким чином, ХОЗЛ є системним запальним захворюванням з акцентом на запалення легень.

Оксидативний стрес є ключовою частиною у ланцюзі подій, що призводять до запалення. Гранулоцитарні пероксидази відіграють роль тригерів в оксидативному стресі [82]. Вважають, що АФО та оксидативний стрес відіграють центральну роль при дисфункції клітин та ушкодженні тканин. АФО також модулюють ряд сигнальних шляхів клітин, що спричиняють активацію фактора транскрипції та вивільнення медіаторів запалення [83]. АФО індукують трансдукцію сигналу молекули адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1) [84]. Залучення вільних кисневих радикалів у патологічний процес пов'язане з багатьма захворюваннями дихальної системи, зокрема ХОЗЛ, гострим респіраторним дистрес-синдромом, бронхолегеневою дисплазією, емфіземою, пневмоконіозом, гіпероксією, муковісцидозом і бронхіальною астмою [85].

За умови ХОЗЛ активовані в дихальних шляхах нейтрофіли, макрофаги й епітеліальні клітини продукують АФО. Супероксидні аніони, що генеруються NADPH оксидазою, перетворюються в гідроген пероксид (H_2O_2) за допомогою супероксиддисмутази (СОД). H_2O_2 потім перетворюється у воду за допомогою каталази. Супероксидні аніони можуть взаємодіяти з H_2O_2 при наявності вільного феруму з утворенням високореактивного

гідроксильного радикалу ($\cdot\text{OH}$), або ж поєднуватися з NO й утворенням пероксинітриту, який також генерує $\cdot\text{OH}$. АФО зумовлюють ланцюгові реакції у ліпідах із накопиченням ліпідних радикалів LJ , LOOJ , LOOH і алкоксилів LOJ . Це веде до вільнорадикального окиснення, яке включає ініціацію і продовження ланцюга, а реакція LOOH з Fe^{2+} зумовлює його розгалуження, що в результаті завершується утворенням мінорних метаболітів: малоновий діальдегід, етан, пентан [86]. Малоновий діальдегід є основним продуктом пероксидного окиснення ліпідів, який відповідає за цитопатологічні ефекти [87]. Гідропероксидази та АФО атакують інші структури клітин, такі, як протеїни та дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) [88]. Дослідники зазначають, що пероксидне окиснення протеїнів є не тільки пусковим механізмом патологічних процесів при стресі, але й одним з найбільш ранніх маркерів окисдативного стресу та відображенням ступеня окиснювального ураження клітин та резервно-адаптаційних можливостей організму [80, 89]. Оксидативний стрес веде до окиснення арахідонової кислоти і формування нової генерації простаноїдних медіаторів, так званих ізопростанів, які можуть проявляти виражені функціональні ефекти, включаючи бронхоконстрикцію й ексудацію плазми [90]. Крім того, зростання 8-ізопростану при ХОЗЛ є додатковим маркером запалення в дихальних шляхах, який корелює безпосередньо з обструкцією дихальних шляхів [91].

Гіперсекреція слизу, що виникає під дією ксантиноксидази, може викликати обмеження проходження повітря по дихальних шляхах [92]. Зростання продукції слизу внаслідок епітеліального росту, стимульованого окиснювальними агентами, відбувається разом із порушенням циліарної системи, що сприяє більшому накопиченню і, нарешті, застою слизу в дихальних шляхах [93].

Для протидії негативним ефектам оксидативного стресу в організмі є ензимна і неензимна ланки системи антиоксидантного захисту. Їх активність

залежить від стереоелектронних ефектів ароматичного та хроматинового кілець, орто- та пароположенням гідроксильних груп антиоксидантів, тіоловими сполуками, хелатуванням металів змінної валентності, рецепторними взаємодіями з клітинною мембраною та від інших властивостей. Високу антиоксидантну ефективність проявляють мідь-цинковмісна СОД, гемовмісна каталаза, селеновмісна глутатіонпероксидаза. Результати аналізу літературних джерел показують, що внутрішньоклітинний антиоксидант глутатіон є головною захисною системою в епітелії легень [94]. Захисні ефекти спорідненої антиоксидантної системи, розташованої в епітелії, ймовірно, регулюються генами. Це може бути однією з причин, чому лише в 10 % осіб, які курять, розвивається ХОЗЛ [95]. Головний антиоксидантний транскрипційний фактор Nrf2 недавно було включено до широкого діапазону патогенетичних змін у легенях. Nrf2 контролює більше 100 генів, що беруть участь в антиоксидантному захисті [96]. У мишей, в яких відсутній Nrf2, спостерігається підвищена сприйнятливість до запалення легень при гострому впливі тютюнового диму, підвищена експресія RTP801, а при хронічному впливі також спостерігається підвищена сприйнятливість до апоптозу альвеолярних клітин і розвитку емфіземи [97].

Проведений аналіз літературних даних показав, що оксидативний стрес відіграє вагомую роль у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень, проте механізми його впливу потребують детальнішого і глибшого дослідження.

1.3 Патогенез артеріальної гіпертензії: роль окиснювальних процесів

У даний час під АГ розуміють багатофакторне захворювання, що виникає унаслідок комбінованої дії багатьох генетичних, екологічних та поведінкових чинників. Хоча етіологія АГ у більшості випадків невідома, захворювання, як правило, починається після п'ятдесяти років, часто

пов'язане зі збільшенням споживання солі й ожирінням, та має тісний зв'язок із сімейним анамнезом, підкреслюючи можливість генетичної схильності до захворювання [98]. Патогенез АГ є багатофакторним і дуже складним. Чинниками, що відіграють важливу роль у патогенезі АГ, є генетика, активація нейрогормональних систем, таких, як симпатична нервова система та ренін-ангіотензин-альдостеронова система, ожиріння та збільшення споживання солі в їжі [99]. Враховуючи багатофакторний характер гомеостазу АТ, будь-яка його зміна через певний чинник найчастіше компенсується зворотним зв'язком, взаємодоповняльними діями або зміною в деяких інших механізмах контролю, намагаючись повернути АТ у норму. Лише у випадку, коли баланс між фактором/ами порушений настільки, що компенсаторні механізми не здатні відновити баланс, виникає клінічна картина АГ [100].

У зв'язку з широким спектром факторів і механізмів існує декілька концепцій розвитку АГ: нейрогенна теорія Г.Ф. Ланга (1950 р.) і А.Л. М'ясникова (1954 р.), об'ємно-сольова теорія А. Гайтона, мембранна теорія Ю.В. Постнова і С.Н. Орлова. Ці концепції враховують роль симпатичної нервової системи (СНС), ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і ниркової регуляції балансу натрію у виникненні й прогресуванні АГ [101, 102].

Згідно з нейрогенною теорією одним з істотних факторів патогенезу АГ залишається хронічний емоційний стрес [103]. Під впливом подразників зовнішнього середовища порушується вища нервова діяльність, що призводить у кінцевому випадку до стійкого порушення вегетативних центрів регуляції АТ [104]. У результаті стимуляції симпатичної нервової системи розвивається периферична вазоконстрикція, збільшується частота серцевих скорочень, вивільняється норадреналін із наднирникових залоз, а також різко зростає системний АТ [105].

Згідно з теорією водно-сольового порушення А. Гайтона, в основі розвитку АГ лежить порушення видільної функції нирок, що призводить до затримки в організмі води і натрію [106]. При цьому підвищення АТ пов'язано з активацією симпатoadреналової системи й підвищенням загального периферичного опору. Для компенсації підвищення АТ розвиваються гіпертензивний діурез і натрійурез [107, 108].

Згідно з мембранною теорією Ю. В. Постнова і С. Н. Орлова, основною причиною підвищення АТ є генетично зумовлений дефект клітинних мембран [109]. Встановлено, що спадкова патологія клітинних мембран призводить до порушення надходження катіонів через плазмолему і підвищення концентрації іонів кальцію в цитоплазмі, що, у свою чергу, зумовлює гіперактивацію симпатoadреналової системи, зміни скорочувальної здатності артеріол і підвищення АТ [110]. Згідно з мембранною концепцією, запропонованою Ю. В. Постновим, структурно-функціональні порушення, виявлені в еритроцитах, залучені у патогенез АГ через їх прояви в органах для тривалої підтримки підвищеного АТ [111]. При цьому зростає концентрація реніну й ангіотензину II, який є вазоконстриктором і виступає медіатором судинного ремоделювання шляхом індукції білкового синтезу в клітинах гладеньких м'язів судин, активації генів цитокінів [102, 112]. Залежно від ангіотензинових рецепторів, з якими взаємодіє ангіотензин II, реалізуються різні його ефекти. Так, при його взаємодії з рецепторами 1 типу спостерігають вазоконстрикцію, судинну проліферацію і запалення, тоді як при взаємодії з рецепторами 2 типу виникає вазодилатація, апоптоз й пригнічення проліферації [113, 114]. У цілому в розвитку АГ бере участь підвищення активності ангіотензину II, який зумовлює хронічну реактивацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, порушення балансу пресорних і депресорних систем [115].

Дослідження останніх років свідчить про те, що окрім основних патогенетичних концепцій, при розвитку АГ необхідно також враховувати

такі механізми, як ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес і неспецифічне запалення [116–119]. Ендотеліальна дисфункція пов'язана з патофізіологією різних форм серцево-судинних захворювань, у тому числі з АГ. Її розглядають як порушення, що характеризується зменшенням вазодилатації, прозапальним станом та протромботичних проявами, що призводить до судинного запалення, яке частково може бути опосередковане АФО, утвореним активованими мононуклеарними клітинами [120]. Варто зазначити, що хоча вільні кисневі радикали є посередниками нормальних біологічних ефектів, пов'язаних із функцією судин на клітинному рівні, підвищений їх рівень може спричинити патологічні зміни, що спостерігаються при серцево-судинних захворюваннях [121]. АФО виступають у ролі відновно-чутливих модуляторів АТ [122]. Ряд дослідників представили результати, які вказують на підвищену концентрацію АФО як у пацієнтів з АГ, так і за умови різних експериментальних моделей гіпертензії [123–125]. Крім того, ця гіперпродукція АФО супроводжується зниженням антиоксидантного потенціалу [126]. Такі дані підтверджують участь судинного окиснювального стресу в механізмі розвитку АГ [127]. Крім того, було виявлено сильний зв'язок між параметрами АТ та рівнем 8-ізопростану, який є маркером оксидативного стресу [128]. Варто зазначити, що в експериментальних моделях із генетичним дефіцитом ензимів, що генерують АФО, рівень АТ нижчий порівняно з даними у нелінійних тварин [129, 130].

Серед АФО у судинній системі особливо важливими є супероксид-аніон радикал і гідрогену пероксид. Супероксид-аніон радикал є одним із найважливіших джерел вільних радикалів в організмі, який виробляється у мітохондріях. Варто відмітити, що у судинах можуть існувати різні джерела АФО. Одним з найбільш досліджуваних джерел вільних радикалів є NADPH оксидаза. Кілька інших ензимів, включаючи NO-синтазу, ксантиноксидазу та мітохондріальні ензими, також можуть сприяти генерації АФО. Судинна система та нирки також є джерелами кисневих радикалів, дериватів NADPH

оксидази, що відіграє важливу роль в ураженні судин та дисфункції нирок. Ця система функціонує як донор електронів і каталізує зменшення кисню NADPH, що збільшує генерацію супероксидної регуляції NADPH оксидази у хворих на АГ.

Функція супероксид аніон-радикалу (похідного NADPH оксидази) – це інактивація монооксиду нітрогену (NO) у реакції, яка утворює пероксинітрит, що призводить до порушення вазодилатації, пов'язаної з ендотелієм. NADPH оксидаза є початковим джерелом АФО. Супероксид аніон-радикал поєднується з NO, який синтезується ендотеліальною NO синтазою (eNOS), утворюючи пероксинітрит. У свою чергу, пероксинітрит окиснює і дестабілізує eNOS для отримання додаткового супероксид аніон-радикалу. [131]. Окиснення або дефіцит тетрагідробіоптерину та L-аргініну, які є двома кофакторами дії eNOS, пов'язані з роз'єднанням шляху L-аргінін-NO, що призводить до збільшення eNOS опосередкованої генерації супероксид аніон-радикалу і зменшення утворення NO [132]. Ксантиноксидаза, яка на думку дослідників, бере участь у механізмах розвитку АГ, також є важливим джерелом АФО в ендотелії судин. Ксантиноксидоредуктаза (КОР) каталізує два останні кроки метаболізму пурину (окиснення гіпоксантину до ксантину та ксантину до сечової кислоти) та відновлення кисню до супероксиду. Як транскрипційний, так і посттрансляційний механізми регулюють функцію КОР. Експресія КОР може бути підвищена за рахунок ангіотензину II, запальних цитокінів та гіпоксії. КОР існує у 2 формах: ксантиндегідрогенази, яка перетворюється в ксантиноксидазу за допомогою окиснення сульфгідрильної групи або обмеженого протеолізу. Під час перетворення гіпоксантину в сечову кислоту ксантиноксидаза виробляє супероксидні аніони з кисню і згодом генерує гідрогену пероксид, тоді як ксантиндегідрогеназа використовує NAD^+ для генерування NADH [133].

Варто відмітити, що результати окремих досліджень показали, що ангіотензин II сприяє не тільки розвитку АГ, але і ушкодженню АГ-

опосередкованих органів через стимуляцію NADH та NADPH оксидаз, збільшення АФО, у тому числі супероксид-аніон радикал, що веде до запалення. Крім того, інтерлейкін-6 під впливом ангіотензину II сприяє виробленню NADH та NADPH, змінюючи судинну проникність, звуження та ступінь фіброзу [134, 135].

Реакція пероксинітриту з ліпідами призводить до пероксидного окиснення з утворенням кон'югованих дієнів та малонового діальдегіду (МДА) [136]. Продукти пероксидного окиснення можуть проявляти себе як токсичні біфункціональні електрофіли завдяки реакційній здатності з білками, фосфоліпідами та ДНК, утворюючи кінцеві стабільні продукти з утворенням пропан-аддуктів [137]. Отже, зміна властивостей молекули, наприклад її заряду, може призвести до модифікованих взаємодій клітина-матриця. Відомо, що пероксиди ліпідів, які зазвичай наявні в ліпопротеїнах або мембранах, індукують пероксидацію ліпідів, інгібують мітохондріальну систему надходження електронів та окиснюють сульфгідрильні групи протеїнів, змінюючи їх функцію або порушуючи шляхи проведення сигналу [138].

Неензимне пероксидне окиснення арахідонової кислоти призводить до утворення F₂-ізопростанів, які також є продуктами пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). F₂-ізопростани є потужними судинозвужувальними простаноїдами, утвореними з етерифікованої арахідонової кислоти, каталізованої вільними радикалами (не каталізується циклооксигеназами) при оксидативному стресі. Через механізм їх утворення, специфічні структурні особливості, що відрізняють їх від інших продуктів, що утворюються вільними радикалами, та їх хімічну стійкість, вони найвірогідніше відображають процес ПОЛ в організмі [139]. 8-Iso-PGF₂α, основний F₂-ізопростан, в даний час вважається одним із найнадійніших показників окиснювального стресу *in vivo*, а підвищене утворення ізопростанів пов'язане з багатьма серцево-судинними факторами ризику

[140]. Однак результати досліджень показали суперечливі результати щодо АГ та ізопростанів, тому зв'язок між F₂-ізопростанами та АГ все ще залишається невизначеним [141–143].

У цілому результати аналізу літературних джерел підтверджують наше припущення, що однією з найвірогідніших причин АГ є оксидативний стрес. Свідченням цього є також дослідження, в яких описано як оксидативний стрес спричиняє ендотеліальну дисфункцію через зниження біодоступності ключового судинного регулятора NO, а також збільшення затримки натрію і води, зміни симпатичного відтоку, що призводить до підвищення АТ [144–149].

1.4 Дослідження поліморфізму генів ангіотензиноперетворюючого ферменту й ангіотензиногену в пацієнтів із артеріальною гіпертензією й хронічним обструктивним захворюванням легень

Як артеріальна гіпертензія, так і ХОЗЛ є захворюваннями з генетичною схильністю, яку складають безліч генів, їх поєднання, міжгенні взаємодії й епігенетичні процеси. При взаємодії «несприятливих» генетичних і зовнішніх чинників ризику формується хвороба [18, 19]. Результати деяких попередніх досліджень показали, що на розвиток та прогресування ХОЗЛ впливають генетичні фактори [150, 151], інші – не показали взаємозв'язку [152, 153].

У патогенезі АГ найбільше досліджень ренін-ангіотензинового каскаду стосуються одиничних генів, які контролюють окремі біохімічні ланки цього складного процесу. Дослідники зазначають, що суперечливість результатів проведених досліджень пояснюється складністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і множинністю фізіологічних ефектів на різні системи організму. Взаємовиключні дані про роль поліморфізму генів РААС у розвитку патології серцево-судинної системи в людей різних

популяцій свідчать про необхідність подальших досліджень [154]. РААС – це система ферментів і гормонів, які регулюють артеріальний тиск, електролітний та водний баланс. Ренін-ангіотензиновий каскад починається із секреції реніну, ферменту аспартил-протеїнази, субстратом для якого є ангіотензиноген (angiotensinogen – AGT) з подальшим відщепленням ангіотензину I. Далі, при гідролізі ангіотензину I під дією ангіотензиноперетворюючого ферменту (angiotensin I-converting enzyme – ACE) утворюється ангіотензин II – октапептидний гормон, потужний вазоконстриктор і стимулятор клітинного росту. Біологічні функції ангіотензину II реалізуються при зв'язуванні зі специфічними рецепторами. Встановлено, що рецептори 1-го типу до ангіотензину II (angiotensin II receptor type 1 – AT2R1) беруть участь у реалізації найбільшої кількості встановлених фізіологічних і патофізіологічних функцій ангіотензину II [155].

На основі попередніх знань про біологічні функції, поліморфізми в різних генах РААС були широко вивчені та спрямовані на дослідження впливу генетичної мінливості РААС на АГ [156, 157]. У різних етнічних групах вивчалася ролі генів ангіотензиноперетворюючого ферменту, ангіотензиногену (AGT), рецепторів ангіотензину II типу 1 (AGTR1) та альдостеронсинтази (CYP11B2) при гіпертензії [158–160]. При цьому поліморфізми генів компонентів РААС були виявлені у різних популяціях, а також у декількох різних клінічних випадках [161]. Ген ангіотензиногену (AGT) локалізований на довгому плечі хромосоми 1 в локусі 1q42-q43, містить 5 екзонів. У гені AGT найбільш вивченими є поліморфні варіанти M235T і T174M. Поліморфізм T174M (rs4762) характеризується заміною треоніну в пептидному ланцюзі в позиції 174 на метіонін, що викликано точковою заміною цитозину на тимін у позиції 521 гена AGT (C521T). Поліморфізм M235T (rs699) – це заміна метіоніну на треонін у позиції 235 пептидного ланцюга, яка зумовлена точковою заміною тиміну на цитозин у

позиції 704 гена AGT (T704C) [162]. Поліморфним варіантом, включеним в наше дослідження, була одонуклеотидна заміна тиміну на цитозин в 704 м положенні другого екзона гена ангіотензиногену, яка веде до заміни Met → Thr в положенні 235 кінцевого продукту (M235T).

У носіїв алеля 235T (при поліморфізмі M235T) і носіїв алеля 174M (при поліморфізмі T174M) рівень ангіотензиногену в крові підвищений щодо норми [163]. Л. Є. Фішук проаналізував частоти гаплотипів за досліджуваними поліморфними варіантами гена AGT (4 можливих гаплотипи) у вікових підгрупах жінок із АГ порівняно з контролем. При аналізі отриманих частот гаплотипів вірогідних відмінностей у групах порівняння не виявлено [164]. Хоча, згідно з результатами, отриманими у дослідженні V. U. Mohana et al., наявність гаплотипу 235M/174M свідчить про підвищення ризику розвитку АГ у жінок [165]. Можливо різниця в тому, що даний колектив авторів проводив дослідження в групах жінок із АГ та контролю без розподілу за віком дебюту захворювання.

У дослідженні M. J. Van Rijn et al. доведено зв'язок T-алеля за M235T-поліморфним сайтом гена AGT із підвищеним артеріальним тиском, розвитком атеросклерозу та його ускладнень [166]. Зв'язок поліморфних варіантів гена AGT із різними серцево-судинними захворюваннями обґрунтували ще в 1997 р. Walker W. et al. через прямий вплив AGT на рівень кров'яного тиску [167].

На даний час поліморфізм M235T гена AGT пов'язують із сприйнятливістю до АГ та ішемічної хвороби серця [168]. Необхідно відмітити, що науково доведено достовірний зв'язок T/T-генотипу за названим поліморфізмом із підвищеним ризиком розвитку різних підтипів ішемічного інсульту [169, 170]. Однак опубліковані висновки все ще є суперечливими, оскільки у дослідження були включені лише китайці. Дослідники також представили результати, згідно з якими поліморфізм гена AGT M235T є не лише варіацією гена-кандидата для фенотипів, пов'язаних з

потужністю/силою, але й генетичним маркером для прогнозування відповіді на тренування [171]. З іншого боку, Ває et al. (2007) не виявили жодної залежності між поліморфізмом M235T та артеріальним тиском, максимальною швидкістю споживання кисню або зміною параметрів метаболізму у відповідь на тривалі тренування [172]. F. Raygan et al. показали, що заміна M235T в AGT може бути генетичним фактором ризику інфаркту міокарда, особливо для азіатської популяції. Така заміна може впливати на структуру та функції AGT [173].

У цілому, згідно з даними В. П. Пішака та М. І. Кривчанської, ген AGT досліджено на усіх рівнях: «організменному (доведено взаємозв'язок між експресією гена і рівнем АТ); органному (підвищена активність ангіотензиногену в тканині нирок посилює реабсорбцію іонів Na^+); клітинному (базальний рівень експресії AGT визначається його активністю у клітинах печінки і проксимальних канальцях нирок); молекулярному (поліморфні варіанти промоторної ділянки A(-G) і C67, асоційовані з підвищенням базальної активності білка); генетичному (у близнюків, хворих на артеріальну гіпертензію, існує асоціація поліморфізму T235 (зчеплений ьз A(-G) з рівнем АТ і кількістю білка у плазмі крові); еволюційному (гіпотеза ощадливого, вигідного генотипу – «thrifty genotype»))» [155].

Ангіотензиноперетворюючий фермент є ендопептидазою, що складається з двох каталітичних доменів і зазвичай експресується ендотеліальними, епітеліальними і нейрональними клітинами [174]. Він існує як в мембранозв'язувальній (ACE), так і в розчинній (sACE) формах, причому остання виробляється під дією металопротеази цинку ('ACE секретаза'), яка розщеплює зрілий, мембранозв'язувальний ACE в юкстамембранному позаклітинному домені для вивільнення великої позаклітинної частини ферменту [175, 176]. Відома функція ACE пов'язана з ренін-ангіотензиноювою системою, в якій ACE каталізує утворення вазоконстриктора ангіотензину II (Ang II) з його невазоактивного

попередника ангіотензину I (Ang I), а також відповідає за інактивацію вазодилататора брадикініну [177]. Ангіотензин II є потужним вазопресором, який регулює артеріальний тиск і водно-сольовий баланс, головним чином, через біосинтез альдостерону [178]. На даний час відомо, що майже усі органи організму мають власну локальну паракринну ренін-ангіотензинову систему з органоспецифічними діями [179].

Результати декількох досліджень показують, що поліморфізм інсерції/делеції (I/D) у гені ACE пов'язаний із підвищенням рівня плазмового ACE [180]. У багатьох дослідженнях описано зв'язок гена ACE з есенціальною гіпертензією [181]. З іншого боку, окремі дослідники не встановили суттєвих відмінностей у розподілі алелів та генотипів поліморфізму генів ACE між нормотензивним контролем та артеріальною гіпертензією [182–184].

ACE має широкий спектр ділянок інсерції/делеції [185]. Поліморфізм гена ACE відомий своєю наявністю або відсутністю елемента 287 bp в інтроні 16 на хромосомі 17. Риси та генетичні механізми, пов'язані з гіпертензією, можуть змінюватись в осіб різних расах та їх етнічних ознаках [186]. На відміну від населення Кавказу, в азіатських популяціях є обмежена кількість досліджень щодо взаємозв'язку поліморфізмів ACE та гіпертензії. Незважаючи на те, що між деякими китайськими [187, 188] та індійськими [189, 190] популяціями існують асоціації між I/D поліморфізмом гена ACE та АГ, в інших дослідженнях спостерігають відсутність таких асоціацій [191]. Інші гени в РААС, включаючи AGT, AGTR1 та CYP11B2, також широко вивчені [192]. Дослідження Н. G. Mengesha et al. виявило, що I/D поліморфізмом гена ACE асоціюється з АГ у двох моделях, зокрема алельконтрастній моделі та рецесивній, домінантній та гомозиготній співдомінантній моделі [193]. У дослідженні S. M. Williams et al. описано, домінантний алель D, який важливий для посиленої експресії активності ACE

[194]. Цей висновок узгоджується з метааналізом, проведеним у Китаї [195], але суперечить метааналізу, який недавно провели Y. Y. Yandiswa et al. [196].

У 2017 р. Ji et al. також повідомили про систематичний пошук у каталозі GWAS щодо асоціації між низкою поліморфізмів у РААС та АГ. Багато поліморфізмів вірогідно не асоціювалися у дослідженнях, тоді як інші поліморфізми корелювали з ознаками, що не мають прямого зв'язку з гіпертензією [197]. Тим не менш, аналіз дуже великого біобанку Великої Британії, який нещодавно став доступним, виявив зв'язок між поліморфізмом генів РААС та ознаками, пов'язаними з гіпертензією на пороговому рівні [198]. Це вказує на необхідність адекватної статистичної обробки даних для виявлення асоціацій серед ознак, пов'язаних з АГ, у тому числі кореляцій з поліморфізмом генів AGT та ACE.

60 % ризику ХОЗЛ зумовлено спадковою генетичною сприйнятливістю [199]. Результати досліджень, пов'язані з геномом, переконливо показали, що ХОЗЛ є багатофакторним полігенним захворюванням [200]. Загально визнано, що ген, що кодує ACE, є кандидатом на сприйнятливість до ХОЗЛ [201–203]. Визначено, що низька активність ACE відіграє значну роль у розвитку ХОЗЛ, зокрема I/D поліморфізм гена ACE є перспективним локусом у сприйнятливості до ХОЗЛ [204]. Результати метааналізу Y. Ma et al. показали, що поліморфізм генів ACE не асоціювався із сприйнятливістю до ХОЗЛ у загальних генетичних моделях, проте результати підгрупового аналізу показали, що поліморфізм гена ACE, особливо генотип D/D, збільшував ризик сприйнятливості до ХОЗЛ у азіатців, але не у кавказців [205]. X. Busquets et al. у своїх дослідженнях показують, що наявність D/D генотипу гена ACE може підвищити ризик розвитку ХОЗЛ у курців [206]. Результати метааналізу, проведеного G. Xu et al свідчать про відсутність асоціації I/D поліморфізму гена ACE з ризиком ХОЗЛ [207]. Варто відмітити, що I/D поліморфізм гена ACE бере участь у роботі м'язів у хворих на ХОЗЛ 4 [208]. Результати іншого дослідження показали, що наявність I-алеля ACE

може спричинити стабільний перебіг ХОЗЛ [203]. Досліджень, що стосуються взаємозв'язку M235T AGT з ХОЗЛ, у доступній літературі є надзвичайно мало. С. Ayada et al. не спостерігали жодної кореляції між поліморфізмом АГТ M235T та ХОЗЛ, проте розподіл генотипів АГТ суттєво відрізнявся між ХОЗЛ та контролем, хоча частота генотипу для поліморфізму гена АГТ M235T у групі з ХОЗЛ показала значне відхилення від рівноваги Харді–Вайнберга, що є наслідком генетичного дрейфу [209].

Резюме

У цілому ідентифікація специфічних генів та конкретних чинників, що взаємодіючи, впливають на розвиток патологічного процесу, представляє великий інтерес для патофізіології. Незважаючи на величезний прогрес, досягнутий у вивченні патогенетичних особливостей хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії, викликом для науковців залишається прагнення дослідити генетичну основу коморбідного перебігу цих захворювань.

Проведений аналіз літературних даних показав, що оксидативний стрес відіграє вагомую роль у патогенезі як ХОЗЛ, так і АГ, проте механізми його впливу, особливо при коморбідному перебігу цих патологій, потребують детальнішого і глибшого дослідження.

На даний час у доступній науковій літературі відсутні дані щодо залежності вільнорадикального окиснення й антиоксидантного захисту від поліморфізму генів РААС, що обґрунтовує актуальність вибраного напрямку дослідження.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [210].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене дослідження включало 2 етапи:

1 етап – ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів із ХОЗЛ та коморбідною патологією, які упродовж 2014–2016 рр. перебували на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному й кардіологічному відділеннях комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради.

2 етап – клінічний етап, в якому проведено дослідження й аналіз показників, які були включені у дисертаційну роботу, хворих на ХОЗЛ, АГ й поєднання ХОЗЛ й АГ, які протягом 2016–2018 р. проходили стаціонарне лікування у пульмонологічному й кардіологічному відділеннях комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради.

2.1 Ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та коморбідною патологією

Ретроспективно проаналізовано 420 історій хвороб пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у терапевтичних відділеннях комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради, з діагнозом хронічного обструктивного захворювання легень протягом 2014–2016 рр.

Оцінювали історії хвороб шляхом вивчення паспортних та анамнестичних даних, аналізу об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів досліджень.

Протягом багатьох років ХОЗЛ вважали захворюванням переважно людей похилого віку чоловічої статі, проте останнім часом зростає також

кількість жінок і осіб працездатного віку, які хворіють на ХОЗЛ. Результати нашого дослідження вказують на те, що серед пацієнтів, хворих на ХОЗЛ, переважали особи чоловічої статі (65,95 %) (рис. 2.1). Якщо брати до уваги лише карти історій хвороб пацієнтів із ХОЗЛ 2 стадії (143 особи, об'єм форсованого видиху за 1 с – $(64,27 \pm 2,37)$ %), то поділ за статтю виглядає таким чином: чоловіки – 59,86 %, жінки – 40,14 %.

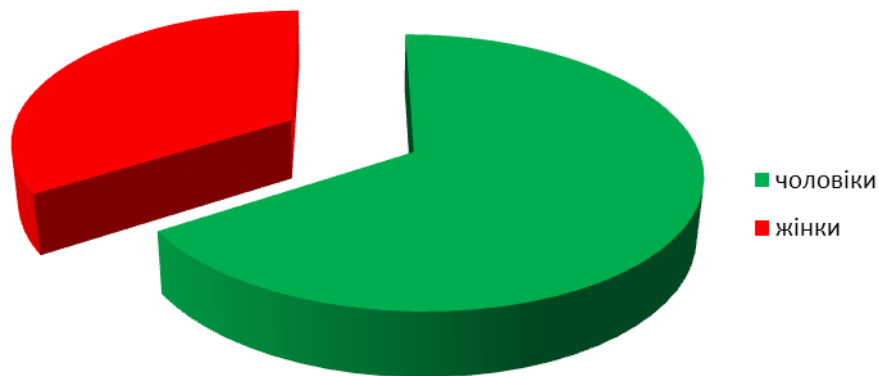


Рисунок 2.1 – Поділ пацієнтів, хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за статтю

Отже, результати нашого дослідження вказують на те, що переважають чоловіки у структурі захворюваності на ХОЗЛ. Порівнюючи вік хворих на ХОЗЛ 2 стадії різної статі, необхідно зазначити, що в чоловіків він становив $(48,16 \pm 1,47)$ року і практично не відрізнявся від показника у жінок – $((52,32 \pm 1,84)$ року). Отримані дані свідчать про переважно працездатний вік пацієнтів із ХОЗЛ, що зумовлює економічні втрати держави.

Враховуючи високу коморбідність ХОЗЛ і гіпертонічної хвороби (АГ), що поглиблює перебіг обох патологій, було проаналізовано основні статистичні дані з карт історій хвороб пацієнтів із ХОЗЛ без супутньої патології і з поєднаним перебігом ХОЗЛ 2 стадії і АГ 1 стадії. Встановлено, що серед 143 хворих на ХОЗЛ 2 стадії, 28,67 % не мали супутньої патології, 27,27 % – перебіг основного захворювання поєднувався з АГ 1 стадії, 43,36 %

– ХОЗЛ поєднувався з іншими захворюваннями. Результати аналізу отриманих даних за гендерною ознакою вказують на переважання у чоловіків коморбідності ХОЗЛ з іншими патологіями, причому найчастіше (у 33 % хворих) воно поєднувалося з АГ. В жінок, хворих на ХОЗЛ, окрім АГ, з високою частотою зустрічалась ішемічна хвороба серця й захворювання ендокринної системи (рис. 2.2).

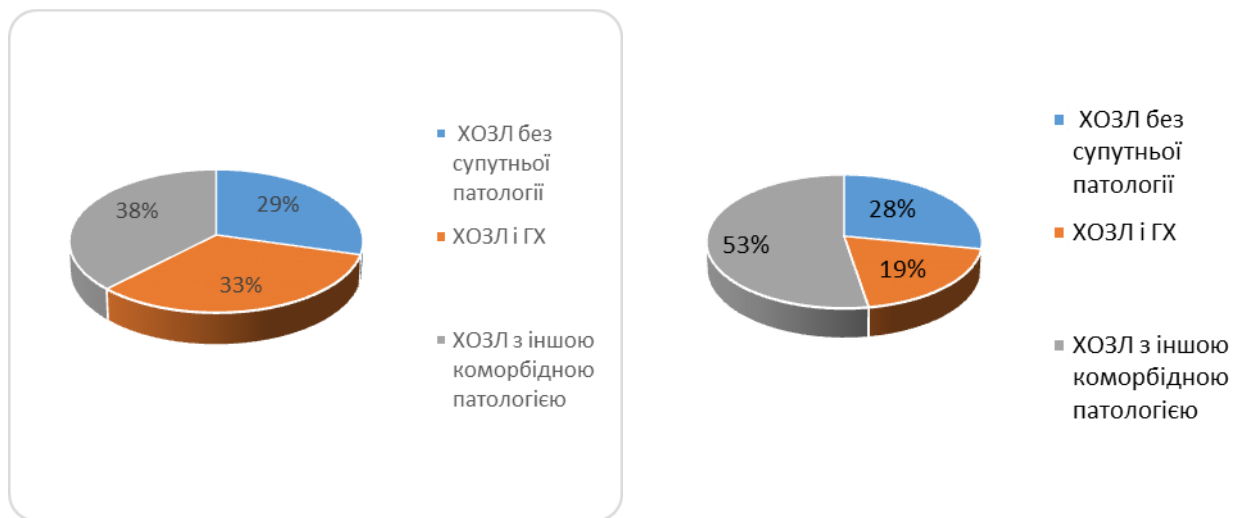


Рисунок 2.2 – Гендерний розподіл коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень II стадії з іншими патологіями

Результати проведеного аналізу показників основних груп пацієнтів із ХОЗЛ 2 стадії показали, що вік хворих при супутній АГ був достовірно вищим в осіб обох статей стосовно монопатології, при цьому в жінок він був більшим на 14,39 %, ніж у чоловіків (табл. 2.1).

Аналізуючи масу тіла пацієнтів різної статі, видно, що у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ й АГ маса тіла була вірогідно вища стосовно даних хворих на ХОЗЛ, відповідно у чоловіків на 17,5 % і в жінок – на 28,4 %. Варто також відмітити, що у чоловіків із ХОЗЛ 2 стадією маса тіла була вища на 23,3 %. Можна припустити, що у пацієнтів старшого віку з ХОЗЛ індекс маси тіла може розглядатися як чинник кардіоваскулярного ризику.

Таблиця 2.1 – Характеристика пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень залежно від статі

Показник	Пацієнти з ХОЗЛ 2 ст. без супутньої патології		Пацієнти з ХОЗЛ 2 ст. і АГ 1 ст.	
	чоловіча (n=25)	жіноча (n=16)	чоловіча (n=28)	жіноча (n=11)
Вік (роки)	45,96 ± 2,50	43,44 ± 3,38	55,39 ± 1,97*	63,36 ± 3,64*#
Маса (кг)	80,48 ± 2,82	65,27 ± 2,41#	94,54 ± 3,29*	83,82 ± 6,01*
Зріст (см)	173,68 ± 1,34	162,73 ± 0,99#	169,19 ± 6,03	161,91 ± 1,45
ЧСС (уд./хв)	76,68 ± 2,34	80,13 ± 1,51	81,21 ± 2,26	83,82 ± 2,25
САТ (мм рт. ст.)	131,60 ± 2,23	132,19 ± 2,23	147,32 ± 2,65*	145,45 ± 2,47*
ДАТ (мм рт. ст.)	82,80 ± 1,50	81,56 ± 1,49	91,79 ± 1,71*	90,91 ± 2,60*
ЧД (кількість дихальних рухів/хв)	21,56 ± 0,38	21,06 ± 0,42	21,68 ± 0,26	21,36 ± 0,36
Тривалість захворювання (роки)	5,13 ± 0,98	5,86 ± 1,85	11,68 ± 1,38*	6,91 ± 1,34#
Примітка 1. * – вірогідність достовірна між пацієнтами з ХОЗЛ 2 ст. однієї статі. Примітка 2. # – вірогідність достовірна між пацієнтами з ХОЗЛ 2 ст. різної статі.				

Встановлено, що середня тривалість захворювання коливалася в межах 5–6 років у пацієнтів обох статей із ХОЗЛ без супутніх патологій. В осіб жіночої статі тривалість захворювань не залежала від статі й коморбідності.

У чоловіків із поєднаним перебігом ХОЗЛ 2 ст. і АГ 1 ст. тривалість захворювання практично удвічі перевищувала показники інших груп. Отримані дані не мають єдиного пояснення і потребують детальнішого аналізу.

Отже, результати ретроспективного аналізу історій хвороб свідчать про те, що серед пацієнтів, хворих на ХОЗЛ, переважають особи чоловічої статі (65,95 %). Кількість жінок з 2 стадією ХОЗЛ було на 19,72 % меншим, ніж чоловіків. Серед пацієнтів із ХОЗЛ 2 стадії 28,67 % хворих не мали супутньої патології, 27,27 % – перебіг основного захворювання поєднувався з артеріальною гіпертензією 1 стадії, 43,36 % – ХОЗЛ поєднувався з іншими захворюваннями.

Результати аналізу отриманих даних за гендерною ознакою вказують на переважання у пацієнтів чоловічої статі коморбідності ХОЗЛ з іншими патологіями, причому найчастіше (у 33 % хворих) з артеріальною гіпертензією. В осіб жіночої статі, хворих на ХОЗЛ, окрім артеріальної гіпертензії, з високою частотою зустрічалась ішемічна хвороба серця й захворювання ендокринної системи.

2.2 Клінічна характеристика обстежених осіб

Було обстежено 76 пацієнтів на базі комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради протягом листопада 2016 р. до червня 2018 р. Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол засідання № 55 від 4 листопада 2019 р.).

При виконанні роботи керувалися загальними положеннями про порядок проведення клінічних випробовувань лікарських засобів та

експертизи матеріалів клінічних випробовувань відповідно до статей 7 і 8 Закону України «Про лікарські засоби» з урахуванням вимог Директиви 2001/20/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС, ICH GCP, Гельсінської декларації «Рекомендації для лікарів із проведення біомедичних досліджень із залученням людини» (1975), Ванкуверської конвенції (1979, 1994) про біомедичні експерименти, Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Формуляр інформованої згоди пацієнта, карта обстеження пацієнта, а також усі етапи дисертаційного дослідження були схвалені комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Виконане дослідження є клінічним, одномоментним, на кшталт «випадок-контроль». У дослідженні взяли участь 53 хворих на ХОЗЛ, 28 з яких мали коморбідну артеріальну гіпертензію 1 стадії, а також 23 пацієнти чоловічої статі з АГ 1 стадії. Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному та кардіологічному відділеннях комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради з 2016 до 2018 р. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. За віковим і статевим складом між групами хворих і практично здорових осіб істотної різниці не було. Усі пацієнти проінформовані про мету клінічного дослідження і дали письмову інформаційну згоду на свою участь у ньому. Конфіденційність інформації про особу і стан здоров'я пацієнта були збережені.

В цілому обстежених поділили на контрольну і 3 дослідних групи:

1 група – пацієнти з ХОЗЛ середнього ступеня обструкції (2 стадія), згідно з рекомендаціями GOLD (2016), n=25;

2 група – пацієнти з ХОЗЛ 2 стадії та АГ 1 стадії, n= 28;

3 група – пацієнти з АГ 1 стадії, згідно з рекомендаціями ESC/ESH з АГ (2018), n=23.

Критеріями включення у дослідження були: пацієнти чоловічої статі, вік яких на момент обстеження в межах 40–60 років, діагноз ХОЗЛ згідно з наказами МОЗ України та рекомендаціями Європейського респіраторного товариства, підписання пацієнтом форми письмової інформованої згоди перед початком участі у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: бронхіальна астма, дефіцит α_1 -антитрипсину, активний туберкульоз, рак легень, значні бронхоектази, саркоїдоз, фіброз легень, інтерстиційні захворювання легень; наявність ознак клінічно значущих неврологічних, психічних, ниркових, печінкових, імунологічних, шлунково-кишкових, сечостатевих розладів, ураження м'язово-скелетної системи, шкіри, органів чуття, ендокринної системи (неконтрольований діабет чи захворювання щитоподібної залози) або гематологічні захворювання, які є неконтрольованими, нестабільне захворювання печінки, нестабільне або життєво небезпечне захворювання серця, пацієнти зі злоякісними новоутворенням, які не перебували у повній ремісії упродовж щонайменше 5 років, медикаментозна (наркотична) залежність, алкогольна залежність.

Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно з Наказами МОЗ України № 128 від 19 березня 2007 р. та МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 р. і рекомендаціями Американського респіраторного товариства, Європейського респіраторного товариства (GOLD, 2016) [211]. Ступінь обструкції дихальних шляхів встановлювали за класифікацією GOLD, 2016. У дослідження включили пацієнтів із ХОЗЛ, середнього ступеня обструкції (II стадія) – ОФВ₁ становить 50–79 %.

Діагноз артеріальної гіпертензії (АГ) 1 стадії встановлювали згідно з новими рекомендаціями ESC/ESH з АГ 2018 р., які представили на конгресі

Європейського товариства кардіологів (ESC) [212]. Гіпертрофію лівого шлуночка підтверджували електрокардіографічно.

Протокол дослідження включав наступні етапи: скринінг пацієнтів (відповідність критеріям включення і невключення); визначення лабораторних та інструментальних показників; генетичні дослідження; статистичний аналіз отриманих даних.

У цьому дослідженні є деякі обмеження, які необхідно враховувати при інтерпретації наших результатів: розмір вибірки занадто малий, тому важко знайти значні зв'язки між даними; включення у дослідні групи лише пацієнтів із ХОЗЛ II стадії та I стадії АГ; пацієнтів не відбирали випадковим чином, генеруючи потенційний ухил відбору. Тому ми не можемо виключити гіпотезу про те, що оцінені пацієнти не представляють усієї сукупності хворих на ХОЗЛ. Однак наші результати відображають більш неоднорідне населення реального світу, репрезентативне в клінічній практиці.

2.3 Методи досліджень

Дослідження проводили на базах лабораторій комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради (свідоцтво про атестацію № 004245 від 16.07.2015 р.), міжкафедральної науково-клінічної лабораторії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» (свідоцтво про атестацію № 132/17 від 29.12.2017 р.), кафедри функціональної і лабораторної діагностики, лабораторії провідних біотехнологій «НЕО-ГЕН» (Київ) (сертифікат № F011-A від 01.01.2017р., сертифікат № F012-A від 01.01.2017 р.).

Визначення показників загального аналізу крові проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі фірми «Genui KT-6610».

Біохімічні показники (глюкоза, загальний білок, білірубін, сечовина, креатинін, аспартат- та аланінамінотрансферази, загальний холестерол (ЗХС), триацилгліцероли (ТАГ), холестерол ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ)), а також електроліти (калій, натрій, кальцій) визначали за допомогою стандартних наборів на автоматичному біохімічному аналізаторі фірми COBAS INTEGRA® 400 (Roche Diagnostics). Холестерол ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) визначали за формулою: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 * \text{ТАГ})$ (ммоль/л). Активність АПФ у плазмі крові визначали спектрофлюорометричним методом [213].

Спірографію проводили на апараті Spirolab III (Німеччина) в добре провітрюваному приміщенні у ранкові години, натще і в комфортному одязі. За 12 год до дослідження скасовували інгаляцію бронходилататорів. Розраховували наступні об'ємні й швидкісні показники функції зовнішнього дихання: форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁), максимальну об'ємну швидкість на рівні 25; 50; 75 % ФЖЄЛ (МОШ 25, МОШ 50, МОШ 75), пікову об'ємну швидкість (ПОШ).

Вимірювання систолічного артеріального тиску діастолічного артеріального тиску (у мм рт. ст.) проводили згідно зі стандартним протоколом стандартним сфігмоманометром за методом Короткова 2 рази з інтервалом у 2 хв. Розраховували середнє значення серед двох показників.

Реєстрацію ЕКГ проводили у 3 стандартних відведеннях у положенні лежачи та після 10-хвилинного відпочинку за допомогою апарату «Багатофункціональний електрокардіографічний комплекс ECG-pro». Обчислювали ЧСС, величину інтервалів PR, QT та комплексу QRS.

2.3.1 Методики визначення показників оксидативного стресу

Визначення гідроген пероксиду і супероксид аніон-радикалу. Збір та аналіз цитометричних даних проводили на проточному цитометрі EPICS XL

(BeckmanCoulter, США). Проточний цитометр оснащений аргоновим іонним лазером зі збудженням при 488 нм та початковою потужністю 15 мВт. Червону флуоресценцію етидію контролювали за допомогою фільтра довжиною 610 нм. Гейтування використовували для виключення дублетів та субклітинного сміття, зокрема було встановлено поріг переднього розкидання (FSC) для усунення більшості субклітинного сміття. Для кожного досліджуваного параметра аналізували щонайменше 3000 подій (клітин) у пробі [214].

DCFH-DA (дихлордигідрофлуоресцеїну діацетат), специфічна проба для детекції гідроген пероксиду (H_2O_2), і DHE (дихлоретидій), який виявляє супероксид аніон-радикал (O^{2-}), є проникними для клітини. DCFH селективно окиснюється вільним внутрішньоклітинним H_2O_2 в DCF (дихлорфлуоресцеїн), який зв'язується з ДНК і випромінює флуоресценцію зеленого кольору. DHE окиснюється вільним внутрішньоклітинним O^2 – у бромід етидію, який зв'язується з ДНК та випромінює червону флуоресценцію (31–33). До суспензії лейкоцитів додавали DCFH-DA (25 мМ) і DHE (1,25 мМ; Sigma Aldrich, Німеччина) й інкубували при 25 °C протягом 40 хв (DCFH-DA) і 20 хв (DHE) відповідно. Потім аліквоти аналізували за допомогою проточного цитометра. Зелену флуоресценцію (DCF) оцінювали між 500 і 530 нм, тоді як червону флуоресценцію (BIL) оцінювали між 590 і 700 нм (збудження, 488 нм; випромінювання, 525–625 нм у каналі FL-2). Отримані дані виражали у відсотках флуоресціюючих лейкоцитів [215].

Принцип визначення вмісту ТБК-активних продуктів в еритроцитах полягає в тому, що при наявності високої температури і кислого середовища малоновий діальдегід, реагуючи з тіобарбітуровою кислотою, утворює забарвлений комплекс із максимумом поглинання при 535 нм [216]. Отримані дані виражали у мкмоль/л.

Рівень 8-ізопростану в сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного методу з використанням набору реагентів 8-ізопростану ELISA Kit (No 516351), Cayman Chemicals (USA). Отримані дані виражали в пг/мл.

Стан системи антиоксидантного захисту оцінювали за активністю ензимів первинного захисту – супероксиддисмутази і каталази, а також за вмістом церулоплазміну.

Активність сумарної СОД (КФ 1.15.1.1) у плазмі оцінювали за ступенем гальмування реакції окиснення кверцетину [217], активність КАТ (КФ 1.11.1.6) у сироватці – за її здатністю розкласти гідрогену пероксид [218], вміст ЦП визначали – за окисненням фенілендіаміндігідрохлориду при наявності ЦП [219].

Виділення лімфоцитів. Для виділення лімфоцитів, забір периферичної крові у пацієнтів дослідних груп проводили після завершення їхнього клінічного обстеження перед призначенням курсу лікування. Забір крові шляхом венепункції проводили з ліктьової вени вранці в умовах фізіологічного спокою, натще, у кількості 20 мл у пробірки, які стабілізували гепарином (кінцеве розведення 1:100). Лімфоцити периферичної крові виділяли за методом А. Воум [220]. Кров, розведену в співвідношенні 1:1 фізіологічним розчином, нашаровували у градієнті густини фікол-тріумбрасу ($\rho=1,08 \text{ г/см}^3$) й центрифугували 20 хв при 500 g. Зняті інтерфазні кільця моноклеарних клітин двічі відмивали протягом 10 хв фізіологічним розчином [221]. Після останнього центрифугування до осаду додавали невелику кількість фізіологічного розчину, ресуспензували та за допомогою трипанового синього проводили підрахунок кількості живих і мертвих клітин в камері Горяєва. Цілість і життєздатність лімфоцитів крові в усіх дослідках становила не менше 95 %.

Визначення вмісту відновленого глутатіону полягало у внесенні 0,1 мл суспензії лімфоцитів в інкубаційне середовище (37 °C), що містило 0,2 мл

1,5 мкМ DTNB у 0,1 М калій-фосфатному буфері (рН 7,0), 0,2 мл H₂O. Цю суміш перемішували та через 10 хв визначали оптичну густина при $\lambda=412$ нм. Кількість відновленого глутатіону відображали в нмоль GSH/мг протеїну [222].

Визначення глутатіонпероксидазної активності базується на розвитку кольорової реакції з 5,5-дітіо-біс(2-нітро-бензойною кислотою (ДТНБК) з утворенням кольорового продукту тіонітрофенільного аніону (ТНФА), кількість якого прямо пропорційна кількості SH-груп, що прореагували з ДТНБК [223]. Для визначення глутатіонпероксидазної активності 0,1 мл суспензії лімфоцитів вносили в 0,8 мл інкубаційного середовища, що готували на 0,1 М трис-НСІ буфері (рН 8,0) та яке містило 2 мМ ЕДТА, 12 мМ NaN₃, 4,8 мМ GSH. Після 10 хв інкубації при 37 °С додавали 100 мкл 20 мМ гідропероксиду тредбутилу та інкубували ще 30 хв. Реакцію зупиняли додаванням 0,2 мл 20 % ТХО охолодженої. Проби центрифугували 10 хв при 800 g. До 50 мкл супернатанту додавали 5 мл 0,1 М трис-НСІ буфера, 50 мкл реактиву Елмана. В контрольні зразки 0,1 мл гемолізату додавали після ТХО. Через 5 хв визначали оптичну густина проб на спектрофотометрі СФ-46 при $\lambda=412$ нм в 1 см кюветі проти H₂O. Активність ензиму відображали в нмоль GSH/хв на 1 мг протеїну, враховуючи молярний коефіцієнт екстинції ТНФА $13,6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Глутатіонредуктазну активність лімфоцитів периферичної крові визначали спектрофотометрично при $\lambda=340$ нм в 0,2 М калій-фосфатному буфері (рН 7,0), що містив 2 мМ ЕДТА. На 1 мл об'єму кювети вносили 0,5 мл калій-фосфатного буфера (300С), 50 мкл 2 мкМ NADPH, приготованого на 10 мкМ трис-НСІ буфері (рН 7,0), 50 мкл 20 мкМ GSH. До кінцевого об'єму доводили дистильованою водою. Реакцію ініціювали додаванням до кювети 100 мкл суспензії клітин. Час інкубації становив 10 хв. В якості контролю використовували проби без NADPH, без GSH і без субстрата. Активність ГР виражали в нмоль NADPH/хв на 1 мг протеїну,

враховуючи, що молярний коефіцієнт екстинції $\text{NADPH} = 6,22 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ [224].

Глутатіон-S-трансферазну (gt) активність лімфоцитів периферичної крові визначали спектрофотометрично при $\lambda = 340 \text{ nm}$ в $0,1 \text{ M}$ калій-фосфатному буфері (рН 6,5), що містив 1 mM EDTA 1 mM 1-хлор-2,4-динітробензол, 5 mM GSH. Суспензію клітин доводили до $0,4 \text{ mg}$ протеїну на 1 ml реакційного середовища. ГТ-активність розраховували в нмоль GSH/хв на 1 mg протеїну [225], враховуючи, що молярний коефіцієнт екстинції 1-хлор-2,4-динітробензолу $= 9,6 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

2.3.2 Молекулярно-генетичні дослідження поліморфних варіантів генів ангіотензиноперетворюючого ферменту й ангіотензиногену

Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах у моновети, об'ємом $2,7 \text{ ml}$ з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти як антикоагулянта, заморожували та зберігали при температурі $-20 \text{ }^\circ\text{C}$. Молекулярно-генетичні дослідження проводили з виділенням ДНК (набір реагентів для виділення ДНК NeoPrep100 DNA Magnet Blood) і застосуванням полімеразної ланцюгової реакції та подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Генотипування ACE I/D та AGT M235T проводили з використанням вимірювання довжини рестрикційних фрагментів на основі полімеразної ланцюгової реакції. Підбір праймерів та ПЛР-аналіз проводили відповідно до постанови Головного державного санітарного лікаря України від 09.07.2003 № 24 [226] та Наказу МОЗ України та АМН України від 31.12.2003 № 641/84 «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні» [227], а також згідно із загальноприйнятими методиками [228–231]. Поліморфізми генів ACE та AGT досліджували методом ПЛР із подальшою рестрикцією ампліфікованих фрагментів за допомогою комплектів реагентів для ідентифікації поліморфізмів Neo-Gene (P. C. LabNeogene, Україна). Характеристики

праймерів, ензим рестрикції та розміри фрагментів ампліфікації подано в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 Характеристика праймерів, які використовували для ідентифікації поліморфізму генів ACE I/D та AGT M235T і розмір ампліфікату

Ген	Праймер	Послідовність нуклеотидів у праймерах	Розмір продукту ампліфікації (пн)
ACE I/D (rs4646994)	Прямий	5'-GAT GCG CAC AAG GTC CTG TC-3'	I-алель: 480 пн
	Зворотний	5'-CAG GGT GCT GTC CAC ACT GGA CCC C-3'	D-алель: 193 пн
AGT M235T (rs699)	Прямий	5'-CCG TTT GTG CAG GGC CTG-3'	M-алель: 165 пн
	Зворотний	5'-TGC TGT CCA CAC TGG ACC CC-3'	T-алель: 141 пн

Принцип методу ідентифікації поліморфізму ins/del(I/D) гена ACE базується на ПЛР, коли відбувається співпадання по кінцевих фрагментах, довжиною 20–30 нуклеотидних пар (праймерів) до фрагмента, що ідентифікується (рис. 2.3). При неспівпаданні 3'-кінця або 5'-кінця праймера з послідовністю матриці реакція ампліфікації не відбувається. Дослідження одного зразка проводили в 1-й пробірці. Зразки можуть містити 3 варіанти генотипу: інерція (I), делеція (D), інерція/делеція (гетерозиготний варіант) (I/D).

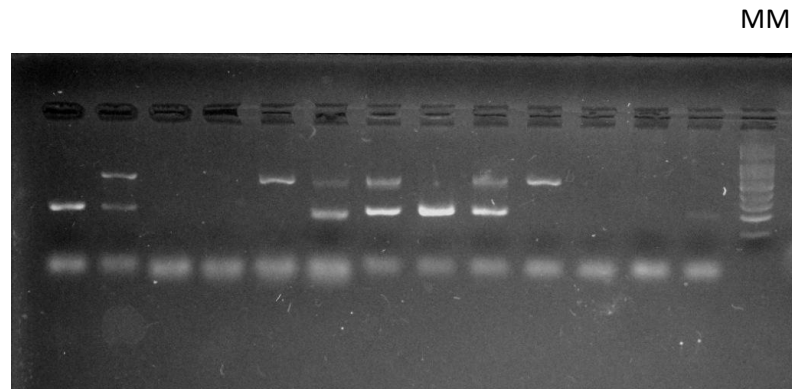


Рисунок 2.3 – Електрофореграма продуктів ампліфікації ДНК I/D поліморфізму гена ACE.

Примітка. MM – маркер молекулярних мас (1000–100 пн).

Принцип методу ідентифікації поліморфізму M235T в гені AGT заснований на алельспецифічній ПЛР, коли проходить співпадання кінцевого нуклеотиду на 3'-кінці праймера з послідовністю матриці алеля, що ідентифікується. При неспівпаданні 3'-кінця праймера з послідовністю матриці реакція ампліфікації не відбувається. Дослідження одного зразка проводили в 2-х пробірках, що відповідають 2-алельним варіантам поліморфізму, який ми досліджуємо. Наявність смужки на рівні 165 пн в пробі вказує на наявність нуклеотиду М в положенні 235 гена AGT, тоді як наявність смужки на рівні 141 пн підтверджує наявність нуклеотиду (рис. 2.4).

MM

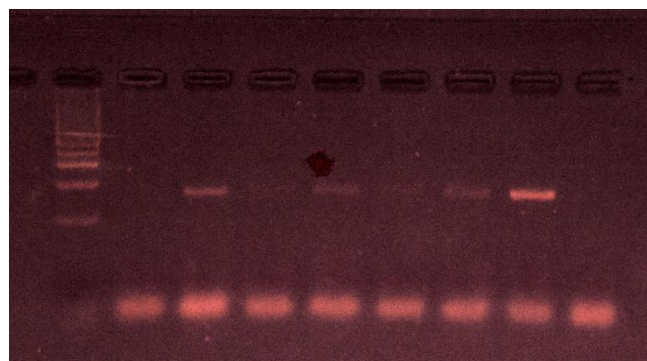


Рисунок 2.4 – Електрофореграма продуктів ампліфікації ДНК M235T поліморфізму гена AGT.

Примітка. MM – маркер молекулярних мас (1000–100 пн); 1–6 – проби пацієнтів.

2.4 Статистичний аналіз

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою комп'ютерного забезпечення з використанням програм «Microsoft Office Excell» та «Statistica 7.0».

Вибір методу аналізу одержаних даних базувався на кількості груп, які включали в обстеження, правильності розподілу величин у них, а також рівностях дисперсій.

Опис кількісних характеристик, які підпорядковувались нормальному розподілу величин (відповідно до одержаних номограм та критеріїв нормальності Шапіро–Уїлка та Лілієфорса), здійснювали у вигляді Mean \pm SD (standart deviation). При неправильному розподілі величин їх представляли у вигляді Me (Lq; Uq) (медіани та нижнього і верхнього квантилів).

Частотні характеристики досліджуваних показників описували як абсолютне значення (n), відсоткову кількість (%) та 95 % ДІ (довірчий інтервал).

З метою встановлення впливу чинника на досліджувану ознаку використовували таблиці частот із визначенням двостороннього точного критерію Фішера. При рівні достовірності $p < 0,05$ наявний вплив фактора на цю ознаку.

Для оцінки відповідності між генотипами обраної вибірки і генеральною популяційною сукупністю керувались законом Харді–Вайнберга. Порівняння одержаних (observed frequencies) та очікуваних частот (expected frequencies) (Pearson Chi-Square, χ^2) і розраховували згідно з формулою $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ (Hardy-Weinberg equilibrium), проводили за допомогою χ^2 -квадрата Пірсона. При отриманні значень коефіцієнта достовірності $p > 0,05$ приймали «нульову» гіпотезу про рівність вибірок, тобто відповідність між обраною вибірковою і генеральною сукупністю.

Порівняльний аналіз таблиць частот здійснювали з використанням χ^2 -квадрата Пірсона (Pearson Chi-Square, χ^2) та двостороннього точного критерію Фішера (Fisher exact p, two-tailed) (у випадках, коли значення очікуваних частот (Expected frequencies) окремих показників не перевищували 5).

Для оцінки впливу чинника (наявності певного генотипу або ж алеля гена) на виникнення захворювання використовували розрахунок відношення шансів (Odds ratio (OR)), його 95 % довірчого інтервалу (95 % Confident interval – 95 % CI) та коефіцієнта достовірності p.

Узагальнюючи отримані дані, наводимо схему дослідження, запропоновану в дисертаційній роботі (рис. 2.5).

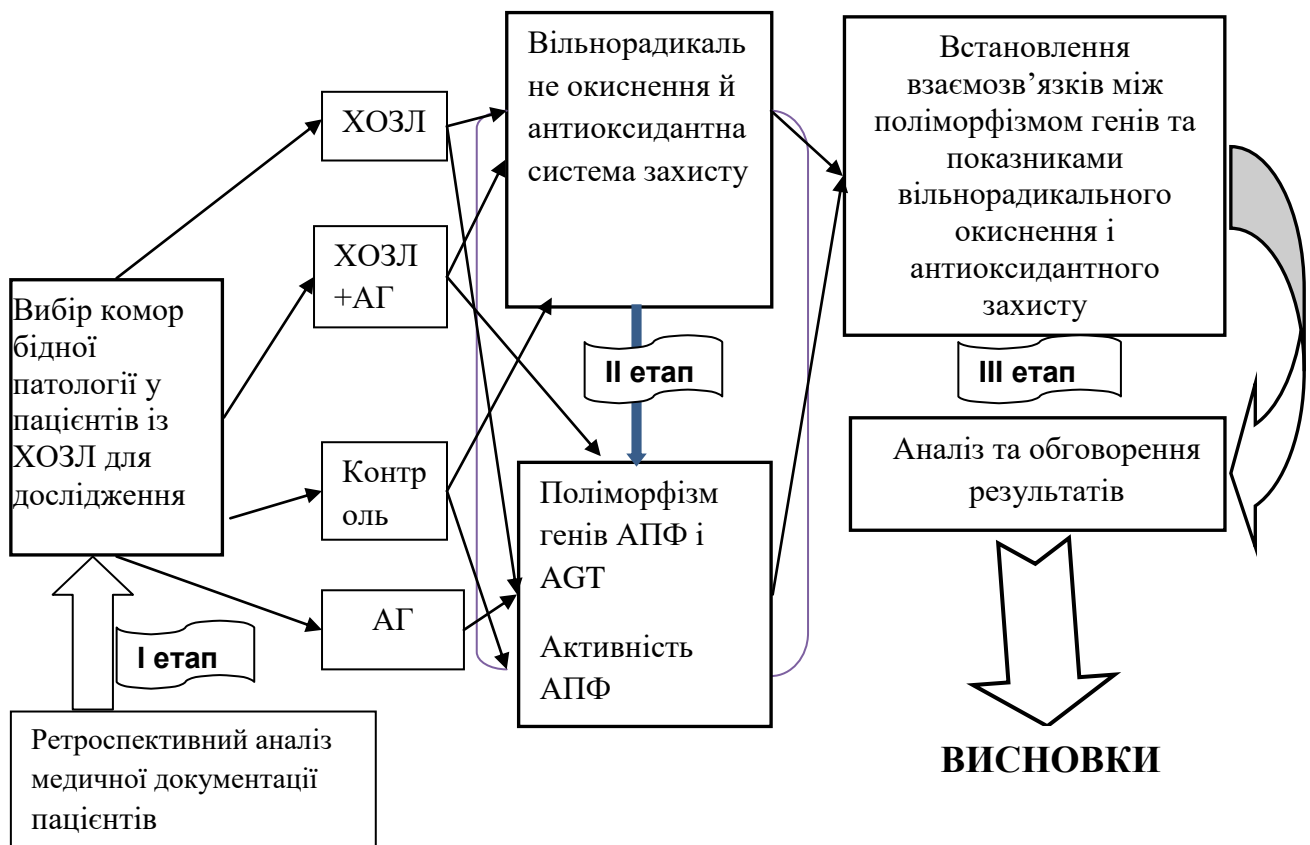


Рисунок 2.5 – Схема проведеного дослідження

Варто відмітити, що пацієнтам з АГ визначали лише поліморфізм генів ACE і AGT та активність ACE, тоді як у групах із ХОЗЛ, ХОЗЛ+АГ та в контролі дослідження проводилися в повному об'ємі.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [232–235].

РОЗДІЛ 3

ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА
АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: ОСОБЛИВОСТІ БІЛКОВОГО,
ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, ЕЛЕКТРОЛІТНОГО
БАЛАНСУ ТА ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ

3.1 Гематологічні та біохімічні показники у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та артеріальною гіпертензією

При дослідженні показників загального аналізу крові у пацієнтів на ХОЗЛ та при поєднаному перебігу ХОЗЛ й АГ патологічних змін не було. Необхідно відмітити достовірно вищий відсоток еозинофілів у пацієнтів із ХОЗЛ стосовно контрольної групи, які проте залишалися в межах фізіологічної норми (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Динаміка змін показників рівня лейкоцитів, лейкоцитарної формули та швидкості зсідання еритроцитів у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та за умови поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії

Показник	Група		
	контроль (n=20)	ХОЗЛ (n=25)	ХОЗЛ+АГ (n=28)
1	2	3	4
Лейкоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	5,8 [5,3; 6,2]	6,7 [4,7; 8,6]	6,7 [5,0; 7,8]
Паличкоядерні нейтро- фільні гранулоцити (%)	3,6 [2,0; 5,0]	4,4 [3,0; 6,0]	5,0 [2,0; 8,0]

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
Сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити (%)	66,5 [64,8; 70,0]	61,0 [53,5; 68,0]	64,8 [56,5; 74,0]
Еозинофіли (%)	0,30 [0,0; 0,3]	3,7* [2,0; 6,0]	1,8 [0,0; 2,3]
Лімфоцити (%)	25,5 [21,8; 28,0]	31,6 [21,5; 42,0]	25,5 [17,8; 36,0]
Моноцити (%)	4,2 [3,0; 5,0]	2,6 [1,0; 3,0]	2,6 [1,0; 4,0]
Швидкість зсідання еритроцитів (мм/год)	4,7 [3,8; 6,0]	10,7 [4,8; 14,0]	15,2* [6,8; 19,0]
Примітка. * – достовірність відмінностей порівняно з групою контролю.			

Зростання швидкості зсідання еритроцитів у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ й АГ пов'язують з диспротеїнемією та гіперхолестеринемією, що змінюють властивості плазми і заряд мембрани еритроцитів [236].

При аналізі рівня глюкози встановлено вірогідно вищу її концентрацію (на 29,5 %) у 2 групі стосовно контролю, що свідчить про розбалансування енергетичного обміну (табл. 3.2). На думку О. І. Ременник виявлені зміни рівня глюкози є компенсаторним пристосуванням до умов тканинної гіпоксії [237]. Показник умісту загального білка у хворих 1 і 2 дослідних груп мав тенденцію до зниження, проте статистично значимо не відрізнявся від даних у контролі (табл. 3.2). Вірогідно вища концентрація сечовини й креатиніну у хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ й АГ дозволяє припустити, що у патологічний процес залучені нирки як патогенетично взаємопов'язаний компонент кардіоренального континууму, який виникає унаслідок системного підвищення АТ. Результати статистичного аналізу активності амінотрансфераз показали, що вони не

мали достовірних міжгрупових відмінностей і були в діапазоні референтних значень (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Зміна біохімічних показників у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та за умови поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії

Показник	Група		
	контроль (n=20)	ХОЗЛ (n=25)	ХОЗЛ+АГ (n=28)
Глюкоза (ммоль/л)	4,4 [3,9; 4,9]	5,12 [4,6; 5,5]	5,7 [5,0; 5,9]*
Загальний білок (г/л)	71,0 [67,2; 73,0]	69,1 [65,0; 72,6]	66,2 [63,9; 68,7]
Білірубін (мкмоль/л)	11,8 [10,2; 13,3]	14,3 [12,5; 16,3]	13,6 [11,3; 15,4]
Сечовина (ммоль/л)	4,2 [3,7; 4,5]	4,8 [4,0; 5,7]	6,3 [4,8; 7,5]*
Креатинін (мкмоль/л)	62,8 [52,0; 71,0]	75,8 [62,3; 85,9]	81,5 [67,0; 85,3]*
АлАт (Од/л)	19,4 [16,7; 21,9]	21,2 [11,9; 28,4]	17,9 [10,7; 23,9]
АсАт (Од/л)	20,6 [16,2; 25,4]	20,1 [16,0; 27,8]	16,6 [13,3; 20,7]
Калій (ммоль/л)	4,4 [3,8; 4,9]	4,6 [4,3; 5,2]	4,5 [4,2; 5,1]
Натрій (ммоль/л)	145,0 [141,4; 147,9]	142,9 [140,8; 145,2]	142,3 [140,2; 143,9]
Кальцій (ммоль/л)	2,1 [1,9; 2,3]	1,2 [1,1; 1,3]*	1,1 [1,0; 1,2]*
Примітка 1. * – достовірність відмінностей порівняно з групою контролю. Примітка 2. # – достовірність відмінностей порівняно з дослідними групами.			

Середні показники рівнів електролітів крові (натрій і калій) хворих на коморбідний перебіг ХОЗЛ й АГ відповідали встановленим нормам, тоді як

концентрація кальцію достовірно зменшилася (на 47,6 %) стосовно контролю. Варто відмітити, що концентрація кальцію була достовірно нижча й у пацієнтів із ХОЗЛ (табл. 3.2), яку дослідники пов'язують із дією стероїдів, діуретиків та інгаляційних β_2 -агоністів за умови досліджуваних патологій [238].

У ліпідному профілі сироватки крові хворих на ХОЗЛ виявлено вірогідно вищі показники ТАГ стосовно даних контрольної групи (на 37,5 %). Рівень показників ліпідограми значно змінювався у пацієнтів при поєднаному перебігу ХОЗЛ й АГ. Так, підвищувалася концентрація ЗХС (на 42,3 %), ХС ЛПНЩ (на 28,4 %) і ТАГ (на 75,0 %), тоді як показник ХС ЛПВЩ знижувався на 68,4 % стосовно даних контрольної групи, $p < 0,01$ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Аналіз показників ліпідного спектра крові пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії

Показник	Група		
	контроль (n=20)	ХОЗЛ (n=25)	ХОЗЛ+АГ (n=28)
Загальний холестерол (ммоль/л)	4,37 [4,24; 4,52]	4,37 [4,31; 4,51]	6,22* [#] [6,09; 6,42]*
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	1,52 [1,47; 1,57]	1,55 [1,46; 1,58]	0,50* [#] [0,39; 0,55]
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	2,64 [2,58; 2,71]	2,64 [2,57; 2,69]	3,39* [#] [3,22; 3,59]
Триацилгліцероли (ммоль/л)	1,36 [1,29; 1,51]	1,87* [1,69; 1,97]	2,38* [#] [2,30; 2,55]*
Примітка 1. * – достовірність відмінностей порівняно з групою контролю. Примітка 2. [#] – достовірність відмінностей порівняно з дослідними групами.			

Порівнюючи отримані результати між дослідними групами у відсотковому значенні стосовно контролю, необхідно зазначити вірогідно вищі показники ЗХС (на 42,3 %), ХС ЛПНЩ (на 28,4 %) і ТАГ (на 38,0 %) та статистично значимо нижчу концентрацію ХС ЛПВЩ (на 70,4 %) у пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ й АГ порівняно з даними хворих із монопатологією ХОЗЛ (рис. 3.1).

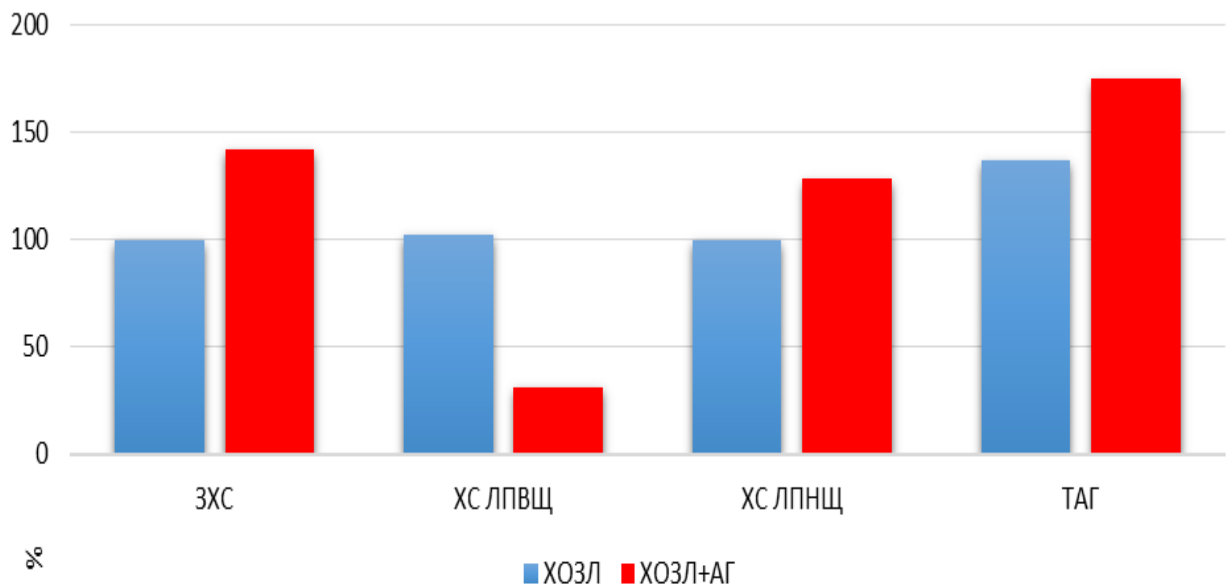


Рисунок 3.1 – Динаміка змін показників ліпідограми при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень з артеріальною гіпертензією

Отже, коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії характеризується порушенням білкового (вищі рівні сечовини і креатиніну), вуглеводного (вища концентрація глюкози стосовно контролю) й ліпідного (зростання концентрації загального холестеролу, ХС ЛПНЩ, триацилгліцеролів та зниження ХС ЛПВЩ) обмінів, дисбалансом електролітів (зниженням рівня кальцію) стосовно контролю.

3.2 Особливості вільнорадикального окиснення у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень і гіпертонічною хворобою

Аналіз внутрішньоклітинного рівня вільних кисневих радикалів вказує на вірогідне зростання продукції супероксидного аніон-радикалу в групах пацієнтів із ХОЗЛ (у 5,3 раза) та при поєднанні ХОЗЛ+АГ (у 8,8 раза), порівняно з контрольними значеннями. Спрямованість змін продукції гідрогену пероксиду в обстежених також була однаковою. Так, відсоток H_2O_2 був вищий у 2,0 рази у пацієнтів 1 та у 2,9 рази у хворих 2 дослідних груп проти даних контролю (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Довірчі інтервали внутрішньоклітинного рівня вільних кисневих радикалів у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії

Показник	Група					
	контроль		ХОЗЛ		ХОЗЛ+АГ	
	п	% (95 % ДІ)	п	% (95 % ДІ)	п	% (95 % ДІ)
H_2O_2 (%)	20	27,9 [24,5; 31,3]	25	55,1* [52,3; 57,9]	28	81,6*# [78,9; 84,3]
$O_2^{\cdot-}$ (%)	20	1,8 [1,4; 2,2]	25	9,5* [8,9; 10,1]	28	15,8*# [15,2; 16,5]
Примітка 1. * – достовірність відмінностей порівняно з групою контролю. Примітка 2. # – достовірність відмінностей порівняно між дослідними групами.						

Варто відмітити, що при поєднаному перебігу ХОЗЛ та АГ показники активних форм кисню були вірогідно вищі від таких показників у групі хворих на ХОЗЛ. При цьому в пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ й АГ рівень

супероксидного аніон-радикалу був вищий на 66,3 %, а рівень гідроген пероксиду – на 48,1 % стосовно даних групи з ХОЗЛ (рис. 3.2).

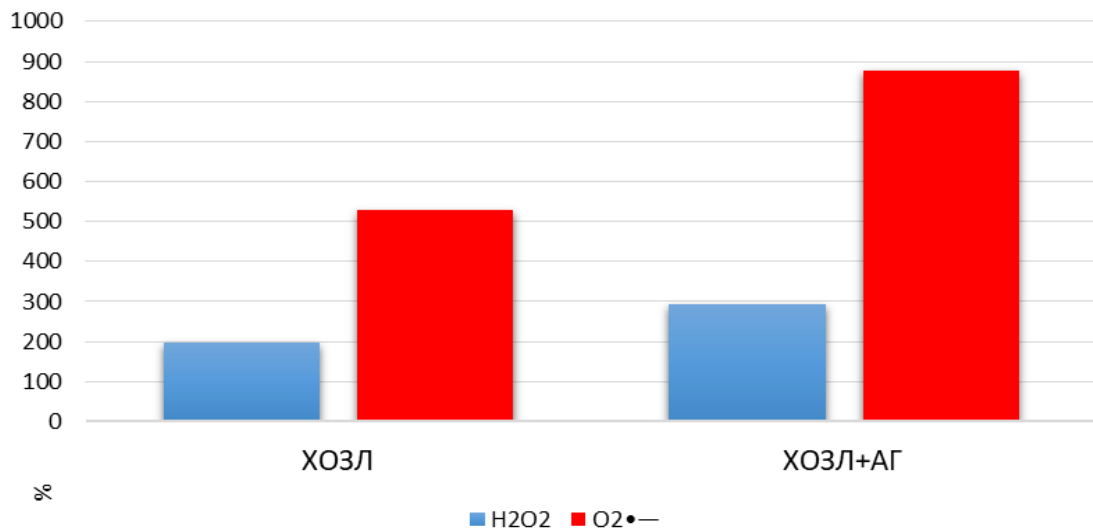


Рисунок 3.2 – Зіставлення змін активних форм кисню при хронічному обструктивному захворюванні легень та поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень з артеріальною гіпертензією

Встановлено активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів, що характеризувалася достовірним зростанням рівня ТБК-АП еритроцитів у пацієнтів із ХОЗЛ (8,71 [8,56; 9,06]) і за умови поєданого перебігу ХОЗЛ і АГ (11,74 [8,56; 9,06]) проти контрольних значень (6,49 [6,38; 6,56]), ($p < 0,001$). Варто відмітити, що концентрація ТБК-АП при коморбідній патології була статистично значимо вища (в 1,35 раза) порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ.

Найнадійнішим маркером оксидативного стресу *in vivo* вважаються F₂-ізопростани, з яких 8-ізо-PGF₂α є найбільш відомим ізомером [239]. Встановлено вірогідне зростання рівня 8-ізопростану в сироватці крові хворих на ХОЗЛ (в 4,1 раза) та ХОЗЛ+АГ (в 5,4 раза) стосовно контролю (рис. 3.3).

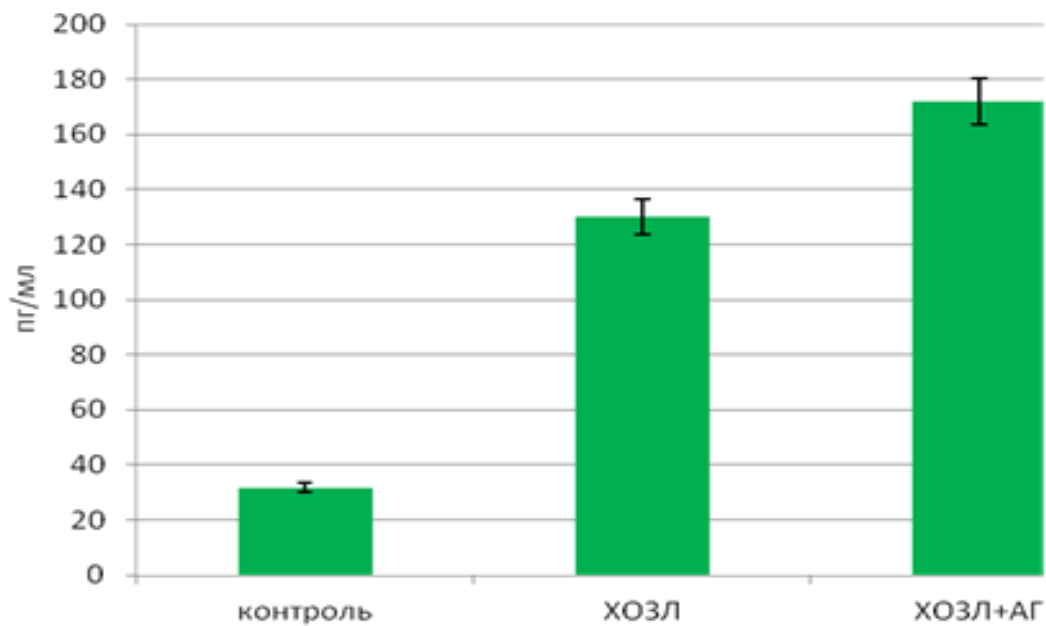


Рисунок 3.3 – Рівень 8-ізопростану в сироватці крові у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії

Для пацієнтів із ХОЗЛ, а також із коморбідністю ХОЗЛ+АГ встановлено залежність між вираженням оксидативного стресу та показниками функції зовнішнього дихання (табл. 3.5). Так, у пацієнтів обох дослідних груп високі значення H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$ та 8-ізопростану достовірно асоціювалися з низькими спірографічними показниками, які вказували на бронхіальну обструкцію. При цьому показники оксидативного стресу статистично значимо обернено корелювали з величинами, які характеризують порушення прохідності великих і середніх бронхів (МОШ 25 і МОШ 50).

Встановлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між рівнем 8-ізопростану і натрієм ($r=0,38$), а також зворотний кореляційний зв'язок між показником вільнорадикального окиснення й калієм ($r=-0,45$) та кальцієм ($r=-0,60$) у хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ й АГ. Встановлений взаємозв'язок між досліджуваними електролітами і рівнем 8-ізопростану

вказує на зміни електролітного балансу на тлі оксидативного стресу в пацієнтів із ХОЗЛ й АГ.

Таблиця 3.5 – Кореляційні зв'язки між вибраними показниками оксидативного стресу і функції зовнішнього дихання у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії

Показник оксидативного стресу	Показник функції зовнішнього дихання					
	ФЖЄЛ	ОФВ1	ПОШ	МОШ 75	МОШ 50	МОШ 25
ХОЗЛ (n=25)						
H ₂ O ₂	-0,38*	-0,45*	-0,29	-0,23	-0,29	-0,28
O ₂ ^{•-}	-0,54*	-0,60*	-0,40*	-0,33	-0,34	-0,39*
8-ізопростан	-0,49*	-0,53*	-0,36	-0,32	-0,40*	-0,31
ХОЗЛ+АГ (n=28)						
H ₂ O ₂	-0,25	-0,55*	-0,32*	-0,30	-0,33*	-0,44*
O ₂ ^{•-}	-0,15	-0,33*	-0,28	-0,20	-0,24	-0,32*
8-ізопростан	-0,22	-0,51*	-0,29	-0,31	-0,33*	-0,44*
Примітка. * – достовірність відмінностей порівняно з групою контролю (p<0,05).						

Отже, у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ і АГ має місце синдром взаємного обтяження, що підтверджується достовірним зростанням, порівняно з хворими на ХОЗЛ, показників вільнорадикального окиснення. При цьому встановлена залежність між вираженням оксидативного стресу та показниками функції зовнішнього дихання, яка характеризувалася асоціацією високих значень вільно радикального окиснення з низькими спірографічними показниками, які вказували на бронхіальну обструкцію.

3.3 Коморбідність хронічного обструктивного захворювання легень з артеріальною гіпертензією: стан системи антиоксидантного захисту

При аналізі показників системи антиоксидантного захисту відмічено порушення антиоксидантних резервів у пацієнтів із ХОЗЛ та при коморбідності ХОЗЛ і АГ. Так, активність СОД у 1 дослідній групі була нижча на 20,8 %, а в 2 групі – на 31,4 % стосовно контрольних значень. Зниження активності СОД у хворих на ХОЗЛ та поєднаним перебігом ХОЗЛ і АГ, на думку дослідників, може бути наслідком нездатності підтримувати бар'єрні функції еритроцитарною мембраною та її ушкодження продуктами пероксидного окиснення ліпідів [240]. Спрямованість змін активності каталази у дослідних групах також мала схожу динаміку. Так, у хворих на ХОЗЛ відмічено вірогідне зменшення активності досліджуваного ензиму, а в пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ і АГ активність каталази була вдвічі нижчою ніж у даних контролю. Уміст церулоплазміну в 1 дослідній групі був вищим на 37,1 %, а в 2 групі – на 94,3 % порівняно з контрольними значеннями (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Показники системи антиоксидантного захисту в пацієнтів при коморбідному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії (Me (Lq; Uq))

Показник	Група		
	контроль	ХОЗЛ	ХОЗЛ+АГ
1	2	3	4
Активність СОД, (ум. од. акт./мл)	36,00 [33,30; 39,50]	28,52* [26,80; 30,20]	24,70*# [23,20; 26,10]
Активність каталази, (ум. од. акт./мл)	1,19 [1,02; 1,40]	1,01* [0,92; 1,12]	0,59*# [0,50; 0,68]

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4
Церулоплазмін (г/л)	0,35 [0,21; 0,31]	0,48* [0,41; 0,54]	0,68*# [0,60; 0,75]
Примітка 1. * – достовірність відмінностей порівняно з групою контролю. Примітка 2. # – достовірність відмінностей порівняно з дослідними групами.			

Варто відмітити, що при коморбідному перебігу ХОЗЛ та АГ активність ензимів первинного захисту була вірогідно нижча порівняно з даними у групі хворих на ХОЗЛ. Так, активність СОД у пацієнтів 2 дослідної групи була менша на 10,6 % відповідно, активність каталази – на 35,3 % стосовно даних 1 дослідної групи. При цьому в пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ і АГ уміст церулоплазміну в 1,9 раза перевищував дані у 1 дослідній групі (рис. 3.4).

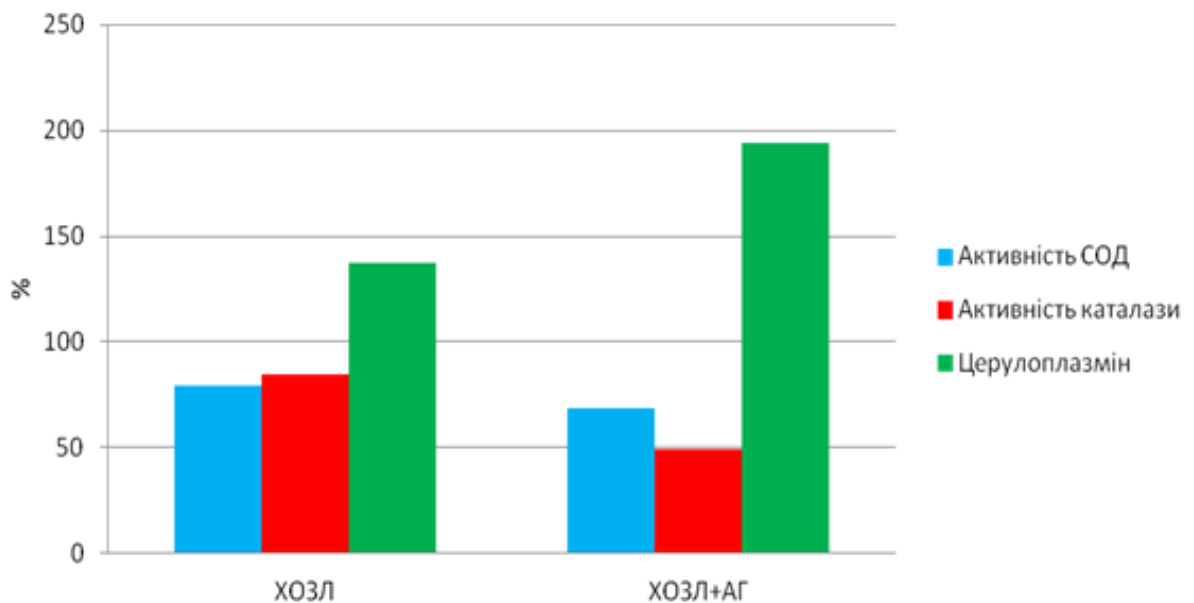


Рисунок 3.4 – Зіставлення змін показників системи антиоксидантного захисту при хронічному обструктивному захворюванні легень та поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень з артеріальною гіпертензією

Отже, спільні фактори ризику ХОЗЛ та АГ супроводжуються каскадом патофізіологічних механізмів, одним із яких є оксидативний стрес, що пов'язаний із виснаженням антиоксидантних резервів (вірогідне зниження активності супероксиддисмутази і каталази, підвищення вмісту церулоплазміну).

3.4 Глутатіонова антиоксидантна система лімофцитів крові хворих за умови коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії

Важливу роль у реалізації антирадикального та антипероксидного захисту клітин відіграє глутатіонова система, до складу якої входять відновлений глутатіон і комплекс ензимів – глутатіонпероксидаза, глутатіонтрансфераза та глутатіонредуктаза [241]. Компоненти глутатіонової ланки антиоксидантного захисту інгібують більшість вільнорадикальних реакцій, забезпечують безрадикальне відновлення ліпогідропероксидів, інактивують різноманітні токсичні речовини та сприяють підтриманню антиоксидантного гомеостазу [242].

Аналіз показників системи глутатіону лімофцитів свідчить про відсутність достовірних змін відновленого глутатіону в пацієнтів із ХОЗЛ та вірогідне його зниження (на 20,5 %) при поєднанні ХОЗЛ і АГ (табл. 3.7). Глутатіонзалежні ензими відіграють важливу роль у захисті від оксидативного стресу. У групі хворих на ХОЗЛ встановлено зниження активностей ГП (на 19,9 %) і ГТ (на 21,8 %), а також підвищення ГР активності (на 20,2 %). У хворих на коморбідний перебіг ХОЗЛ і АГ виявлено однотипні зміни ензимів системи глутатіону, які характеризувалися достовірним зменшенням активностей ГП (на 31,6 %), ГТ (на 28,4 %) і ГР (на 18,8 %) стосовно контролю (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Основні характеристик и системи глутатіону в групах пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень при поєднанні його з гіпертонічною хворобою та у групі контролю (Me (Lq; Uq))

Показник	ХОЗЛ (n=25)	ХОЗЛ +АГ (n=28)	Контроль (n=20)	Критерій Краскела– Уолліса (H) та його критерій достовірності (p)	Достовір- ність U-критерію Манна– Уїтні
GSH (нмоль/мг протеїну)	16,90 [16,50; 17,90]	13,55 [13,05; 14,10]	17,05 [15,85; 17,70]	H=51,46; p<0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₃ =0,349
ГП (нмоль) GSH/хв*мг протеїну	125,80 [122,60; 128,60]	107,45 [104,30; 112,60]	157,10 [153,75; 165,50]	H=63,59; p<0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*
ГР (нмоль) NADPH/хв* мг протеїну	61,60 [60,50; 63,10]	41,60 [40,30; 43,05]	51,25 [47,25; 55,60]	H=63,04; p<0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*
ГТ (нмоль) GSH/хв*мг протеїну	90,70 [89,80; 92,40]	83,05 [81,00; 85,40]	115,95 [113,05; 121,00]	H=62,48; p<0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Примітка 1. Рівень статистичної значущості згідно з поправками Бонферроні при міжгруповому порівнянні p<0,017; Примітка 2. * – статистично значуща різниця між показниками. Примітка 3. p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ – достовірність критерію при міжгруповому порівнянні.					

Варто відмітити, що при коморбідному перебігу ХОЗЛ та АГ активність ензимів системи глутатіону була вірогідно нижча порівняно з даними у групі хворих на ХОЗЛ. Так, активність ГП у пацієнтів 2 дослідної групи була меншою на 11,7 % відповідно, ГР активність – на 39,0 % і ГТ активність – на 6,6 % стосовно даних 1 дослідної групи. При цьому в

пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ і АГ концентрація GSH на 19,7 % була нижчою даних 1 дослідної групи (рис. 3.4).

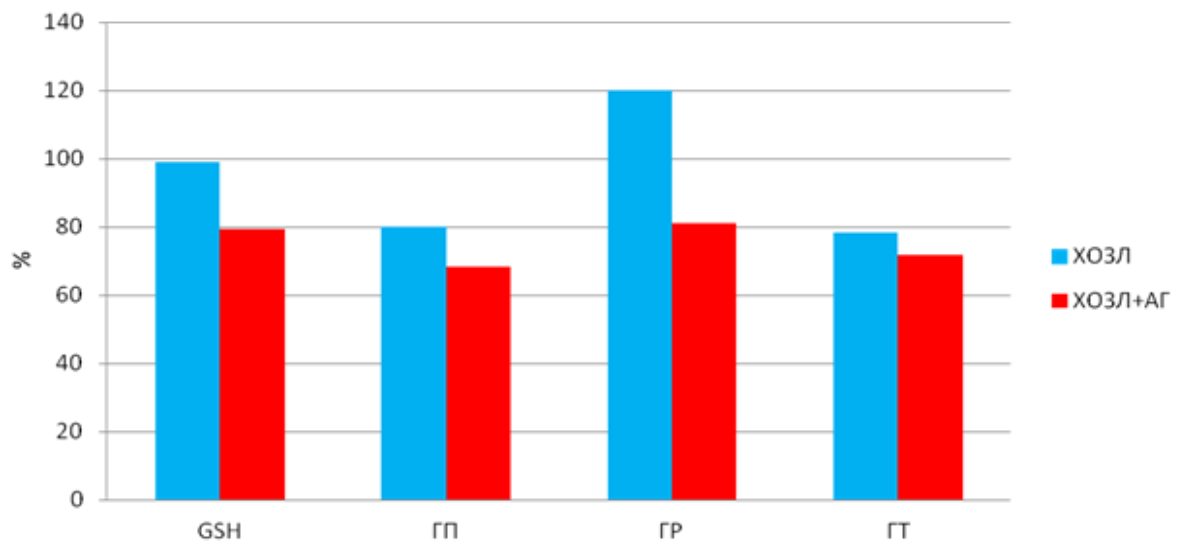


Рисунок 3.5 – Зіставлення змін показників системи глутатіону при хронічному обструктивному захворюванні легень та поєднанні хронічного обструктивного захворюванням легень з артеріальною гіпертензією

Результати структурного аналізу матриць інтеркореляцій показують, що в цілому в групі обстежених концентрація GSH позитивно корелює з досліджуваними ензимами системи глутатіону, а GT активність має прямий зв'язок з GR і GP. Отримані дані свідчать про взаємозалежність між показниками системи глутатіону (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Матриця інтеркореляцій у системі глутатіону в цілому в групі обстежених (n=73)

Показники	GSH	GP	GR	GT
GSH	–	–	–	–
GP	0,68 [#]	–	–	–
GR	0,75 [#]	0,53 [#]	–	–
GT	0,75 [#]	0,85 [#]	0,54 [#]	–

Примітка. [#] – достовірність коефіцієнта кореляції Спірмена, $p < 0,001$.

У пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією виявлено позитивні кореляційні зв'язки між GSH і ГР та ГТ. При цьому активність ГТ прямо взаємозалежала з активністю ГР й обернено – з активністю ГП (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Матриця інтеркореляцій у системі глутатіону в групі обстежених із хронічним обструктивним захворюванням легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією (n=28)

Показники	GSH	ГП	ГР	ГТ
GSH	–	–	–	–
ГП	-0,39*	–	–	–
ГР	0,71 [#]	-0,24	–	–
ГТ	0,60 [#]	-0,63 [#]	0,53*	–

Примітка 1. * – достовірність коефіцієнта кореляції Спірмена, $p < 0,05$.
Примітка 2. [#] – достовірність коефіцієнта кореляції Спірмена, $p < 0,001$.

Для пацієнтів із діагностованим ХОЗЛ, включаючи й коморбідну патологію, встановлено залежність між дисбалансом системи глутатіону та показниками функції зовнішнього дихання (табл. 3.10). Так, у пацієнтів обох дослідних груп у сукупності низькі значення й активності ГТ- GSH- достовірно асоціювалися з низькими спірографічними показниками ($ОФВ_1$), які вказували на бронхіальну обструкцію.

Загалом, результати наших досліджень свідчать про те, що глутатіонова система антиоксидантного захисту змінюється по-різному в пацієнтів із ХОЗЛ (при нормальному рівні GSH зростає активність ГР і знижується ГП і ГТ) і поєднанням ХОЗЛ і АГ (зменшується рівень GSH, активність основних антиоксидантних ензимів (ГР, ГП і ГТ)). Отримані зміни редокс-системи глутатіону свідчать про вагомий внесок артеріальної гіпертензії у несприятливий перебіг коморбідності ХОЗЛ й АГ.

Таблиця 3.10 – Взаємозв'язок між показниками системи глутатіону та ОФВ₁

Показник	Група	GSH	ГП	ГР	ГТ
ОФВ ₁	ХОЗЛ+АГ та ХОЗЛ (n=53)	0,33*	0,15	0,16	0,32*
	ХОЗЛ+АГ(n=28)	0,37	-0,19	0,19	0,30
	ХОЗЛ (n=25)	0,20	0,01	-0,27	0,29
Примітка. * – достовірність коефіцієнта кореляції Спірмена, $p < 0,05$.					

На основі результатів, наведених у розділі 3, можна зробити такі висновки:

1. Коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії характеризується порушенням білкового (вищі рівні сечовини і креатиніну), вуглеводного (вища концентрація глюкози стосовно контролю) й ліпідного (зростання концентрації загального холестеролу, ХС ЛПНЩ, триацилгліцеролів та зниження ХС ЛПВЩ) обмінів, дисбалансом електролітів (зниженням рівня кальцію) стосовно контролю.

2. У хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ і АГ має місце синдром взаємного обтяження, що підтверджується достовірним збільшенням, порівняно з пацієнтами із ХОЗЛ, показників вільнорадикального окиснення. При цьому встановлено залежність між вираженням оксидативного стресу та показниками функції зовнішнього дихання, що характеризувалася асоціацією високих значень вільнорадикального окиснення з низькими спірографічними показниками, які вказували на бронхіальну обструкцію.

3. Спільні фактори ризику ХОЗЛ та АГ супроводжуються каскадом патофізіологічних механізмів, одним із яких є оксидативний стрес, що пов'язаний із виснаженням антиоксидантних резервів (вірогідне зниження

активності супероксиддисмутази і каталази, підвищення вмісту церулоплазміну).

4. Глутатіонова система антиоксидантного захисту змінюється по-різному в пацієнтів із ХОЗЛ (при нормальному рівні GSH зростає активність ГР і знижується ГП і ГТ) і поєднанням ХОЗЛ і АГ (знижується рівень GSH, активність основних антиоксидантних ензимів (ГР, ГП і ГТ)). Отримані зміни редокс-системи глутатіону свідчать про вагомий внесок артеріальної гіпертензії у несприятливий перебіг коморбідності ХОЗЛ й АГ.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [243–248].

РОЗДІЛ 4

**ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ АНГІОТЕНЗИНОПЕРЕТВОРЮЮЧОГО
ФЕРМЕНТУ Й АНГІОТЕНЗИНОГЕНУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ
ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ Й
АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК ІЗ
ПОКАЗНИКАМИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ**

4.1 Поліморфізм гена ангіотензинперетворюючого ферменту в пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень й артеріальною гіпертензією

Результати досліджень останніх років показали, що вміст ACE в організмі людини зумовлений генетично. Ген ACE розміщений в хромосомі 17, в локусі 17q23. Його поліморфізм полягає у наявності (інсерція – I) або відсутності (делеція – D) 287 пар основ Alu-повтору в нитроні 16 гена ACE. Відповідно виділяють 3 генотипи: гомозиготи по інсерції (II), гомозиготи по делеції (DD) і гетерозиготи (ID) [249]. Розподіл частоти поліморфних генотипів гена, що кодує ACE, та оцінка відповідності популяційній рівновазі Харді–Вайнберга здійснювались у групах пацієнтів із ХОЗЛ, АГ та комбінацією ХОЗЛ + АГ. Встановлено, що частоти генотипу, що відповідає за I/D поліморфізм гена ACE, суттєво не відхилялися від рівноваги Харді–Вайнберга у контрольній та дослідних групах ($p > 0,05$) (табл. 4.1).

Відповідні частоти для генотипів гена ACE були такими: 28,0 % для I/I, 56,0 % для I/D та 16,0 % для D/D у дослідній 1 групі; 30,4 % для I/I, 52,2 % для I/D та 17,4 % для D/D у 3 групі; 32,1 % для I/I, 42,9 % для I/D і 25,0 % для D/D у 2 групі та 25,0 % для I/I, 60,0 % для I/D та 15,0 % для D/D у контрольній групі (табл. 4.2).

Таблиця 4.1 – Розподіл генотипів за поліморфізмом I/D гена ACE та його відповідність закону Харді – Вайнберга в контрольній групі та у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням артеріальною гіпертензією легень, артеріальною гіпертензією та їх поєднанням

Генотип		ХОЗЛ		АГ		ХОЗЛ+АГ		Контроль	
		очікувані	емпіричні	очікувані	емпіричні	очікувані	емпіричні	очікувані	емпіричні
Загальні гомозиготи	I/I	7,8	7	7,3	7	8	9	6,1	5
гетерозиготи	I/D	14,6	14	11,3	12	13,9	12	9,9	12
Рідкі гомозиготи	D/D	2,6	4	4,4	4	6,1	7	4	3
χ^2 -квадрат Пірсона		$\chi^2=0,86$; df=2, p>0.05		$\chi^2=0,09$; df=2, p>0.05		$\chi^2=0,52$; df=2, p>0.05		$\chi^2=0,89$; df=2, p>0.05	

Таблиця 4.2 – Частота генотипів за поліморфізмом I/D гена ACE у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, артеріальною гіпертензією та їх поєднання

Частота генотипів	ХОЗЛ		АГ		ХОЗЛ+АГ		Контроль	
	n	%	n	%	n	%	n	%
I/I	7	28,0	7	30,4	9	32,1	5	25,0
I/D	14	56,0	12	52,2	12	42,9	12	60,0
D/D	4	16,0	4	17,4	7	25,0	3	15,0
Двосторонній точний критерій Фішера p, (дослідна група/контроль)	p=1,0		p=0,75		p=0,75		–	

Частоти алелів гена ACE у пацієнтів із ХОЗЛ, АГ, ХОЗЛ+АГ та контрольної групи представлені в таблиці 4.3. У групі ХОЗЛ встановлено такий розподіл: за алелем ACE I (56,0 %) та алелем ACE D (44,0 %); у групі АГ – 56,5 та 43,5 %; у групі ХОЗЛ+АГ – 53,6 та 46,4 %. Однак ці дані суттєво не відрізнялися від контрольної групи.

Таблиця 4.3 – Частота алелів за поліморфізмом I/D гена ACE у пацієнтів із хронічним обструктивним запаленням легень, артеріальною гіпертензією та їх поєднання

Частота алеля	ХОЗЛ		АГ		ХОЗЛ+АГ		Контроль	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ACE I алель	28	56,0	26	56,5	30	53,6	22	55,0
ACE D алель	22	44,0	20	43,5	26	46,4	18	45,0
χ^2 -квадрат Пірсона, (дослідна група/контроль)	$\chi^2=0,01$, df=1, p=0,92		$\chi^2=0,02$, df=1, p=0,89		$\chi^2=0,02$, df=1, p=0,89		–	

Результати дослідження, подані в таблиці 4.4, показали відсутність статистично значущої залежності між фактором (наявність алелей I або D) та виникненням захворювання ($p>0,05$).

Результати дослідження, представлені в таблиці 4.5, також вказують на відсутність статистично значущої залежності між фактором (наявність генотипів I/I, I/D або D/D) та виникненням захворювання ($p>0,05$). Однак результати аналізу співвідношення шансів продемонстрували, що наявність алеля D та генотипу D/D гена ACE може бути пов'язане з більшим ризиком виникнення артеріальної гіпертензії у хворих на ХОЗЛ.

Результати аналізу домінантних та рецесивних типів успадкування гена ACE (алелі I та D) не показали суттєвих відмінностей у групах ХОЗЛ, АГ та їх комбінації ($p>0,05$).

Таблиця 4.4 – Відношення шансів та його довірчий інтервал (95 % CI) для алелів за поліморфізмом I/D гена ACE у хворих хронічним обструктивним захворюванням легень, артеріальною гіпертензією та їх поєднання

Група	Алель					
	ACE I алель			ACE D алель		
	OR	95 % CI	p	OR	95 % CI	p
ХОЗЛ	1,04	0,45–2,40	>0,05	0,96	0,42–2,22	>0,05
АГ	1,06	0,45–2,50	>0,05	0,94	0,40–2,21	>0,05
ХОЗЛ+АГ	0,94	0,42–2,13	>0,05	1,26	0,47–2,39	>0,05

Таблиця 4.5 – Відношення шансів та його довірчий інтервал (95 % CI) для генотипів за I/D поліморфізмом у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, артеріальною гіпертензією та їх поєднання

Група	Генотип					
	I/I		I/D		D/D	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
ХОЗЛ	1,17	0,31–4,44	0,85	0,26–2,80	1,08	0,21–5,50
АГ	1,31	0,34–5,05	0,73	0,22–2,44	1,19	0,23–6,11
ХОЗЛ+АГ	1,42	0,39–5,14	0,50	0,16–1,61	1,89	0,42–8,43

Примітка. p – коефіцієнт для OR, p>0,05 у всіх випадках.

Отже, ми не спостерігали вірогідної кореляції між поліморфізмом I/D гена ACE та ризиком артеріальної гіпертензії у хворих на ХОЗЛ; тому необхідні комплексні дослідження. Крім того, тенденція до збільшення частоти генотипу D/D у пацієнтів із ХОЗЛ та артеріальною гіпертензією (хоча і не суттєво підвищена) свідчить про те, що цей генотип може бути пов'язаний з більшим ризиком виникнення артеріальної гіпертензії у пацієнтів із ХОЗЛ.

4.2 Клініко-гемодинамічна та лабораторна характеристики пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень й артеріальною гіпертензією за генотипами ангіотензинперетворюючого ферменту

Активність ангіотензиноперетворюючого ензиму була вірогідно вищою у групі хворих на АГ (на 58,66 %) і ХОЗЛ+АГ (на 64,84 %) стосовно контролю (табл. 4.6). Отримані результати носять ще більш виражений характер при дослідженні активності АСЕ залежно від носійства генотипів за геном АСЕ. У групі пацієнтів із генотипом I/I найвища активність АСЕ була в 2 і 3 дослідних групах, при цьому даний показник був найнижчим стосовно інших генотипів. У групі хворих із генотипом I/D активність АСЕ також перевищувала результати контролю в 2 і 3 дослідних групах і групі пацієнтів з діагностованим ХОЗЛ. Активність АСЕ у хворих на АГ та АГ+ХОЗЛ з генотипом I/D була вірогідно вища, порівняно з пацієнтами з генотипом I/I, проте залишалася статистично значимо нижчою у хворих із генотипом D/D. Аналіз активності АСЕ у групі пацієнтів із генотипом D/D свідчить про найвище її значення у 2 дослідній групі, яка вірогідно перевищувала дані контролю (на 65,63 %), 1 (на 63,08 %) і 3 (на 7,07 %) груп (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Активність ангіотензинперетворюючого ензиму в плазмі крові пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень й артеріальну гіпертензією залежно від генотипу АСЕ

Ген/ мутація	Генотип	Активність АСЕ (нмоль/л*хв)			
		Контроль (n=20)	ХОЗЛ (n=25)	АГ (n=23)	ХОЗЛ+АГ (n=28)
1	2	3	4	5	6
АСЕ	I/I	5,40*	5,50*	8,70*	8,90*
		[5,20; 5,60]	[5,30; 5,70]	[8,40; 9,20]	[8,60; 9,30]
		p ₁ <0,05	p _{1,7} <0,05	p _{1,4} <0,05	p _{1,4} <0,05

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4	5	6
	I/D	5,90 [5,70; 6,10]	5,90 [5,80; 6,10]	9,50 [8,90; 10,00]	9,60 [9,20; 9,80]
		$p_{2,0} < 0,05$	$p_{2,7} < 0,05$	$p_{2,5} < 0,05$	$p_{2,5} < 0,05$
	D/D	6,40 * [6,30; 6,60]	6,50* [6,30; 6,70]	9,90* [9,50; 10,30]	10,60* [10,20; 11,00]
		$p_{3,0} < 0,05$	$p_{3,7} < 0,05$	$p_{3,6,7} < 0,05$	$p_{3,6} < 0,05$
Загальна активність ACE		5,83 [5,55; 6,13]	5,88 [5,60; 6,10]	9,25# [8,65; 9,75]	9,61# [9,05; 10,13]
<p>Примітка 1. * – відмінність між загальною активністю ACE і носійством генотипу I і D за геном ACE в межах однієї групи вірогідна ($p < 0,05-0,001$).</p> <p>Примітка 2. # – відмінність загальної активності ACE стосовно контролю вірогідна ($p < 0,05-0,001$).</p> <p>Примітка 3. p_1 – показник достовірності між генотипом I/I і I/D.</p> <p>Примітка 4. p_2 – показник достовірності між генотипом I/D і D/D.</p> <p>Примітка 5. p_3 – показник достовірності між генотипом I/I і D/D.</p> <p>Примітка 6. p_4 – показник достовірності між контролем і дослідними групами в межах генотипу I/I.</p> <p>Примітка 7. p_5 – показник достовірності між контролем і дослідними групами в межах генотипу I/D.</p> <p>Примітка 8. p_6 – показник достовірності між контролем і дослідними групами в межах генотипу D/D.</p> <p>Примітка 9. p_7 – показник достовірності між 3 та іншими дослідними групами в межах одного генотипу</p>					

Отримані результати свідчать про те, що незалежно від генотипу за геном ACE найвища активність ACE була у хворих із поєднанням ХОЗЛ і АГ. Варто зауважити, що, порівнюючи активність ACE залежно від генотипу, то найвищі показники активності ACE були як у контролі, так і в дослідних групах у пацієнтів із генотипом D/D.

З метою виявлення статистичної достовірності взаємозв'язку між генотипом ACE і деякими клініко-гемодинамічними особливостями перебігу АГ у хворих на ХОЗЛ, ми провели кореляційний аналіз цих параметрів із використанням методу χ^2 (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Кореляційні зв'язки між деякими клініко-гемодинамічними характеристиками пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень й артеріальною гіпертензією та генотипами АПФ

Генотип	Показник (n=28)						
	вік	маса	ЧСС	САТ	ДАТ	ЧД	Тривалість захворювання
I/I	0,35*	-0,37*	0,88	0,61*	0,51*	-0,70*	0,27
I/D	-0,12	0,01	-0,19	0,56*	0,64*	0,59*	-0,68*
D/D	-0,02	0,22	-0,18	0,96*	0,77*	0,12	0,28

Примітка. * – статистично значущий коефіцієнт вірогідності.

У хворих на ХОЗЛ й АГ встановлено прямий тісний і достовірний зв'язок між усіма генотипами АСЕ з величиною систолічного й діастолічного артеріального тиску. Генотип I/I мав позитивний зв'язок з віком пацієнтів, негативного – з масою тіла і частотою дихання в хворих із поєднаними ХОЗЛ і АГ. Генотип I/D асоціювався зі зростанням частоти дихання, проте негативно корелював із тривалістю захворювання.

Підсумовуючи отримані дані, встановлено найвищу активність АСЕ у хворих із поєднанням ХОЗЛ і АГ, при цьому максимальні показники активності АСЕ відмічено у пацієнтів із генотипом D/D. Генотип I/I мав позитивний зв'язок з віком пацієнтів, негативний – з масою тіла і частотою дихання хворих із поєднаними ХОЗЛ і АГ. Генотип I/D асоціювався зі зростанням частоти дихання, проте негативно корелював з тривалістю захворювання.

4.3 Розподіл частот гена ангіотензиногену в пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень й артеріальною гіпертензією

Розподіл частот генотипів поліморфізму гена ангіотензиногену та оцінку відповідності популяційній рівновазі Харді–Вайнберга проводили окремо в групах пацієнтів із ХОЗЛ, АГ та їх поєднанням. Відхилення від рівноваги Харді–Вайнберга було лише у групі пацієнтів із ХОЗЛ унаслідок нижчої частоти гетерозигот, ніж теоретично очікувана (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Розподіл генотипів за поліморфізмом М/Т гена АГТ та його відповідність закону Харді–Вайнберга в контрольній групі та у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень і артеріальною гіпертензією та їх поєднання

Генотип		ХОЗЛ		АГ		ХОЗЛ+АГ		Контроль	
		очікувані	емпіричні	очікувані	емпіричні	емпіричні	очікувані	емпіричні	очікувані
Загальні гомозиготи	М/М	9	6	6,8	6	6,5	7	7,8	6
Гетерозиготи	М/Т	11,8	18	11,4	13	14	13	9,4	13
Рідкі гомозиготи	Т/Т	4,2	1	4,8	4	7,5	8	2,8	1
χ^2 -квадрат Пірсона		$\chi^2=6,70$, df=2, p<0,04		$\chi^2=0,45$, df=2, p>0,05		$\chi^2=0,14$, df=2, p>0,05		$\chi^2=2,95$, df=2, p>0,05	

Відхилення від рівноваги Харді–Вайнберга у групі хворих на ХОЗЛ може бути зумовлено гетерогенністю вибірки. Частота генотипу для

поліморфізму М/Т гена АГТ в контрольній групі, 2 і 3 дослідних групах не показала значного відхилення від рівноваги Харді–Вайнберга ($p > 0,05$) (див. табл. 4.8).

Частоти для кожного генотипу АГТ були виявлені як 24,0 % для М/М, 75,0 % для М/Т і 1,8 % для Т/Т у 1 дослідній групі; 26,1 % для М/М, 56,5 % для М/Т і 17,4 % для Т/Т у 3 групі; 25,0 % для М/М, 46,4 % для М/Т і 28,6 % для Т/Т у 2 групі; 30,0 % для М/М, 65,0 % для М/Т і 5,0 % для Т/Т в контрольній групі (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Частота генотипів за поліморфізмом М/Т гена АГТ у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень і артеріальної гіпертензії та їх поєднання

Частота генотипу	ХОЗЛ		АГ		ХОЗЛ+АГ		Контроль	
	п	%	п	%	п	%	п	%
М/М	6	24,0	6	26,1	7	25,0	6	30,0
М/Т	18	72,0	13	56,5	13	46,4	13	65,0
Т/Т	1	4,0	4	17,4	8	28,6	1	5,0
Двосторонній точний критерій Фішера р, (дослідна група/контроль)	p=0,75		p=0,76		p=0,25		–	

Частоти алелів для гена АГТ у хворих на ХОЗЛ, АГ, ХОЗЛ+АГ та контрольної групи наведено в таблиці 4.10. Було виявлено розподіл для АГТ М алеля 60,0 % і АГТ Т алеля 40,0 % у групі ХОЗЛ; відповідно 54,3 % і 45,7 % – в групі АГ; 48,2 і 51,8 % – у групі ХОЗЛ+АГ і 62,5 і 37,5 % – в контрольній групі, що вірогідно не відрізнялося між дослідними групами і контролем.

Таблиця 4.10 – Частота алелів за поліморфізмом М/Т гена AGT у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень і артеріальною гіпертензією та їх поєднання

Частота алелів	ХОЗЛ		АГ		ХОЗЛ+ АГ		Контроль	
	n	%	n	%	n	%	n	%
АГТ М алель	30	60,0	25	54,3	27	48,2	25	62,5
АГТ Т алель	20	40,0	21	45,7	29	51,8	15	37,5
χ^2 -квадрат Пірсона, (дослідна група/контроль)	$\chi^2=0,06$, df=1, p=0,81		$\chi^2=0,58$, df=1, p=0,44		$\chi^2=1,92$, df=1, p=0,17		–	

Результати дослідження, що представлені в таблиці 4.11, показали відсутність статистично значимого взаємозв'язку між фактором (наявність алелів М/Т) та виникненням захворювання ($p>0,05$).

Таблиця 4.11 – Відношення шансів та його довірчий інтервал (95 % CI) для алелів за поліморфізмом М/Т гена AGT у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень і артеріальною гіпертензією та їх поєднання

Група	Алель					
	AGT М алель			AGT Т алель		
	OR	95 % CI	p	OR	95 % CI	p
ХОЗЛ	0,90	0,38–2,11	>0,05	1,11	0,47–2,61	>0,05
АГ	0,71	0,3–1,69	>0,05	1,4	0,59–3,32	>0,05
ХОЗЛ+АГ	0,56	0,24–1,28	>0,05	1,79	0,78–4,09	>0,05

Оцінка коефіцієнта достовірності при аналізі відношень шансів засвідчила відсутність впливу певного генотипу на розвиток захворювання ($p>0,05$) (табл. 4.12).

Таблиця 4.12 – Відношення шансів та його довірчий інтервал (95 % CI) для різних генотипів гена AGT у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень і артеріальною гіпертензією та їх поєднання

Група	Генотип					
	М/М		М/Т		Т/Т	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI	OR	95 % CI
ХОЗЛ	0,74	0,20–2,77	1,38	0,39–4,92	0,79	0,05–13,5
АГ	0,82	0,22–3,13	0,70	0,20–2,41	4,00	0,41–39,18
ХОЗЛ+АГ	0,78	0,22–2,81	0,47	0,14–1,52	7,60	0,87–66,67

Примітка. p – коефіцієнт для OR, $p>0,05$ у всіх випадках.

Результати дослідження не показали достовірного впливу алелів чи генів AGT на виникнення таких захворювань, як ХОЗЛ, АГ та їх поєднання. Однак результат аналізу відношень між шансами засвідчив наявність тенденції до протективної ролі алеля М AGT гена щодо виникнення ХОЗЛ, АГ та їх поєднання ($OR=0,90$, $OR=0,71$ та $OR=0,56$ відповідно), натомість наявність алеля Т AGT гена може підвищувати ризик виникнення вказаних захворювань ($OR=1,11$, $OR=1,4$ та $OR=1,79$ відповідно). Підтвердженням цього є достовірна відмінність при побудові рецесивної моделі спадкування при поєднанні ХОЗЛ та АГ (табл. 4.13).

У доміантній моделі успадкування AGT гена при поєднанні ХОЗЛ та АГ не виявлено достовірних відмінностей, порівняно з групою контролю (коефіцієнт достовірності для χ^2 -квадрата $p>0,05$), однак також простежується тенденція до збільшення імовірності розвитку захворювання при наявності алеля Т (табл. 4.14). Таким чином, наявність алелі Т як в

гомозиготному, так і в гетерозиготному станах може підвищувати ризик виникнення вказаних захворювань.

Таблиця 4.13 – Рецесивна модель успадкування гена AGT при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії

Генотип	ХОЗЛ+АГ	Контроль	χ^2	p	OR	95 % CI
	%	%				
М/М+М/Т	71,4	95,0	4,25	0,04	0,13	0,01–1,15
Т/Т	28,6	5,0			7,60	0,87–66,67

Таблиця 4.14 – Домінантна модель успадкування гена AGT при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії

Генотипи	ХОЗЛ+АГ	Контроль	χ^2	p	OR	95 % CI
	%	%				
М/М	25,0	30,0	0,15	0,7	0,78	0,22–2,81
М/Т+Т/Т	75,0	70,0			1,29	0,36–4,64

У групах обстежених без поєднаної патології (група пацієнтів із ХОЗЛ та група з АГ) достовірних відмінностей при аналізі доміантного та рецесивного типів успадкування для гена AGT (алелі М та Т) не було виявлено (коефіцієнт достовірності для χ^2 -квадрата у вказаних випадках $p > 0,05$).

Дослідження, яке ми провели, свідчить про те, що наявність алеля Т гена ангіотензиногену в положенні 235 пептидного ланцюга як в гомозиготному, так і гетерозиготному станах може збільшити ризик артеріальної гіпертензії у пацієнтів із ХОЗЛ.

4.4 Залежність вираження оксидативного стресу від поліморфізму генів агіотензиноперетворюючого ферменту й ангіотензиногену при коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії

Серед осіб, яких включили у дослідження, поліморфні варіанти гена ACE були розподілені таким чином: генотип I/I мали 28,8 % осіб відповідно, I/D – 52,1 % і D/D – 19,1 %. Встановлено, що у дослідних групах, групі контролю та загалом в усіх осіб, які брали участь у дослідженні, показники оксидативного стресу (активні форми оксисену й 8-ізопростану) вірогідно не залежали від генотипу гена ACE (табл. 4.15, 4.16).

Таблиця 4.15 – Основні характеристики оксидативного стресу в групах пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму I/D гена ACE (Me (Lq; Uq))

Показник	Генотип			H; p
1	2			3
В усіх обстежених (n=73)				
	I / I (n=21)	I / D (n=38)	D / D (n=14)	
8-ізопростан	136,00 [87,00; 165,00]	133,00 [47,00; 167,00]	133,00 [95,00; 162,00]	H=0,08 p=0,96
H ₂ O ₂	57,10 [45,20; 83,70]	57,00 [35,60; 78,90]	65,90 [44,60; 79,80]	H=0,98 p=0,61
O ₂ ^{•-}	10,50 [6,40; 15,60]	10,40 [2,90; 14,80]	12,35 [7,40; 14,70]	H=0,65 p=0,72
ХОЗЛ (n=25)				
	I/I (n=7)	I/D (n=14)	D/D (n=4)	
8-ізопростан	114,00 [95,00; 149,00]	143,50 [108,00; 165,00]	110,00 [101,50; 137,00]	H=2,53 p=0,28

Продовження таблиці 4.15

1	2			3
H ₂ O ₂	54,10 [46,70; 57,10]	57,00 [52,10; 64,20]	51,40 [47,65; 56,40]	H=2,21 p=0,33
O ₂ ^{•-}	9,60 [7,30; 10,50]	10,40 [8,70; 11,00]	9,05 [8,15; 10,05]	H=2,03 p=0,36
Примітка. Н – критерій Краскела–Уолліса; р – критерій його достовірності.				

Таблиця 4.16 – Основні характеристики оксидативного стресу в групах хворих із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії залежно від поліморфізму I/D гена ACE (Me (Lq; Uq))

Показник	Генотип			H; p
ХОЗЛ+АГ (n=28)				
	I/I (n=9)	I/D (n=12)	D/D (n=7)	
8-ізопростан	176,00 [162,00; 189,00]	172,00 [159,00; 189,50]	155,00 [134,00; 196,00]	H=0,21 p=0,90
H ₂ O ₂	83,90 [82,90; 85,40]	83,50 [79,55; 86,95]	79,80 [71,20; 89,60]	H=0,07 p=0,97
O ₂ ^{•-}	16,10 [15,10; 16,90]	15,95 [15,10; 17,00]	14,70 [13,90; 17,30]	H=0,16 p=0,92
Контроль (n=20)				
	I/I (n=5)	I/D (n=12)	D/D (n=3)	
8-ізопростан	21,00 [16,00; 34,00]	31,00 [25,50; 44,00]	39,00 [28,00; 45,00]	H=2,82 p=0,24
H ₂ O ₂	21,20 [15,70; 33,40]	29,80 [24,25; 33,70]	34,10 [26,70; 34,90]	H=2,48 p=0,29
O ₂ ^{•-}	1,00 [0,80; 1,80]	2,15 [1,15; 2,75]	2,10 [1,80; 2,60]	H=3,62 p=0,16
Примітка. Н – критерій Краскела–Уолліса; р – критерій його достовірності.				

При проведенні аналізу Краскела–Уолліса виявлено наявність значних розбіжностей між величинами оксидативного стресу в

пацієнтів різних дослідних груп у межах одного генотипу ACE гену (табл. 4.17–4.19).

Таблиця 4.17 – Порівняльний аналіз рівня показників оксидативного стресу в групах обстежених із хронічним обструктивним захворюванням легень та при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень з артеріальною гіпертензією в межах генотипу I/I гена ACE

Показник	8-ізопростан	H ₂ O ₂	O ₂ ^{•-}
I/I генотип			
Критерій Краскела–Уолліса та критерій його достовірності	N=15,54; p<0,001*	N=17,45; p<0,001*	N=17,45; p<0,001*
Критерій Манна–Уїтні при попарному порівнянні груп	p ₁₋₂ =0,005* p ₂₋₃ =0,003* p ₁₋₃ =0,004*	p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ =0,003* p ₁₋₃ =0,004*	p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ =0,003* p ₁₋₃ =0,004*
Примітка 1. p ₁₋₂ – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та ХОЗЛ; p ₂₋₃ – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та контролю; p ₁₋₃ – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ та контролю. Примітка 2. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні, p<0,017. Примітка 3. * – статистично значущі результати.			

Так, у пацієнтів із генотипами I/I, I/D і D/D гена ACE та коморбідним перебігом ХОЗЛ і АГ були найвищими досліджувані величини H₂O₂, O₂^{•-} і 8-ізопростану стосовно 1 дослідної групи (особи з ХОЗЛ) і контролю (рис. 4.1). Необхідно відмітити, що у пацієнтів із генотипами I/I, I/D і D/D гена ACE досліджувані показники оксидативного стресу були вірогідно більшими у хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ й АГ стосовно групи пацієнтів із ХОЗЛ у середньому в 1,5 раза.

При порівнянні досліджуваних величин оксидативного стресу встановлено найбільше значиме зростання показників H₂O₂, O₂^{•-} і 8-

ізопростану в осіб із ХОЗЛ+АГ з генотипом I/I гена ACE стосовно контролю. Це зумовлено найнижчими контрольними значеннями цих показників у пацієнтів з генотипом I/I стосовно інших генотипів I/D і D/D гена ACE. При цьому найвищі показники в контролі та найнижчі у дослідних групах встановлено в осіб з генотипом D/D гена ACE (табл. 4.19, рис. 4.1).

Таблиця 4.18 – Порівняльний аналіз рівня показників оксидативного стресу в групах обстежених з хронічним обструктивним захворюванням легень та при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень з артеріальною гіпертензією в межах генотипу I/D гена ACE

Показник	8-ізопростан	H ₂ O ₂	O ₂ ^{•-}
I/D генотип			
Критерій Краскела–Уолліса та критерій його достовірності	N=27,08; p<0,001*	N=32,43; p<0,001*	N=32,85; p<0,001*
Критерій Манна–Уїтні при попарному порівнянні груп	p ₁₋₂ =0,011* p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Примітка 1. p ₁₋₂ – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та ХОЗЛ; p ₂₋₃ – критерій достовірності порівняно групами ХОЗЛ+АГ та контролю; p ₁₋₃ – критерій достовірності порівняно з групами з ХОЗЛ та контролю. Примітка 2. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні, p<0,017. Примітка 3. * – статистично значущі результати.			

Поліморфні варіанти гена AGT були розподілені таким чином: генотип M/M мали 26,0 % осіб відповідно, M/T – 60,3 % і T/T – 13,7 %. У пацієнтів із ХОЗЛ та коморбідним перебігом ХОЗЛ і АГ, у групі контролю та загалом в усіх осіб, яких включили у дослідження, показники оксидативного стресу вірогідно не залежали від генотипу гена AGT (табл. 4.20, 4.21).

Таблиця 4.19 – Порівняльний аналіз рівня показників оксидативного стресу в групах обстежених з хронічним обструктивним захворюванням легень та при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень з артеріальною гіпертензією в межах генотипу D/D гена ACE

Показник	8-ізопростан	H ₂ O ₂	O ₂ ^{•-}
D / D генотип			
Критерій Краскела–Уолліса та критерій його достовірності	H=8,84; p=0,012*	H=11,00; p=0,004*	H=11,00; p=0,004*
Критерій Манна–Уїтні при попарному порівнянні груп	p ₁₋₂ =0,059 p ₂₋₃ =0,016* p ₁₋₃ =0,034	p ₁₋₂ =0,008* p ₂₋₃ =0,016* p ₁₋₃ =0,034	p ₁₋₂ =0,008* p ₂₋₃ =0,016* p ₁₋₃ =0,034
Примітка 1. p ₁₋₂ – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та ХОЗЛ; p ₂₋₃ – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та контролю; p ₁₋₃ – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ та контролю. Примітка 2. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні, p<0,017. Примітка 3. * – статистично значущі результати.			

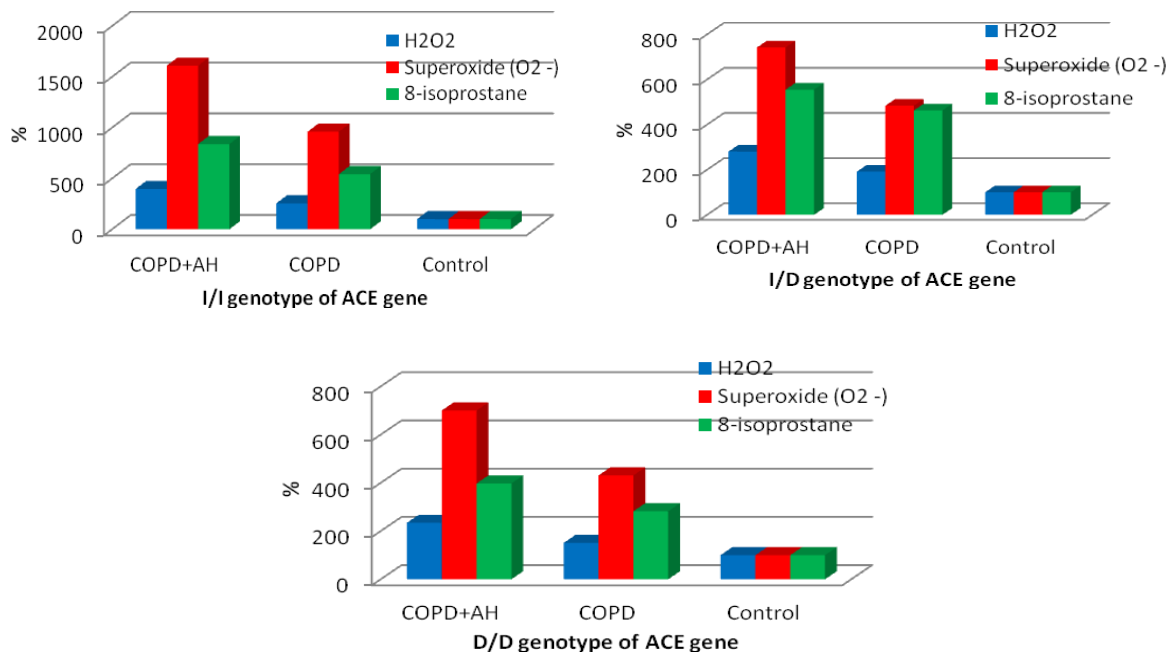


Рисунок 4.1 – Відсоткове співвідношення рівня показників оксидативного стресу в межах одного генотипу гена ACE

Варто відмітити, що генотип Т/Т зустрічався у пацієнтів із ХОЗЛ (1 хворий) дуже рідко, як і в контролі, тому дані результати не мають статистичного значення і не можуть порівнюватися з іншими даними (табл. 4.20, 4.21).

Таблиця 4.20 – Основні характеристики оксидативного стресу в групах обстежених із хронічним обструктивним захворюванням легень залежно від поліморфізму М/Т гена АГТ (Ме (Lq; Uq))

Показник	Генотипи			Н; р
В усіх обстежених (n=73)				
	М/М (n=19)	М/Т (n=44)	Т/Т (n=10)	
8-ізопростан	118,00 [35,00; 164,00]	123,50 [49,00; 159,00]	166,50 [155,00; 176,00]	Н=4,91 p=0,09
H ₂ O ₂	59,20 [31,80; 80,20]	55,25 [36,20; 71,15]	83,30 [71,50; 83,70]	Н=4,93 p=0,08
O ₂ ^{•-}	10,40 [2,60; 15,10]	9,70 [3,00; 13,95]	15,50 [13,90; 16,10]	Н=5,77 p=0,06
ХОЗЛ (n=25)				
	М/М (n=6)	М/Т (n=18)	Т/Т (n=1)	
8-ізопростан	135,50 [108,00; 162,00]	126,50 [96,00; 149,00]	169,00	Н=2,72 p=0,26
H ₂ O ₂	55,65 [50,70; 60,70]	55,25 [46,70; 57,20]	65,80	Н=2,68 p=0,26
O ₂ ^{•-}	9,80 (8,90; 10,90)	9,70 [7,50; 10,60]	11,20	Н=2,30 p=0,32
Примітка. Н – критерій Краскела–Уолліса; р – критерій його достовірності.				

При проведенні аналізу Крускала–Уолліса виявлено наявність значних розбіжностей між величинами оксидативного стресу в пацієнтів різних

дослідних груп у межах генотипів М/М і М/Т гена AGT, тоді як в осіб з генотипом Т/Т досліджувані показники вірогідно не відрізнялися (табл. 4.22, 4.23).

Таблиця 4.21 – Основні характеристики оксидативного стресу при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворюванні легень з артеріальною гіпертензією та у контролі залежно від поліморфізму М/Т гена AGT (Me (Lq; Uq))

Показник	Генотип			H; p
ХОЗЛ+АГ(n=28)				
	M/M (n=7)	M/T (n=13)	T/T (n=8)	
8-ізопростан	164,00 [138,00; 196,00]	178,00 [144,00; 189,00]	166,50 (159,00; 188,50)	H=0,01 p=1,00
H ₂ O ₂	82,90 [71,90; 89,60]	85,40 [73,50; 87,40]	83,50 [81,05; 83,80]	H=0,60 p=0,74
O ₂ ^{•-}	15,80 [13,90; 17,30]	16,40 [14,20; 16,90]	15,60 [15,10; 16,85]	H=0,01 p=1,00
Контроль (n=20)				
	M/M (n=6)	M/T (n=13)	T/T (n=1)	
8-ізопростан	27,00 [26,00; 35,00]	34,00 [21,00; 41,00]	12,00	H=2,97 p=0,23
H ₂ O ₂	26,25 [24,70; 31,80]	31,40 [21,20; 34,10]	12,90	H=2,96 p=0,23
O ₂ ^{•-}	1,50 [1,20; 2,60]	2,10 [1,00; 2,50]	0,50	H=2,77 p=0,25
Примітка. H – критерій Краскела–Уолліса; p – критерій його достовірності.				

Так, у пацієнтів із генотипами М/М і М/Т гена AGT та коморбідним перебігом ХОЗЛ і АГ були найвищі досліджувані показники оксидативного

стресу стосовно 1 дослідної групи і контролю (рис. 4.2). Необхідно відмітити, що в осіб із генотипами М/М і М/Т гена AGT були вірогідно вищі досліджувані величини H_2O_2 , $O_2^{\bullet-}$ у хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ й АГ стосовно групи пацієнтів із ХОЗЛ у середньому в 1,6 раза. При цьому рівень 8-ізопростану в крові хворих із генотипом М/М гена AGT 1 і 2 дослідної груп статистично значимо не відрізнявся (табл. 4.22).

Таблиця 4.22 – Порівняльний аналіз рівня показників оксидативного стресу в групах обстежених з хронічним обструктивним захворюванням легень та при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень з артеріальною гіпертензією в межах генотипу М/М гена AGT

Критерій	Показник		
	8-ізопростан	H_2O_2	$O_2^{\bullet-}$
М/М генотип			
Критерій Краскела–Уолліса та критерій його достовірності	N=13,25; p=0,001*	N=16,01; p<0,001*	N=16,04; p<0,001*
Критерій Манна–Уїтні при попарному порівнянні груп	$p_{1-2}=0,074$ $p_{2-3}=0,003^*$ $p_{1-3}=0,004^*$	$p_{1-2}=0,003^*$ $p_{2-3}=0,003^*$ $p_{1-3}=0,004^*$	$p_{1-2}=0,003^*$ $p_{2-3}=0,003^*$ $p_{1-3}=0,004^*$
Примітка 1. p_{1-2} – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та ХОЗЛ; p_{2-3} – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та контролю; p_{1-3} – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ та контролю. Примітка 2. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні, $p<0,017$. Примітка 3. * – статистично значущі результати.			

При порівнянні досліджуваних величин оксидативного стресу встановлено найбільше значиме зростання показників оксидативного стресу в осіб із ХОЗЛ+АГ з генотипом М/М гена AGT стосовно контролю. Це також зумовлено нижчими контрольними значеннями досліджуваних показників в

осіб із генотипом М/М стосовно генотипу М/Т гена АГТ (табл. 4.22, 4.23, рис. 4.2).

Таблиця 4.23 – Порівняльний аналіз рівня показників оксидативного стресу в групах обстежених із хронічним обструктивним захворюванням легень та при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальною гіпертензією в межах генотипів М/Т і Т/Т гена АГТ

Критерій	Показник		
	8-ізопростан	H ₂ O ₂	O ₂ ^{•-}
М/Т генотип			
Критерій Краскела–Уолліса та критерій його достовірності	N=32,27; p<0,001*	N=37,68; p<0,001*	N=37,86; p<0,001*
Критерій Манна–Уїтні при попарному порівнянні груп	p ₁₋₂ =0,001* p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Т/Т генотип			
Критерій Краскела–Уолліса та критерій його достовірності	N=2,58; p=0,276	N=4,42; p=0,111	N=4,45; p=0,108
Примітка 1. p ₁₋₂ – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та ХОЗЛ; p ₂₋₃ – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та контролю; p ₁₋₃ – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ та контролю. Примітка 2. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні, p<0,017. Примітка 3. * – статистично значущі результати.			

Отже, ми не спостерігали вірогідної кореляції між поліморфізмом генів АСЕ та АГТ та окиснювальним стресом при коморбідності ХОЗЛ та АГ. При цьому встановлено найзначиміше зростання показників оксидативного стресу в пацієнтів із ХОЗЛ+АГ з генотипом М/М гена АГТ стосовно

контролю у зв'язку з найнижчими їх значеннями в практично здорових осіб з генотипом М/М порівняно з генотипом М/Т гена АГТ. Це вказує на те, що генотип М/М може бути пов'язаний із меншою генерацією активних форм кисню порівняно з іншими генотипами.

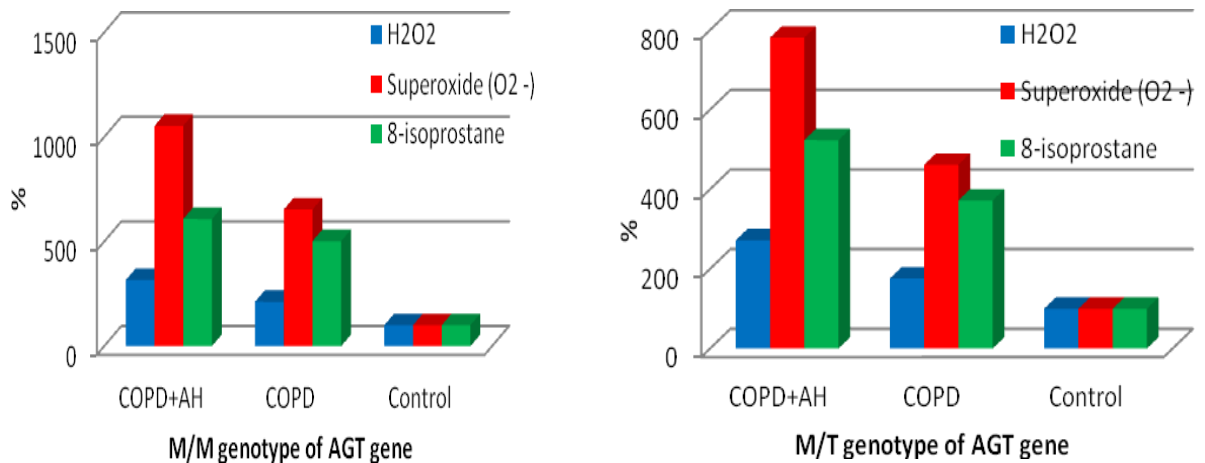


Рисунок 4.2 – Відсоткове співвідношення рівня показників оксидативного стресу в межах одного генотипу гена АГТ

4.5 Залежність змін системи глутатіону від поліморфізму генів АСЕ та АГТ при коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень і артеріальної гіпертензії

Встановлено, що у дослідних групах, групі контролю та загалом в усіх осіб, яких включили у дослідження, показники системи глутатіону (відновлений глутатіон, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза й глутатіонтрансфераза) вірогідно не залежали від генотипу гена АСЕ (табл. 4.24, 4.25). Варто відмітити, що у групі з генотипом D/D гена АСЕ входило лише 4 пацієнта з ХОЗЛ, тоді як найчастіше виявляли генотип I/D. При цьому відмічено тенденцію до вищих значень ГР активності у пацієнтів із ХОЗЛ з генотипом I/D гена АСЕ. У цілому в усіх обстежених пацієнтів

показники системи глутатіону з генотипом I/D гена ACE були дещо вищі, ніж при інших генотипах (табл. 4.24).

Таблиця 4.24 – Основні характеристики системи глутатіону в групах пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень залежно від поліморфізму I/D гена ACE (Me (Lq; Uq))

Показник	Генотип			H; p
В усіх обстежених (n=73)				
	I/I (n=21)	I/D (n=38)	D/D (n=14)	
GSH	15,60 [14,10; 7,40]	16,25 [14,10; 7,20]	15,00 [13,80; 7,20]	H=0,23 p=0,89
ГП	122,40 [108,20; 131,50]	125,95 [112,90; 154,70]	119,50 [109,10; 130,60]	H=1,05 p=0,59
ГР	47,90 [43,80; 59,10]	50,75 [42,60; 61,30]	50,15 [41,80; 59,10]	H=0,94 p=0,62
ГТ	89,80 [85,90; 94,80]	90,55 [85,20; 114,80]	87,50 [82,20; 93,20]	H=1,62 p=0,45
ХОЗЛ (n=25)				
	I/I (n=7)	I/D (n=14)	D/D (n=4)	
GSH	17,40 [16,60; 17,90]	16,70 [16,40; 17,70]	17,50 [16,75; 18,15]	H=2,20 p=0,33
ГП	126,50 [122,40; 128,60]	125,95 [124,70; 129,80]	124,10 [122,25; 128,20]	H=0,25 p=0,88
ГР	60,50 [59,10; 62,80]	62,65 [60,90; 63,70]	60,35 [58,73; 62,00]	H=5,71 p=0,06
ГТ	90,50 [89,80; 94,30]	90,55 [89,20; 92,40]	91,65 [90,90; 92,70]	H=1,09 p=0,58
Примітка. H – критерій Краскела–Уолліса; p – критерій його достовірності.				

Результати аналізу показників системи глутатіону залежно від поліморфізму I/D гена АПФ у хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ й АГ не показав вірогідних зв'язків, проте відмічалася тенденція до вищих значень активності ГТ у хворих на ХОЗЛ+АГ з генотипом I/I гена АСЕ.

Варто відмітити, що генотип D/D у контролі зустрічався так само рідко, як і при ХОЗЛ. При цьому виявлено найнижчі значення активності ГР в практично здорових осіб з генотипом I/D гена АСЕ і відповідно активності ГП – в осіб з генотипом I/I (табл. 4.25).

Таблиця 4.25 – Основні характеристики системи глутатіону в групах пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальною гіпертензією та у групі контролю залежно від поліморфізму I/D гена АПФ (Me (Lq; Uq))

Показник	Генотип			H; p
1	2			3
ХОЗЛ+АГ (n=28)				
	I/I (n=9)	I/D (n=12)	D/D (n=7)	
GSH	13,70 [13,30; 14,20]	13,45 [12,90; 13,85]	13,80 [12,80; 14,10]	H=1,30 p=0,52
ГП	106,70 [102,30; 110,60]	107,25 [102,45; 112,50]	109,10 [105,90; 116,70]	H=1,83 p=0,40
ГР	42,50 [41,10; 43,90]	40,80 [40,00; 42,20]	41,80 [38,70; 42,50]	H=2,40 p=0,30
ГТ	85,60 [83,70; 86,10]	82,10 [81,00; 84,70]	82,20 [79,30; 83,90]	H=5,33 p=0,07
Контроль (n=20)				
	I/I (n=5)	I/D (n=12)	D/D (n=3)	

Продовження таблиці 4.25

1	2			3
GSH	17,20 [15,60; 17,40]	16,85 [16,00; 17,70]	17,20 [15,80; 18,40]	H=0,14 p=0,93
ГП	152,40 [147,20; 164,80]	156,00 [155,25; 161,90]	168,30 [164,70; 170,20]	H=5,30 p=0,07
ГР	50,40 [47,90; 52,10]	48,25 [46,70; 53,55]	58,10 [55,60; 59,10]	H=5,75 p=0,06
ГТ	115,60 [111,30; 122,50]	117,75 [114,85; 121,00]	115,10 [108,90; 117,20]	H=1,26 p=0,53
Примітка. Н – критерій Краскела–Уолліса; р – критерій його достовірності.				

При проведенні аналізу Краскела–Уолліса виявлено наявність значних розбіжностей між величинами системи глутатіону в пацієнтів різних дослідних груп у межах одного генотипу гена ACE (табл. 4.26–4.28).

Таблиця 4.26 – Порівняльний аналіз рівня показників системи глутатіону в обстежених групах із хронічним обструктивним захворюванням легень при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень з артеріальною гіпертензією та у групі контролю залежно від генотипу І/І гена ACE

Критерій	Показник			
	GSH	ГП	ГР	ГТ
1	2	3	4	5
І/І генотип				
Критерій Краскела–Уолліса та критерій його достовірності	H=17,05; p<0,001*	H=17,45; p<0,001*	H=17,45; p<0,001*	H=17,05; p<0,001*

Продовження таблиці 4.26

1	2	3	4	5
Критерій Манна–Уїтні при попарному порівнянні груп	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,003^*$ $p_{2-3} = 0,372$	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,003^*$ $p_{2-3} = 0,005^*$	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,003^*$ $p_{2-3} = 0,004^*$	$p_{1-2} = 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,003^*$ $p_{2-3} = 0,004^*$
Примітка 1. p_{1-2} – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та ХОЗЛ; p_{1-3} – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та контролю; p_{2-3} – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ та контролю. Примітка 2. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні, $p < 0,017$. Примітка 3. * – статистично значущі результати.				

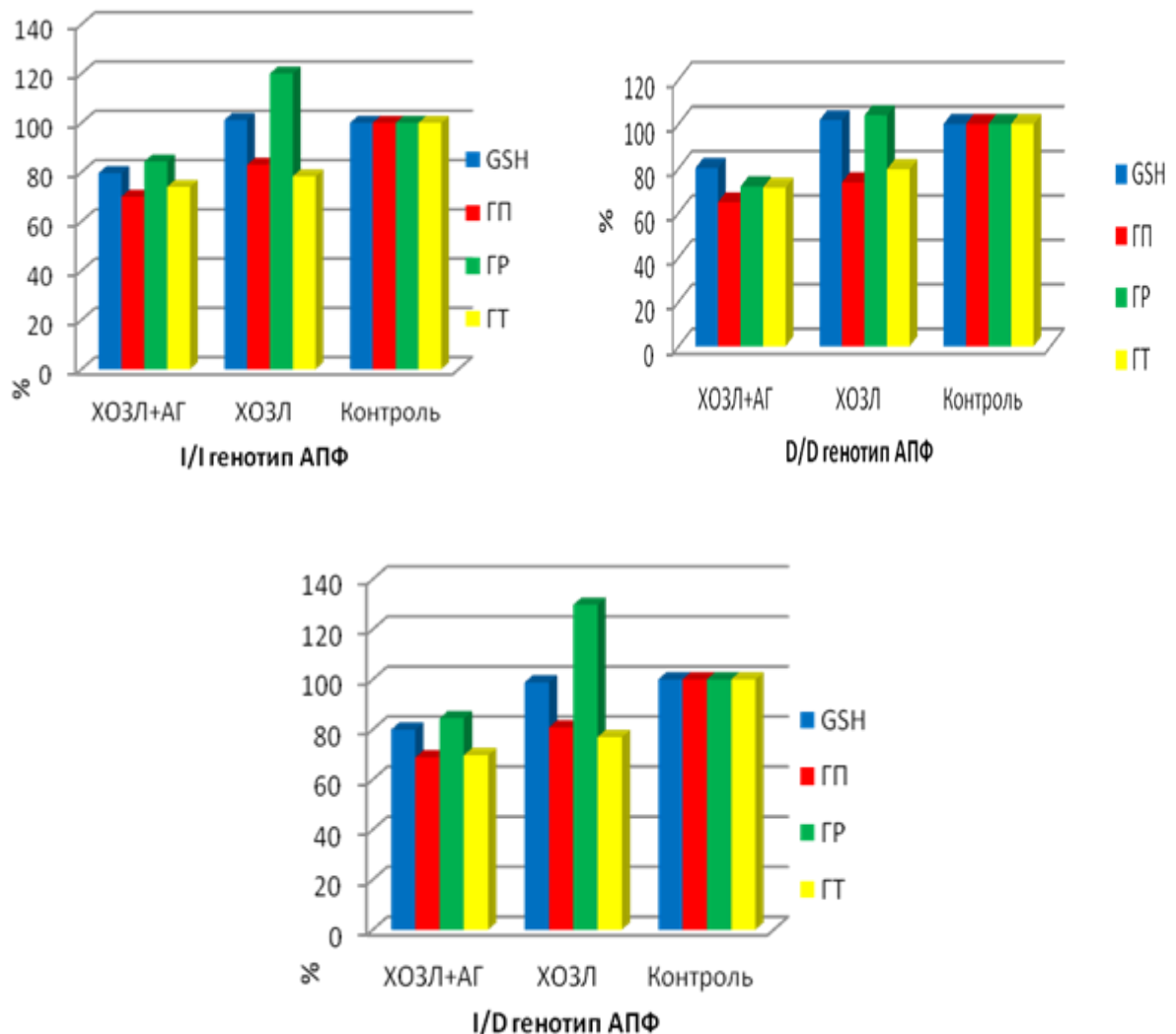


Рисунок 4.3 – Відсоткове співвідношення рівня показників системи глутатіону в межах одного генотипу гена ACE

При цьому в обстежених із коморбідним перебігом ХОЗЛ+АГ в межах генотипу I/I гена ACE концентрація GSH була нижча на 20,3 % відповідно, ГП активність – на 30,0 %, ГР активність – на 15,7 % і ГТ активність – на 26,0 % стосовно контролю ($p < 0,001$). Варто відмітити, що у пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ+АГ досліджувані показники були вірогідно нижчі даних в осіб із ХОЗЛ, зокрема GSH – на 21,5 %, активність ГП – на 13,0 %, активність ГР – на 35,7 % і активність ГТ – на 4,2 % (див. табл. 4.26, рис. 4.3).

У хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ+АГ в межах генотипу I/D гена ACE концентрація GSH була нижчою на 20,1 % відповідно, активність ГП – на 31,2 %, активність ГР – на 15,5 % і активність ГТ – на 30,3 % стосовно контролю ($p < 0,001$). Варто відмітити, що у пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ+АГ досліджувані показники були вірогідно нижчі від даних у пацієнтів із ХОЗЛ, зокрема GSH – на 18,9 %, активність ГП – на 12,0 %, активність ГР – на 45,3 % і активність ГТ – на 7,2 % (табл. 4.27, див. рис. 4.3).

Таблиця 4.27 – Порівняльний аналіз рівня показників системи глутатіону в групах обстежених із хронічним обструктивним захворюванням легень при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальною гіпертензією і у групі контролю залежно від генотипу I/D гена ACE

Критерій	Показник			
	GSH	ГП	ГР	ГТ
1	2	3	4	5
I/D генотип				
Критерій Красскела–Уолліса та критерій його достовірності	N=24,08; $p < 0,001^*$	N=32,85; $p < 0,001^*$	N=32,85; $p < 0,001^*$	N=32,23; $p < 0,001^*$

Продовження таблиці 4.27

1	2	3	4	5
Критерій Манна–Уїтні при попарному порівнянні груп	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}=0,738$	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$
Примітка 1. p_{1-2} – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та ХОЗЛ; p_{1-3} – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та контролю; p_{2-3} – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ та контролю. Примітка 2. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні, $p<0,017$. Примітка 3. * – статистично значущі результати.				

У хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ+АГ у межах генотипу D/D гена ACE концентрація GSH була нижча на 19,8 % відповідно, активність ГП – на 35,2 %, активність ГР – на 28,1 % і активність ГТ – на 28,6 % стосовно контролю ($p<0,001$). Варто відмітити, що у пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ+АГ досліджувані показники були вірогідно нижчі даних в осіб із ХОЗЛ, зокрема GSH – на 21,5 %, активність ГП – на 8,9 %, активність ГР – на 32,0 % і активність ГТ – на 8,3 % (табл. 4.28, див. рис. 4.3).

Таблиця 4.28 – Порівняльний аналіз рівня показників системи глутатіону в групах обстежених із хронічним обструктивним захворюванням легень, при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальною гіпертензією і у групі контролю залежно від генотипу D/D гена ACE

Критерій	Показник			
	GSH	ГП	ГР	ГТ
1	2	3	4	5
D/D генотип				
Критерій Краскела–Уолліса та критерій його достовірності	$H=9,80$; $p=0,007^*$	$H=11,00$; $p=0,004^*$	$H=10,33$; $p=0,006^*$	$H=11,00$; $p=0,004^*$

Продовження таблиці 4.28

1	2	3	4	5
Критерій Манна–Уїтні при попарному порівнянні груп	$p_{1-2}=0,008^*$ $p_{1-3}=0,016^*$ $p_{2-3}=0,999$	$p_{1-2}=0,008^*$ $p_{1-3}=0,016^*$ $p_{2-3}=0,034$	$p_{1-2}=0,008^*$ $p_{1-3}=0,016^*$ $p_{2-3}=0,157$	$p_{1-2}=0,008^*$ $p_{1-3}=0,016^*$ $p_{2-3}=0,034$
Примітка 1. p_{1-2} – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та ХОЗЛ; p_{1-3} – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та контролю; p_{2-3} – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ та контролю. Примітка 2. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні, $p<0,017$. Примітка 3. * – статистично значущі результати.				

При аналізі основних показників системи глутатіону в дослідних групах і контролі залежно від поліморфізму М/Т гена АГТ встановлено відсутність вірогідних змін у хворих на ХОЗЛ та в практично здорових осіб (табл. 4.29, 4.30). При цьому встановлено вірогідну різницю між показниками системи глутатіону (відновлений глутатіон, глутатіонредуктаза й глутатіонтрансфераза) залежно від генотипу АГТ гена в усіх обстежених респондентів (табл. 4.29).

Таблиця 4.29 – Основні характеристики системи глутатіону в групах обстежених із хронічним обструктивним захворюванням легень залежно від поліморфізму М/Т гена АГТ (Ме (Lq; Uq))

Показник	Генотип			H; p	p
	1	2	3		
В усіх обстежених (n=73)					
	М/М (n=19)	М/Т (n=44)	Т/Т (n=10)		
GS	16,60	16,25	13,50	H=8,23	$p_{1-2}=0,670$
H	[13,90; 17,20]	[14,65; 17,65]	[13,20; 14,10]	$p=0,02^*$	$p_{1-3}=0,033$ $p_{2-3}=0,004^*$

Продовження таблиці 4.29

1	2			3	4
ГП	125,50 [111,80;155,80]	125,95 [110,70; 149,80]	113,75 [110,60; 115,20]	H=3,81 p=0,15	–
ГР	47,80 [42,50; 60,80]	52,80 [44,50; 61,45]	41,30 [39,80; 45,20]	H=8,09 p=0,02*	p ₁₋₂ =0,441 p ₁₋₃ =0,060 p ₂₋₃ =0,004*
ГТ	90,70 [84,30; 115,10]	90,55 [85,90; 109,95]	81,65 [81,10; 86,10]	H=8,60 p=0,02*	p ₁₋₂ =0,753 p ₁₋₃ =0,044 p ₂₋₃ =0,002*
ХОЗЛ (n=25)					
	M/M (n=6)	M/T (n=18)	T/T (n=1)		
GS H	17,05 [16,60; 17,70]	17,00 [16,40; 18,20]	16,80	H=0,05 p=0,97	–
ГП	126,40 [122,60;130,60]	125,95 [122,50;128,60]	125,80	H=0,33 p=0,85	–
ГР	60,85 [60,80; 63,10]	62,35 [60,50; 63,10]	60,50	H=1,02 p=0,06	–
ГТ	90,90 [90,30; 92,20]	90,55 [89,60; 93,20]	91,30	H=0,08 p=0,96	–

Примітка 1. H – критерій Краскела–Уолліса; p – критерій його достовірності.

Примітка 2. * – статистично значущий результат.

Примітка 3. p₁₋₂ – критерій достовірності порівняннї з групами із генотипами М/М та М/Т; p₁₋₃ – критерій достовірності порівняно з групами із генотипами М/М та Т/Т; p₂₋₃ – критерій достовірності порівняно з групами з генотипом Т/М та групи з генотипом Т/Т.

Примітка 4. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні, p<0,017.

Результати аналізу показників системи глутатіону залежно від поліморфізму М/Т гена АГТ у хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ й АГ показали вірогідно нижчу ГП активність у пацієнтів із генотипом М/Т

стосовно генотипу Т/Т. Варто відмітити, що генотип Т/Т у контролі зустрічався так само рідко, як і при ХОЗЛ. При цьому виявлено найнижчі значення ГП активності в практично здорових осіб з генотипом М/Т гена АГТ (табл. 4.30).

Таблиця 4.30 – Основні характеристики системи глутатіону в групах обстежених із хронічним обструктивним захворюванням легень й артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму М/Т гена АГТ (Me (Lq; Uq))

Показ- ник	Генотип			H; p	p
1	2			3	4
ХОЗЛ+АГ (n=28)					
	М/М (n=7)	М/Т (n=13)	Т/Т (n=8)		
GSH	13,70 [12,80; 14,10]	13,80 [13,40; 14,50]	13,40 [13,05; 13,55]	H=3,07 p=0,22	–
ГП	108,70 [106,20; 116,20]	105,80 [100,90; 106,70]	112,50 [107,45; 114,65]	H=6,68 p=0,04*	p ₁₋₂ =0,022 p ₁₋₃ =0,908 p ₂₋₃ =0,051
ГР	42,50 [38,70; 42,60]	41,80 [40,80; 43,50]	40,95 [39,75; 42,65]	H=0,85 p=0,65	–
ГТ	83,40 [79,30; 84,30]	84,20 [82,70; 85,60]	81,45 [81,00; 82,15]	H=3,99 p=0,14	–
Контроль (n=20)					
	М/М (n=6)	М/Т (n=13)	Т/Т (n=1)		
GSH	17,05 [16,80; 17,70]	16,30 [15,80; 17,70]	17,40	H=0,51 p=0,77	–

Продовження таблиці 4.30

1	2			3	4
ГП	159,15 [155,80;168,3 0]	156,10 [152,40; 164,70]	164,80	H=1,87 p=0,07	–
ГР	51,70 [47,20; 55,60]	50,40 [47,30; 52,80]	55,80	H=1,34 p=0,51	–
ГТ	116,75 [115,10; 119,20]	115,60 [110,80; 121,30]	111,30	H=1,23 p=0,54	–
<p>Примітка 1. H – критерій Краскела–Уолліса; p – критерій його достовірності. Примітка 2. * – статистично значущий результат. Примітка 3. p₁₋₂ – критерій достовірності порівняно з групами з генотипом М/М та групи з генотипом М/Т; p₁₋₃ – критерій достовірності порівняно з групами з генотипом М/М та генотипом Т/Т; p₂₋₃ – критерій достовірності порівняно з групами з генотипом Т/М та з генотипом Т/Т. Примітка 4. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні, p<0,017.</p>					

При проведенні аналізу Крускала–Уолліса виявлено наявність значних розбіжностей між величинами системи глутатіону в пацієнтів різних дослідних груп у межах одного генотипу гена AGT (табл. 4.31, 4.32). У зв'язку з малою кількістю осіб із генотипом Т/Т гена AGT, аналіз показників системи глутатіону за цим генотипом не проводився. При цьому у хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ+АГ у межах генотипу М/М гена AGT концентрація GSH була нижчою на 19,9 % відповідно, активність ГП – на 31,7 %, активність ГР – на 17,8 % і активність ГТ – на 28,6 % стосовно контролю (p<0,001). Варто відмітити, що у пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ+АГ досліджувані показники були вірогідно нижчі від даних в осіб із ХОЗЛ, зокрема GSH – на 19,9 %, активність ГП – на 11,1 %, активність ГР – на 35,6 % і активність ГТ – на 6,4 % (табл. 4.31, рис. 4.4).

Таблиця 4.31 – Порівняльний аналіз рівня показників системи глутатіону в групах пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії й у групі контролю залежно від генотипу М/М гена AGT

Критерій	Показник			
	GSH	ГП	ГР	ГТ
М/М генотип				
Критерій Краскела–Уолліса та критерій його достовірності	N=12,65; p=0,002*	N=16,02; p<0,001*	N=16,05; p<0,001*	N=16,02; p<0,001*
Критерій Манна–Уїтні при попарному порівнянні груп	p ₁₋₂ =0,003* p ₁₋₃ =0,003* p ₂₋₃ =0,936	p ₁₋₂ =0,003* p ₁₋₃ =0,003* p ₂₋₃ =0,004*	p ₁₋₂ =0,003* p ₁₋₃ =0,003* p ₂₋₃ =0,004*	p ₁₋₂ =0,003* p ₁₋₃ =0,003* p ₂₋₃ =0,004*
Примітки 1. p ₁₋₂ – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та ХОЗЛ; p ₁₋₃ – критерій достовірності порівняно з груп з ХОЗЛ+АГ та групи контролю; p ₂₋₃ – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ та контролю. Примітка 2. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні, p<0,017. Примітка 3. * – статистично значущі результати.				

У хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ+АГ у межах генотипу М/Т AGT гена концентрація GSH була нижча на 15,3 % відповідно, активність ГП – на 32,2 %, активність ГР – на 17,1 % і активність ГТ – на 27,2 % стосовно контролю (p<0,001). Варто відмітити, що у пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ+АГ досліджувані показники були вірогідно нижчі від даних в осіб із ХОЗЛ, зокрема GSH – на 19,6 %, активність ГП – на 13,0 %, активність ГР – на 40,9 % і активність ГТ – на 5,5 % (табл. 4.32, рис. 4.4).

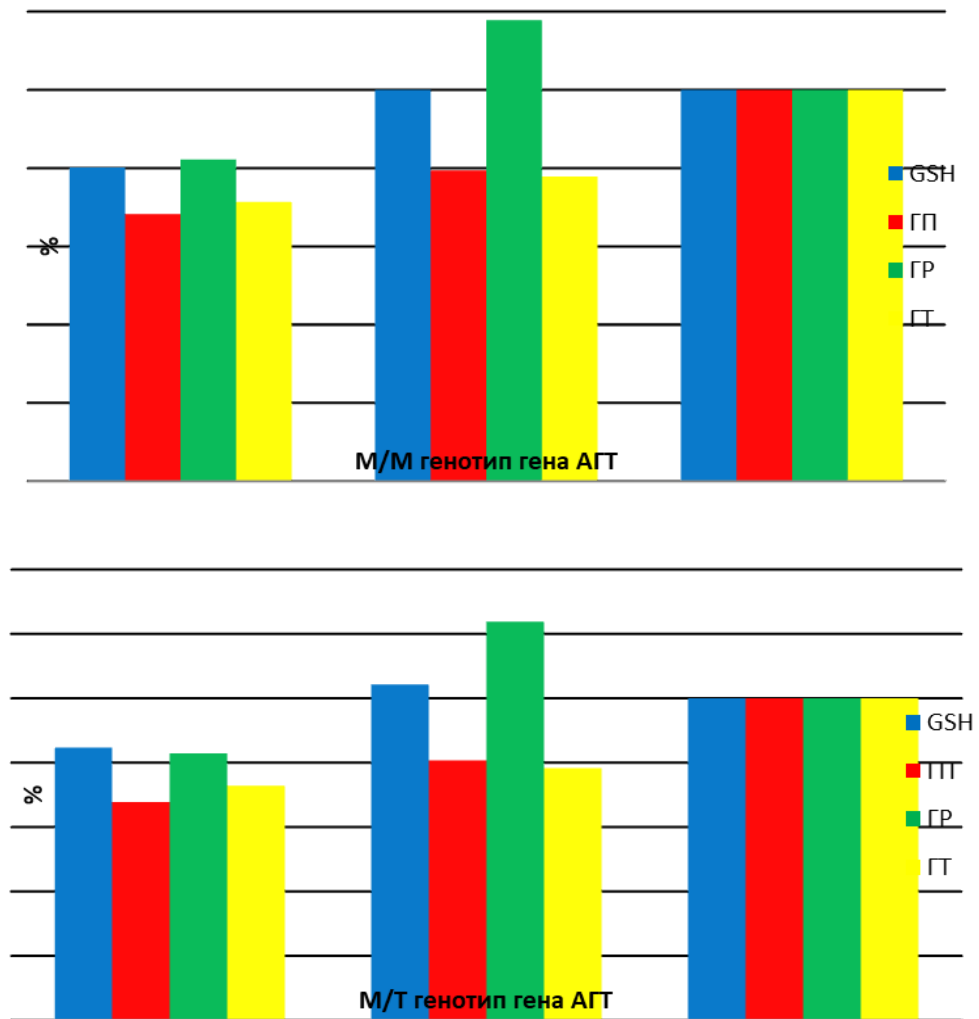


Рисунок 4.4 – Відсоткове співвідношення рівня показників системи глутатіону в межах одного генотипу гена AGT

Отже, ми не спостерігали вірогідної кореляції між поліморфізмом генів ACE та AGT та системою глутатіону при коморбідності ХОЗЛ та АГ. При цьому виявлено наявність значних розбіжностей між величинами системи глутатіону в пацієнтів різних дослідних груп у межах одного генотипу генів ACE і AGT. Встановлено найбільш значиме зниження показників системи глутатіону в обстежених із ХОЗЛ+АГ, яке однаковою мірою зменшувалося при різних генотипах генів ACE і AGT.

Таблиця 4.32 – Порівняльний аналіз рівня показників системи глутатіону в групах обстежених із хронічним обструктивним захворюванням легень, при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень з артеріальною гіпертензією та у групі контролю залежно від генотипу М/Т гена AGT

Критерій	Показник			
	GSH	ГП	ГР	ГТ
М / Т генотип				
Критерій Краскела–Уолліса та критерій його достовірності	N=27,86; p<0,001*	N=37,87; p<0,001*	N=37,50; p<0,001*	N=37,04; p<0,001*
Критерій Манна–Уїтні при попарному порівнянні груп	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,161	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
Примітка 1. p ₁₋₂ – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та ХОЗЛ; p ₁₋₃ – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ+АГ та контролю; p ₂₋₃ – критерій достовірності порівняно з групами ХОЗЛ та контролю. Примітка 2. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні, p<0,017. Примітка 3. * – статистично значущі результати.				

На основі результатів, наведених у розділі 4, можна зробити такі проміжні висновки:

1. Встановлено відсутність вірогідної кореляції між поліморфізмом I/D гена ACE та ризиком артеріальної гіпертензії у хворих на ХОЗЛ. Тенденція до збільшення частоти генотипу D/D у пацієнтів із ХОЗЛ та АГ (хоча і не суттєво підвищена) свідчить про те, що цей генотип може бути пов'язаний із більшим ризиком виникнення артеріальної гіпертензії у хворих на ХОЗЛ.

2. Найвищу активність ACE встановлено у пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ і АГ, при цьому максимальні показники активності ACE відзначено в

осіб із генотипом D/D. Генотип I/I мав позитивний зв'язок із віком пацієнтів, негативний – з масою тіла і частотою дихання хворих з поєднаними ХОЗЛ і АГ. Генотип I/D асоціювався зі зростанням частоти дихання, проте негативно корелював з тривалістю захворювання.

3. Встановлено, що наявність алеля T гена ангіотензиногену в положенні 235 пептидного ланцюга як в гомозиготному, так і гетерозиготному станах може збільшити ризик артеріальної гіпертензії у пацієнтів із ХОЗЛ.

4. Між поліморфізмом генів ACE та AGT та окиснювальним стресом при коморбідності ХОЗЛ та АГ відсутній статистично значимий зв'язок. При цьому встановлено найзначиміше зростання показників окисдативного стресу в пацієнтів із ХОЗЛ+АГ з генотипом M/M гена AGT, порівняно з контролем у зв'язку з найнижчими їх значеннями в практично здорових осіб із генотипом M/M стосовно генотипу M/T гена АГТ. Це вказує на те, що генотип M/M може бути пов'язаний із меншою генерацією активних форм кисню порівняно з іншими генотипами.

5. Між поліморфізмом генів ACE та AGT та системою глутатіону при коморбідності ХОЗЛ та АГ відсутній статистично значимий зв'язок. При цьому виявлено наявність значних розбіжностей між величинами системи глутатіону в пацієнтів різних дослідних груп у межах одного генотипу генів ACE і AGT. Встановлено найбільш значиме зниження показників системи глутатіону у хворих на ХОЗЛ+АГ, яке є однаковою мірою зменшувалося при різних генотипах генів ACE і AGT.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [250–255].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічному обструктивному захворюванню легень не приділяють достатньої уваги у світі, хоча за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я передбачається, що до 2030 р. воно стане третьою причиною смертності населення [256]. Насправді, з 50 суверенних європейських країн лише 19 (38 %) з них мають доступні достовірні дані про поширеність ХОЗЛ [39]. Враховуючи зростаюче поширення тютюнокуріння (за даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я близько 1,25 млрд осіб у світі є активними курцями [21]), а також забруднення повітря (30 млрд людей в усьому світі піддаються побутовому забрудненню повітря, що є причиною близько 3,5–4,0 млн смертей щороку [22]), ХОЗЛ є тихим вбивцею у країнах із низьким та середнім рівнями доходу. За оцінкою експертів, 5 % смертей в усьому світі у 2016 р. були спричинені ХОЗЛ, з них 90 % смертей спостерігалися в країнах із низьким і середнім рівнями доходу [26]). Інші дані свідчать про те, що ХОЗЛ є більш поширеною причиною смерті у більш багатих регіонах: разом з тим, як рівень смертності становив 42,6 і 50,4 смертей на 100 тис. населення в країнах із високим і середнім рівнями доходу, то у країнах із низьким рівнем доходів він складав лише 16,7 [27]. Згідно з результатами досліджень BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) відсутність зв'язку між поширеністю куріння і смертністю від ХОЗЛ пояснюється зворотною асоціацією між бідністю і поширенням тютюнокуріння [33]. Проте існує велика розбіжність у поширенні ХОЗЛ серед країн світу. Так, світова поширеність ХОЗЛ становить 9,2 %, тоді як у країнах Латинської Америки – 13,4 % [34] порівняно з 6 % у США [35, 257] і 8,6 % в Японії [36]. Рівень поширення ХОЗЛ вивчали в Латинській Америці, включаючи місто Сан-Пауло, Бразилію, де частота поширеності становила 15,8 % для осіб у віці більше 40 років, що еквівалентно 2,8–6,9 млн осіб. У

Бразилії смерть кожного п'ятого чоловіка і кожної десятої жінки пов'язана з курінням цигарок. Головною причиною смерті курців було ХОЗЛ, наступною – ішемічна хвороба серця, рак легенів та інсульт [258, 259]. Кількість жителів Канади у віці 35 років і старше, які мають діагноз ХОЗЛ, збільшилася на 82 %: з 1,1 млн (у період між 2000–2001 рр.) до трохи більше 2 млн (у 2012–2013 рр.) [37]. У 2016 р. поширеність ХОЗЛ в Індії становила 4,2 %, що виводить дане захворювання на друге місце у структурі захворюваності Індії [38]. У Європі також спостерігали високу варіабельність поширення ХОЗЛ (від 4 до 10,2 %) [260]. Результати статистичного дослідження, яке проведене в Англії, вказують, що близько 6 % дорослого населення має ХОЗЛ [40]. У Великобританії за 10-річний період (2007–2016 р.) у середньому було зареєстровано 28 600 смертей на рік із причини ХОЗЛ. У Греції поширеність ХОЗЛ за різними даними коливається у межах від 9,6 до 17,1 % [41]. Результати дослідження CORE (Chronic Obstructive REspiratory diseases in CIS countries) показали, що поширеність ХОЗЛ становила 10,4; 13,8 та 4,3 на 1000 відповідно в Україні, Казахстані та Азербайджані [42].

Важливим аспектом, який необхідно враховувати при керуванні процесом формування моделей профілактики, діагностики і лікування ХОЗЛ, є ускладнення й супутні захворювання [261]. Відомо, що ХОЗЛ асоціюється зі значною кількістю коморбідних станів. Згідно з результатами досліджень CORE, супутні захворювання зареєстровані у 44,2 % пацієнтів із ХОЗЛ в Україні, 23,5 % – у Казахстані та 54,6 % – в Азербайджані [42]. Основними органами-мішенями при ХОЗЛ є бронхи і легені, але при цьому на певному етапі розвитку хвороби уражаються інші органи та системи.

Як і очікувалося, найбільш значущу кореляцію виявлено між ХОЗЛ та серцево-судинними захворюваннями. Встановлено, що ХОЗЛ є попередником розвитку серцево-судинних захворювань та/або його загострення [46, 47]. Поширеність гіпертензії також була значно вищою у хворих на ХОЗЛ [53]. Супутні захворювання, зокрема хвороби легеневих

артерій і нестача поживних речовин, безпосередньо спричинені ХОЗЛ, тоді як інші, такі, як системна венозна тромбоемболія, тривожність, депресія, остеопороз, ожиріння, метаболічний синдром, діабет, панкреатит, порушення сну й анемія, не мають явних фізіопатологічних взаємовідношень із ХОЗЛ. На сьогодні зв'язок між ХОЗЛ та супутніми недугами має декілька пояснень. З одного боку, системне запалення у легенях, яке характерне для ХОЗЛ, зумовлює розвиток коморбідної патології. На думку інших авторів, ХОЗЛ є одним із проявів системного запального стану з мультиорганним ураженням [64, 66]. Це означає, що дослідження біохімічних процесів, патогенетичних механізмів, клінічних проявів ХОЗЛ повинно охоплювати не лише легені, але й організм у цілому [64]. Тому першим кроком нашого дослідження було проаналізувати особливості поєднаного перебігу ХОЗЛ 2 стадії та АГ 2 стадії в гендерному та віковому аспектах.

Результати нашого дослідження вказують на те, що серед пацієнтів, хворих на ХОЗЛ, переважали особи чоловічої статі, що дещо відрізняється від тенденцій у світі. Так, у дослідженнях в США описано зменшення частоти госпіталізацій чоловіків з приводу загострень ХОЗЛ та їх смертності, тоді як смертність серед жінок залишається високою [29, 30, 262]. Відмінність у результатах, на нашу думку, пов'язана із низьким відсотком осіб жіночої статі в Тернопільській області, які курять. Необхідно зазначити, що згідно з даними Державного комітету статистики України, поширеність тютюнокуріння серед дорослих чоловіків у 2011 р. становила 46 %, серед дорослих жінок – 6 %, у цілому – 24 % [263]. Найбільшою проблемою серед жінок є пасивне тютюнокуріння, що пояснює досить великий їх відсоток у структурі ХОЗЛ.

Аналіз отриманих даних за гендерною ознакою вказує на те, що у пацієнтів чоловічої статі переважають коморбідність ХОЗЛ з іншими патологіями, причому найчастіше (у 33 % хворих) це – поєднання з АГ. В осіб жіночої статі, хворих на ХОЗЛ, окрім АГ, з високою частотою була

ішемічна хвороба серця й захворювання ендокринної системи. Отримані дані співпадають із результатами інших дослідників. Так, Csaba Farsang та співавт. зазначають, що найчастішими коморбідними патологіями при ХОЗЛ є АГ (28 %), цукровий діабет (14 %) й ішемічна хвороба серця (10 %) [264].

Результати проведеного аналізу показників основних груп пацієнтів із ХОЗЛ 2 стадії показали, що вік хворих при супутній АГ був достовірно вищий в осіб обох статей стосовно монопатології.

Маса тіла хворих із коморбідністю ХОЗЛ й АГ була достовірно вища в осіб обох статей стосовно ХОЗЛ без супутніх патологій. Результати аналізу літературних джерел свідчать про те, що пацієнти з ХОЗЛ й низьким індексом маси тіла мають високий ризик бронхообструкцій, остеопорозу, аневризми черевної аорти, периферичних судинних захворювань, зловживань психоактивних речовин [265, 266]. З іншого боку, в людей із ХОЗЛ і високим індексом маси тіла менший ризик бронхообструкцій й остеопорозу, проте виявлено цілий ряд супутніх захворювань та факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань з підвищеним системним запаленням [267–270]. М. J. Divo et al. вважають, що жирова тканина відіграє модулюючу роль у розвитку і прогресуванні серцево-судинних хвороб у пацієнтів із ХОЗЛ [271]. Результати проведених багаточисельних досліджень показали, що пацієнти з надмірною масою ожирінням з ХОЗЛ мають менший ризик смертності від усіх причин [272, 273]. Це явище відоме як «парадокс ожиріння», який визначається як зворотний зв'язок між виживанням та ожирінням та спостерігався при різних хронічних захворюваннях.

Встановлено, що середня тривалість захворювання коливалася в межах 5–6 років у пацієнтів обох статей із ХОЗЛ без супутніх патологій. В осіб жіночої статі тривалість захворювань не залежала від статі й коморбідності. У чоловіків із поєднаним перебігом ХОЗЛ 2 ст. і АГ 1 ст. тривалість захворювання практично вдвічі перевищувала показники інших груп.

Отримані дані не мають єдиного пояснення і потребують детальнішого аналізу.

Отже, результати ретроспективного аналізу медичних карт обґрунтували вибір у групу коморбідної патології чоловіків із ХОЗЛ й АГ.

При дослідженні показників загального аналізу крові у хворих на ХОЗЛ та при поєднаному перебігу ХОЗЛ й АГ патологічних змін не відмічали. Необхідно відмітити достовірно вищий відсоток еозинофілів у хворих на ХОЗЛ стосовно контрольної групи, які проте залишалися в межах фізіологічної норми. Зростання швидкості зсідання еритроцитів у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ й АГ пов'язують із диспротеїнемією та гіперхолестеринемією, що змінюють властивості плазми і заряд мембрани еритроцитів [236].

При аналізі рівня глюкози встановлено вірогідно вищу її концентрацію при коморбідності ХОЗЛ й АГ стосовно контролю, що свідчить про розбалансування енергетичного обміну. На думку О. І. Ременник виявлені зміни рівня глюкози є компенсаторним пристосуванням до умов тканинної гіпоксії [237]. Показник умісту загального білка у хворих 2 і 3 дослідних груп мав тенденцію до зниження, проте статистично значимо не відрізнявся від даних у контролі. Отримані дані співпадають із результатами досліджень Agarwal et al. [286] та A. Torro et al. [287], які не показали суттєвої різниці в загальному рівні білка між пацієнтами з ХОЗЛ та контрольною групою. Крім того, дослідження A. Görek Dilektaşlı et al. показали, що низький рівень протеїнів у сироватці крові може негативно впливати на дифузну ємність легень у хворих на ХОЗЛ. Вірогідно вища концентрація сечовини й креатиніну в пацієнтів із коморбідним перебігом ХОЗЛ й АГ дозволяє припустити залучення у патологічний процес нирок як патогенетично взаємопов'язаного компонента кардіоренального континууму, що виникає унаслідок системного підвищення АТ.

Середні показники рівнів електролітів крові (натрій і калій) хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ й АГ відповідали встановленим нормам, тоді як концентрація кальцію достовірно зменшилася стосовно контролю. Варто відмітити, що концентрація кальцію була достовірно нижчою й у пацієнтів із ХОЗЛ, що дослідники пов'язують із дією стероїдів, діуретиків та інгаляційних β_2 агоністів за умови досліджуваних патологій [238].

У даний час існує достатньо даних про особливості процесів вільнорадикального окиснення при різних захворюваннях, проте на сьогодні недостатньо вивчено патогенез, зокрема питання взаємного обтяження, потенціювання патологічного процесу, при коморбідній патології [274–276]. На сьогодні проблема коморбідності ХОЗЛ і серцево-судинних захворювань набуває виняткової актуальності. Результати епідеміологічних досліджень показали, що вагомою причиною летальності хворих на ХОЗЛ є не тільки дихальна недостатність, а й серцево-судинна патологія. Смертність від хвороб серцево-судинної системи у пацієнтів із ХОЗЛ підвищений в 2–3 рази і становить приблизно 50 % від загальної кількості летальних випадків [277]. Вітчизняні джерела свідчать, що коморбідність ХОЗЛ та АГ спостерігається у 35 % випадків, ХОЗЛ у поєднанні з супутньою ІХС досягає 62 % у структурі захворюваності старших вікових груп [278]. Враховуючи високу частоту поєднання ХОЗЛ та АГ, визначення чинників, які ускладнюють перебіг досліджуваної коморбідної патології, має важливе прогностичне значення.

У сучасній літературі коморбідний перебіг ХОЗЛ та АГ розглядається як з позиції простого поєднання хвороб унаслідок впливу загальних факторів ризику (тютюнокуріння, урбанізації, низька фізична активність, старіння популяції, генетичної схильності), так і з точки зору формування гіпертензії при ХОЗЛ як результату персистуючої хронічної запальної реакції, порушення реологічних властивостей крові (гіперкоагуляції і фібринолізу), що погіршують мікроциркуляцію, та гіпоксії [279–281]. Існує ряд даних, що

вказують на взаємозв'язок кардіоваскулярної патології і ХОЗЛ, в основі чого лежать гіпоксемія, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, цитокіновий дисбаланс [282, 283].

Результати, отримані нами вказують на розвиток оксидативного стресу, який при поєднанні ХОЗЛ і АГ характеризується взаємним обтяженням. Активація вільнорадикального окиснення у хворих на ХОЗЛ посилює бронхіальну прохідність за рахунок місцево перебігаючої запальної реакції і формує змінену імунну відповідь, ендотеліальну дисфункцію [284]. Гідропероксиди, утворені в процесі пероксидації, являють собою високотоксичні сполуки, які руйнують мембрану і внутрішньоклітинні структури клітини. При цьому велика кількість жирних кислот стимулює утворення ейкозаноїдів, сприяє агрегації формених елементів крові, утворенню фактора активації тромбоцитів і вазоконстрикції, що створює додаткові порушення мікроциркуляції і посилює гіпоксію [275]. При цьому арахідонова кислота, багата на поліненасичені жирні кислоти в клітинних мембранах, піддається пероксидному окисненню вільними радикалами, утворюючи ізопростани. F₂-IsoPs також мають потужні біологічні ефекти, пов'язані з запаленням, тому виявлене зростання 8-ізопростану в пацієнтів із ХОЗЛ і ХОЗЛ+АГ може опосередкувати прогресування ХОЗЛ [285]. При цьому відомо, що біологічні ефекти 8-ізо-простагландину F₂, що пов'язані з запаленням, реалізуються через стимуляцію скорочення гладких м'язів легеневої судин і бронхів. Дана гіпотеза підтверджується встановленими кореляційними зв'язками між вираженням оксидативного стресу та глибиною бронхіальної обструкції.

В організмі людини є ряд ендогенних ензимів, а також неензимних антиоксидантів, що нейтралізують вільні радикали [286, 287]. Як легені, так і кров достатньо захищені цілим рядом неензимних речовин (наприклад аскорбінова кислота, α -токоферол, феритин, сечова кислота) та ензимних антиоксидантів, таких, як СОД, каталаза та глутатіонпероксидаза, що можуть

реагувати з гідроген пероксидом. Клітини альвеолярного епітелію II типу мають зазвичай більш щільно упаковані антиоксидантні ферменти, ніж альвеолоцити I типу. Каталаза, високореактивний внутрішньоцитоплазматичний ензим, міститься як в альвеолярних макрофагах II типу, так і у клітинах запального інфільтрату [288]. На думку дослідників, тютюнокуріння сигарет, як один з етіологічних чинників ХОЗЛ, може виснажити цей антиоксидантний захист і порушити механізми антиоксидантного захисту в пацієнтів цієї категорії [289]. СОД є в усіх клітинах дихальної системи і може перетворювати супероксид-аніон радикал у гідроген пероксид та кисень. За даними різних авторів, у патогенезі ХОЗЛ найбільше значення мають манганозалежна й екстрацелюлярна СОД, які захищають альвеолярний епітелій легень [290, 291]. Результати проведеного дослідження підтверджують виснаження пулу СОД, що може бути пов'язане з посиленням його використання для нейтралізації вільних радикалів кисню в хворих на ХОЗЛ та при поєднанні ХОЗЛ й АГ.

Гідроген пероксид під дією каталази розкладається до 2 молекул води й кисню. Каталаза міститься в більшості аеробних клітин та локалізована в пероксисомах (80 %) і цитоплазмі (20 %). Невелика її кількість може бути наявна в лізосомах і мітохондріях [292]. Каталаза належить до внутрішньоклітинних ензимів та через велику молекулярну масу погано проникає у позаклітинне середовище, де може швидко піддаватися протеолітичному розщепленню [293, 294]. Звісно, що каталаза є синергістом СОД і між активностями цих ферментів у нормі існує прямий кореляційний зв'язок, що пояснює спряжену дію ензимів СОД і каталази у хворих на ХОЗЛ. Отримані результати підтверджують інші дослідження [295, 296]. Варто відмітити суперечливі наукові дані щодо активності каталази у хворих на АГ [297, 298], проте ми встановили, що коморбідний перебіг ХОЗЛ і АГ поглиблює недостатність антиоксидантного захисту.

Антиоксидантна роль ЦП пов'язана з його оксидажною активністю, що спрямована на ароматичні аміни і феноли, а також через фероксидазну активність [240]. Зростання вмісту ЦП може виступати критерієм активації пероксидного окиснення ліпідів, а також нездатності АОС нейтралізувати надлишок вільних кисневих радикалів у пацієнтів із ХОЗЛ та коморбідним перебігом ХОЗЛ і АГ.

Глутатіон в епітеліальному покриві дихальних шляхів є первинною лінією захисту при оксидативному стресі, при цьому до 20 % усього виробленого глутатіону міститься в мітохондріях для нейтралізації продукції ендогенних ROS як побічних продуктів метаболізму [299, 300]. Глутатіон є біологічно активним трипептидом, що включає залишки глютамінової кислоти, цистеїну та гліцину [299]. Відновлений глутатіон (GSH), як один із головних компонентів системи антиоксидантного захисту, здатний реагувати з вільними радикалами, інгібувати пероксидне окиснення ліпідів. У системі захисту клітин від надлишку активних форм кисню функції GSH найчастіше здійснюються за допомогою ензимної ланки, представлені спектром глутатіонзалежних ензимів [301]. Глутатіонпероксидаза (ГП) використовує GSH як кофактор для зменшення H_2O_2 та органічних гідропероксидів, що є загальною реакцією, що зменшує молекули пероксиду до води та окиснювально зв'язує два глутатіони для вивільнення окисненого глутатіону. Глутатіонтрансфераза (ГТ) складає другу фазу детоксикації, каталізуючи дезактивацію ряду шкідливих сполук, потребуючи відновленого глутатіону як кофактора, який необоротно споживається під час кон'югації GSH. Детоксикація ксенобіотиків та/або їх метаболітів – ще одна основна функція GSH [302]. Глутатіонредуктаза (ГР), каталізуючи реакцію $NADPH+GSSG+H(+)+NADP(+)+2\ GSH$, відіграє важливу роль у підтриманні окисного стану клітин [303].

У патогенезі ХОЗЛ вивчено чотири основні механізми, зокрема оксидативний стрес, запалення, дисбаланс протеазо-антипротеазної системи і

апоптоз [97, 304]. Вплив кожного з цих механізмів у розвиток і прогресування ХОЗЛ різний, проте центральну роль дослідники відводять оксидативному стресу, оскільки окрім прямої ушкоджувальної дії, він посилює три інші вказані механізми [305]. У механізмах запалення за умови ХОЗЛ залучені нейтрофіли, макрофаги та лімфоцити, що вивільняють медіатори, що діють на стінки дихальних шляхів та індукують фіброз, звужують дихальні шляхи та призводять до обмеження дихального потоку [306]. Оскільки внутрішньоклітинний метаболізм лімфоцитів базується на фізіологічно закріпленій здатності цих клітини швидко реагувати на будь-які зміни гомеостазу в організмі й модуляція активності ензимів у лімфоцитах настає значно раніше, ніж змінюються морфологічні та біохімічні показники [307], актуальним, на нашу думку, є дослідження механізмів функціонування систем антиоксидантного захисту даних клітин за умови ХОЗЛ.

Зміни показників глутатіонової системи у хворих на ХОЗЛ, які ми отримали частково підтверджують інші літературні дані. У дослідженні Drost et al., рівень глутатіону в бронхоальвеолярному змиві підвищувався у пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ, тоді як при загостренні ХОЗЛ рівень GSH знижувався [308]. Забір крові у хворих, яких ми включили у дослідження, проводили в момент госпіталізації, до призначення лікування. У дослідженні T. Turgut et al. встановлено високі значення глутатіону в харкотинні пацієнтів із ХОЗЛ [309]. Проте відомо, що деякі ензими, зокрема GSH, більше концентровані в епітеліальній вистилаючій рідині, порівняно з клітинами крові [310], де ми проводили визначення показників системи глутатіону. В бронхоальвеолярному змиві концентрація GSH у 100 разів вища порівняно з кров'ю [311]. Різні дослідження також демонструють відмінні результати GSH у периферичній крові. Так, A. Nadeem et al. показав підвищену концентрацію GSH у пацієнтів із ХОЗЛ [289]. У дослідженнях V. R. Biljak et al. [312], A. Andersson et al. [313] не виявлено вірогідних змін концентрації GSH у периферичній крові хворих на ХОЗЛ порівняно з практично

здоровими особами, що співпадає з нашими результатами. Встановлені розбіжності в різних дослідженнях можуть бути результатом різної популяції пацієнтів, різних критеріїв відбору їх у групи, а також дослідження системи глутатіону в різних біологічних рідинах. Варто зауважити, що головна роль GSH полягає у донації відновлених еквівалентів усередині клітини, унаслідок чого відбувається його окиснення до дисульфідної форми, яка знову рециркулюється у GSH за допомогою глутатіонредуктази. Підвищена активність ГР у хворих на ХОЗЛ, яку ми встановили, вказує на те, що даний ензим бере участь у підтримці окиснювально-відновного стану GSH. У дослідженні J. J. Gipp et al. показано, що зростання окисдатовного стресу провокує збільшення вмісту ГР мРНК через відновно-чутливі, факторзв'язувальні елементи транскрипції [314]. Зниження активності ГТ у хворих на ХОЗЛ може бути пов'язане з поліморфізмом гена ГТ. Дослідження Т. Сао et al. показало, що активність ензимів ГТ втрачається або знижується в осіб, які мають делеції у генах GSTM₁ або GSTT₁, що призводить до підвищеної сприйнятливості до факторів навколишнього середовища, що спричиняють ХОЗЛ [315]. Крім того, зниження активності ГТ при ХОЗЛ може зумовлюватися вираженим окисдатовним стресом, адже відомо, що H₂O₂ та різні гідропероксида можуть відігравати роль у інактивації ГТ [316].

Зниження активності ГР можна розглядати як нормальну фізіологічну реакцію на інтенсифікацію вільнорадикальних процесів загалом і підвищеної кількості H₂O₂ та/або гідропероксидів в окремих випадках. Глутатіонпероксидаза є одним із найважливіших компонентів антипероксидної ферментної системи клітини, але загалом видаляє невеликі кількості пероксиду водню, а при його більш високій концентрації головне навантаження несе каталаза [317]. З іншого боку, ГП є селенопротеїном, тому дефіцит селену може призвести до зменшення кількості функціонального білка ГП. Окремі наукові дані підтверджують зниження концентрації селену та ГП при респіраторних захворюваннях, у тому числі при ХОЗЛ [318, 319].

Коморбідність ХОЗЛ й АГ супроводжується зниженням усіх досліджуваних складових системи глутатіону. Гіпоксія, що розвивається при ХОЗЛ, стимулює утворення різноманітних кисневих метаболітів, які виступають первинними месенджерами процесів пероксидації, підвищує ендотеліальну дисфункцію, що призводить до АГ та серцево-судинних ускладнень [264], при цьому S. Boukhenouna et al. зазначають, що серцево-судинні захворювання, як і рак легень, сприяють загальній тяжкості та передчасній смерті при ХОЗЛ [284]. Стійкість до гіпоксії значною мірою пов'язана з активізацією антиоксидантних систем організму, які не тільки запобігають розвитку вільнорадикальних реакцій, а й забезпечують ефективність елімінації кінцевих метаболітів пероксидного окиснення [320].

Зменшення рівня відновленого глутатіону в групі ХОЗЛ+АГ свідчить про високу інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення і виснаження глутатіонової редокс-системи. Низький рівень GSH крові також може призвести до порушення надходження глутатіону в інших тканинах. Зниження активності ГП, ГР і ГТ при поєднаному перебігу ХОЗЛ і АГ пояснюється порушенням експресії та інактивації антиоксидантних ензимів під час оксидативного стресу [321]. Оскільки ГР є ензимом, що відповідає за поповнення внутрішньоклітинного пулу GSH, зниження його активності в крові також вказує на виснаження резервів досліджуваної біохімічної системи в умовах коморбідності ХОЗЛ та АГ, що може призвести до глибоких порушень функції її саморегулювання, накопичення окисненої форми нуклеотиду, зниження рівня GSH й інших ензимів системи глутатіону. Діючи функціонально синергічно, в нормальних умовах ГП і ГТ забезпечують захист від ушкоджувальної дії активних форм кисню, доповнюючи антиоксидантну активність один одного. За умов поєднаного перебігу ХОЗЛ та АГ низька активність ГТ прямо корелює з рівнем ВГ, оскільки даний ензим використовує його для утилізації продуктів пероксидації. Якщо розглядати зниження ГТ з боку поліморфізму генів, то

необхідно зазначити, що делеції генів $GSTM_1$ або $GSTT_1$ додатково асоціюються із АГ [322]. Низька активність ГП пов'язана з низьким рівнем внутрішньоклітинного GSH, що виконує роль чинника, необхідного для постійного відновлення селенольних груп, розміщених у каталітичному центрі ензиму, що окиснюються у процесі глутатіонпероксидазної реакції. Неадекватна реакція основних цитоплазматичних антиоксидантних систем та ферментів, що беруть участь у підтриманні глутатіону, як наприклад виявлений вірогідний обернений взаємозв'язок між GSH і ГП, може сприяти, на думку дослідників, вразливості пацієнтів із супутньою гіпертонічною хворобою до оксидативного стресу [321]. Отримані зміни системи глутатіону в пацієнтів із коморбідним перебігом ХОЗЛ і АГ можна пояснити з точки зору патогенезу АГ, оскільки літературний пошук наукових джерел вказує на однотипні зміни досліджуваної біохімічної системи у пацієнтів із гіпертензією та поєднаним ХОЗЛ+АГ (зниження рівня GSH й основних антиоксидантних ензимів) [322, 323].

Таким чином, можна вважати, що суттєве зниження вмісту GSH у крові хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ і АГ може бути пов'язане не лише з підвищеним споживанням відновленої форми глутатіону, але й також з недостатньою його регенерацією з окисненого глутатіону внаслідок зниження активності та неадекватної реакції специфічних ферментів системи глутатіону, що забезпечують відновлення окисненого глутатіону та поповнення пулу GSH у крові.

Результати кількох досліджень показали чіткий зв'язок між зниженим рівнем антиоксидантів у легенях, таких, як токоферол та аскорбінова кислота, та погіршенням легеневої функції при ХОЗЛ [324]. Результати нашого дослідження також вказують на зв'язок між зниженим GSH та вираженням бронхіальної обструкції у пацієнтів, яким діагностували ХОЗЛ.

Висновки. Загалом, результати наших досліджень свідчать про те, що глутатіонова система антиоксидантного захисту змінюється по-різному в

пацієнтів із ХОЗЛ (при нормальному рівні GSH зростає активність ГР і знижується ГП і ГТ) і поєднанням ХОЗЛ і АГ (зменшується рівень GSH, активність основних антиоксидантних ензимів (ГР, ГП і ГТ)). Отримані зміни редокс-системи глутатіону свідчать про вагомий внесок артеріальної гіпертензії у несприятливий перебіг коморбідності ХОЗЛ й АГ.

Імовірним механізмом, що пов'язує ХОЗЛ і гіпертензію, може бути вегетативна дисфункція. Обструкція при ХОЗЛ виникає в результаті прогресуючого запалення дихальних шляхів, що призводить до паренхіматозної деструкції, набряку слизової оболонки, ремоделювання дихальних шляхів, підвищення холінергічного тонуусу гладких м'язів дихальних шляхів [325]. Рецидивна гіпоксемія, гіперкапнія, підвищений внутрішньогрудний тиск через обструкцію дихальних шляхів і хронічне запалення дихальних шляхів при ХОЗЛ призводять до перенапруження симпатичних нервів і зниження чутливості барорецепторів. З іншого боку, дослідження доводять, що розвиток, прогресування і результат гіпертензії людини пов'язані з порушенням вегетативного контролю серцево-судинної системи, особливо з аномальною активацією симпатичного відділу [326, 327].

Взаємозв'язок між поліморфізмом гена, що перетворює ангіотензин І (АСЕ), і хронічною обструктивною хворобою легень (ХОЗЛ) розглянуто у багатьох попередніх дослідженнях, проте результати неоднозначні [151, 202, 328]. У них показано роль генетичних факторів у чутливості до ХОЗЛ, зокрема встановлено зв'язок поліморфізму протеїн аза-активованій рецептор-1 [329], інгібітор активатора плазміногену-1 [330] і β_2 -адренергічний рецептор [331] з чутливістю до ХОЗЛ. Результати дослідження взаємозв'язку між ХОЗЛ й активністю АСЕ показали, що активність АСЕ залежить від концентрації кисню в крові, тому підвищення рівня АСЕ через гіпоксію при ХОЗЛ може зумовлювати тяжкі ураження тканин [332].

Ангіотензиноперетворюючий фермент (АСЕ) є ендопептидазою, що складається з двох каталітичних доменів і зазвичай експресується ендотеліальними, епітеліальними і нейрональними клітинами [173]. Він існує як в мембранозв'язаній (АСЕ), так і в розчинній (sАСЕ) формах, причому остання виробляється під дією металопротеази цинку ('АСЕ секретаза'), яка розщеплює зрілий, мембранозв'язаний АСЕ в юкстамембранному позаклітинному домені для вивільнення великої позаклітинної частини фермента [174, 175]. Відома функція АСЕ пов'язана з ренін-ангіотензиною системою, в якій АСЕ каталізує утворення вазоконстриктора ангіотензину II (Ang II) з його невазоактивного попередника ангіотензину I (Ang I), а також відповідає за інактивацію вазодилататора брадикініну [176]. Ангіотензин II є потужним вазопресором, що регулює артеріальний тиск і водно-сольовий баланс, головним чином, через біосинтез альдостерону [177]. На даний час відомо, що майже всі органи мають власну локальну паракринну ренін-ангіотензинову систему з органоспецифічними діями [178].

У деяких дослідженнях показано, що поліморфізм інсерції/делеції (I/D) у гені АСЕ пов'язаний з підвищенням рівня плазмового АСЕ [179]. У проведеному метааналізі опублікованих досліджень поліморфізму інсерції/делеції АСЕ, що пов'язаний із ризиком хронічного обструктивного захворювання легень, не було відзначено значущості між поліморфізмом I/D і ХОЗЛ в усіх генотипах. Носії генотипів II та ID мали значно нижчі рівні циркулюючого ангіотензиноперетворюючого ферменту, ніж з генотипом DD. Поліморфізм I/D гена АСЕ не був пов'язаний із ризиком хронічного обструктивного захворювання легень [333]. Варто відмітити, що алель I гена АСЕ, взаємодіючи з алелем 894G eNOS гена, може зумовлювати зменшення вазоконстрикції і збільшення вазодилатації [334], що є позитивним ефектом при ХОЗЛ і АГ. У нашому дослідженні зросла кількість гомозигот II як серед хворих на АГ, так і при поєднанні ХОЗЛ і АГ, проте не було виявлено значущості зв'язку I-алеля з частотою розвитку досліджуваних патологій.

При цьому генотип II асоціювався зі зниженням частоти дихання, що може бути опосередкованим ефектом вазодилатації.

Встановлений достовірний зв'язок у групі носіїв D-алеля з частотою розвитку ХОЗЛ, АГ та їх поєднання можна пояснити тим, що поряд зі зміненими ендотеліальними відповідями, D-алель гена ACE збільшує проникність капілярів, зумовлює зростання продукції ACE, посилення активації ангіотензину II, а також підвищує деградацію брадикініну [335].

Поліморфізми генів компонентів РААС були виявлені у різних популяціях, а також у декількох різних клінічних випадках [20, 336]. Ген ангіотензиногену (AGT) локалізований на довгому плечі хромосоми 1 в локусі 1q42-q43, містить 5 екзонів. У гені AGT найбільш вивченими є поліморфні варіанти M235T і T174M. Поліморфізм T174M (rs4762) характеризується заміною треоніну в пептидному ланцюзі в позиції 174 на метіонін, що викликано точковою заміною цитозину на тимін у позиції 521 гена AGT (C521T). Поліморфізм M235T (rs699) – це заміна метіоніну на треонін у позиції 235 пептидного ланцюга, яка зумовлена точковою заміною тиміну на цитозин у позиції 704 гена AGT (T704C) [161]. Поліморфним варіантом, включеним в наше дослідження, була однонуклеотидна заміна тиміну на цитозин в 704 м положенні другого екзона гена ангіотензиногену, яка веде до заміни Met → Thr в положенні 235 кінцевого продукту (M235T).

Дані, які ми отримали вказують на відсутність достовірного впливу алелів чи генів AGT на виникнення таких захворювань, як ХОЗЛ, АГ та їх поєднання серед пацієнтів української популяції. Інші дослідження частоти гаплотипів за досліджуваними поліморфними варіантами гена AGT у вікових підгрупах жінок із АГ, проведені в Україні, також не виявили вірогідних відмінностей стосовно контролю [163]. У дослідженні S. Simonyte et al. частоти генотипів та алелів AGT, багатоваріантним логістичним регресійним аналізом не вдалося продемонструвати, що поліморфізм AGT M235T мав будь-яку асоціацію з гіпертензією [337]. Niu et al. також не виявили асоціації

АГ з поліморфізмами AGT M235T навіть після коригування за віком, статтю або тяжкістю захворювання [338]. Аналогічно, Caulfield et al. не встановили жодної асоціації із поліморфізмами гена AGT M235T [339]. Хоча, згідно з результатами, отриманими у дослідженні V. U. Mohana et al., наявність гаплотипу 235M/174M свідчить про підвищення ризику розвитку АГ у жінок [164]. Перше повідомлення про зв'язок молекулярних варіантів M235T з гіпертензією у кавказців представили X. Jeunemaitre et al. [340]. При дослідженні поліморфізму M235T (T704C) A. A. Sethi et al. встановили, що наявність поліморфних алелів веде до суттєвого підвищення рівня ангіотензину I в плазмі, що супроводжується збільшенням рівня ангіотензину II, тому даний поліморфізм вважають асоційованим з АГ [341]. Результати дослідження V. Kolovou et al. вказує, що тільки частота AGT M235T (rs699) варіанта вірогідно відрізняється між хворими на АГ та контролем [342]. Результати M. M. Shamaa показали позитивний ризик розвитку АГ при наявності T-алеля в гомозиготному або гетерозиготному стані, що свідчить про зв'язок між поліморфізмом генів AGT M235T і ризиком розвитку гіпертензії у єгиптян [343]. Тому деякі дослідження підтверджують асоціацію поліморфізму AGT й АГ, а інші спростовують її.

Результати нашого дослідження у групі хворих на ХОЗЛ показали значне відхилення від рівноваги Харді–Вайнберга частоти генотипу для поліморфізму гена M235T AGT, що співпадає з даними S. Ayada et al. [208]. Такий результат дослідники пояснили генетичним дрейфом, припустивши, що рідкісний генотип TT викликає генетичний дрейф у популяції ХОЗЛ. Цілком можливо, що T алель зникає у популяції ХОЗЛ через його негативний вплив, що також може бути ознакою існування зв'язку між генотипом TT і розвитком ХОЗЛ. Цікавим виявився аналіз відношень шансів при поєднанні ХОЗЛ і АГ у нашому дослідженні, який засвідчив наявність тенденції до проєктивної ролі алеля M гена AGT щодо виникнення ХОЗЛ, АГ та їх

поєднання, тоді як наявність алеля Т гена AGT може підвищувати ризик виникнення вказаних захворювань. Дослідження щодо ролі поліморфізму AGT у розвитку АГ при ХОЗЛ в Україні проводилися вперше, та й у доступній літературі даних практично немає. Більшість досліджень стосується асоціації поліморфізму гена I/D ACE з ризиком ХОЗЛ [200–202]. Варто зазначити, що загалом генотип ACE D/D пов'язаний із підвищеною циркулюючою та клітинною концентрацією ACE і збільшенням серцево-судинного ризику [344]. Таким чином, отримані результати можна пояснити гіпотезою, що асоціація, яка спостерігається з поліморфізмом ACE I/D, стосується деградації брадикініну, а не посилення утворення АТ-II.

Результати аналізу доступних літературних джерел свідчать про відсутність досліджень щодо взаємозв'язку поліморфізму генів ACE and AGT й показників оксидативного стресу в пацієнтів із коморбідним перебігом ХОЗЛ і АГ. Результати нашого дослідження показали, що у групі хворих на ХОЗЛ та у групі пацієнтів із коморбідним перебігом ХОЗЛ й АГ показники оксидативного стресу вірогідно не залежали від генотипу ACE and AGT генів. Проте при порівнянні досліджуваних величин показників H_2O_2 , $O_2^{\bullet-}$ і 8-ізопростану в межах одного генотипу гена ACE встановлено найзначиміше зростання показників оксидативного стресу в пацієнтів із ХОЗЛ+АГ з генотипом I/I стосовно контролю. Це, на нашу думку, пов'язано з найнижчими контрольними значеннями досліджуваних показників в осіб із генотипом I/I стосовно інших генотипів I/D і D/D гена ACE. Отримані дані дозволяють запропонувати гіпотезу про можливу захисну роль генотипу I/I гена ACE у надмірній продукції вільних радикалів. Схожі результати отримали S. Tippisetty et al. при дослідженні ролі поліморфізму ACE у розвитку вітиліго [345]. Автори цього дослідження вважають, що при генотипі I/I гена ACE нижча продукція АФО порівняно з іншими генотипами.

При порівнянні досліджуваних величин оксидативного стресу в межах одного генотипу гена AGT встановлено найзначиміше зростання показників H_2O_2 , $O_2^{\bullet-}$ і 8-ізопростану в пацієнтів із ХОЗЛ+АГ з генотипом М/М гена AGT стосовно контролю, що також зумовлено нижчими контрольними значеннями досліджуваних показників в осіб із генотипом М/М порівняно з генотипом М/Т гена AGT. Проте ці дані є неоднозначними через малу кількість осіб із генотипом Т/Т, що не дало можливості зіставити показники оксидативного стресу з усіма генотипами гена AGT. За даними популяційних досліджень серед здорових осіб частка монозиготних носіїв Т-алеля сягає до 10 % [346], зіставима з нашими результатами у загальній популяції осіб, яких включили у дослідження. Більше того, ефект зміни треоніну на метіонін гена AGT у практично здорових осіб, у хворих на ХОЗЛ+АГ ще належить встановити.

Отже, наведені результати досліджень та їх аналіз розширюють існуючі уявлення про молекулярно-патогенетичні механізми артеріальної гіпертензії у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень і є підґрунтям для подальшого дослідження у цій галузі.

ВИСНОВКИ

У дисертації теоретично узагальнено і по-новому досліджено наукове завдання, що полягає у встановленні особливостей вільнорадикального окиснення й антиоксидантного захисту та їх залежність від поліморфізму генів ангіотензинопетворювального ферменту й ангіотензиногену в механізмах перебігу хронічного обструктивного захворювання легень за коморбідності з артеріальною гіпертензією.

1. За даними ретроспективного аналізу, 28,7 % пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень 2 стадії обох статей не мають супутньої патології, у 27,3 % перебіг основного захворювання поєднується з артеріальною гіпертензією, а в 43,36 % – з іншими захворюваннями. Аналіз отриманих даних при хронічному обструктивному захворюванні легень за гендерною ознакою вказує на переважання коморбідності з артеріальною гіпертензією у 33,0 % пацієнтів чоловічої статі, тоді як у жінок, окрім гіпертензії, з високою частотою зустрічається ішемічна хвороба серця й захворювання ендокринної системи.

2. Коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії характеризується порушенням білкового (вищі рівні сечовини і креатиніну), вуглеводного (вища концентрація глюкози стосовно контролю) й ліпідного (зростання концентрації загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, триацилгліцеролів та зниження концентрації холестеролу ліпопротеїнів високої щільності) обмінів, дисбалансом електролітів (зниження рівня кальцію) стосовно контролю.

3. У хворих із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії вірогідно зростає внутрішньоклітинна продукція активних форм кисню (супероксидного

аніон-радикалу – на 66,3 % й гідроген пероксиду – на 48,1 %), концентрація ТБК-активних продуктів (на 34,8 %) й рівень 8-ізопростану (на 31,7 %) стосовно даних при хронічному обструктивному захворюванні легень. При цьому високі значення вільнорадикального окиснення асоціюються з низькими спірографічними показниками (гідроген пероксид-ОФВ₁=-0,55; супероксидний аніон-радикал-ОФВ₁=-0,33; 8-ізопростан-ОФВ₁=-0,51), які вказують на бронхіальну обструкцію.

4. У пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії виснажуються антиоксидантні резерви (вірогідно знижуються супероксиддисмутаза (на 31,4 %) і каталаза (на 101,7 %) активності, підвищується вміст церулоплазміну (на 94,0 %)). Глутатіонова система антиоксидантного захисту змінюється по-різному в пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (при нормальному рівні відновленого глутатіону вірогідно зростає глутатіонредуктазна і знижується глутатіонпероксидазна і глутатіонтрансферазна активності) та поєднанням хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії (знижуються концентрація відновленого глутатіону (на 20,5 %), активність основних антиоксидантних ензимів (глутатіонредуктази – на 18,8 %, глутатіонпероксидази – на 31,6 % і глутатіонтрансферази – на 28,4 %) стосовно контролю, $p < 0,001$).

5. При поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії відсутня вірогідна кореляція між поліморфізмом I/D гена ACE та поліморфізмом M/T гена AGT. Відносний ризик розвитку артеріальної гіпертензії збільшується у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із генотипом D/D ACE гена. Аналіз відношень шансів свідчить про наявність тенденції до протективної ролі алеля M гена AGT щодо виникнення хронічного обструктивного захворювання легень, артеріальної гіпертензії та їх поєднання

(OR=0,90, OR=0,71 та OR=0,56 відповідно), натомість наявність алеля Т гена AGT може підвищувати ризик виникнення вказаних захворювань (OR=1,11, OR=1,4 та OR=1,79 відповідно), що підтверджується вірогідною відмінністю при побудові рецесивної моделі спадкування при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії ($p=0,04$).

6. Максимальні показники активності ACE відзначаються у хворих із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії з генотипом D/D гена ACE, які перевищують дані при ХОЗЛ (на 63,08 %) й артеріальній гіпертензії (на 7,07 %), $p<0,05$. Генотип I/I прямо асоціюється з віком пацієнтів ($r=0,35$), обернено – з масою тіла ($r=-0,37$) і частотою дихання ($r=-0,70$); генотип I/D позитивно корелює зі зростанням частоти дихання ($r=0,59$), негативно – з тривалістю захворювання ($r=-0,68$) хворих із поєднаними хронічним обструктивним захворюванням легень та артеріальною гіпертензією, $p<0,05$.

7. Між поліморфізмом генів ACE та AGT й оксидативним стресом при коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії відсутній статистично значимий зв'язок, проте наявні вірогідні розбіжності між величинами супероксидного аніон-радикалу, гідроген пероксиду й 8-ізопростану в пацієнтів різних дослідних груп у межах одного генотипу генів ACE і AGT. При цьому найзначиміше зростання показників оксидативного стресу виявляється при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії з генотипом M/M гена AGT стосовно контролю, у зв'язку з найнижчими їх значеннями в практично здорових осіб з генотипом M/M, стосовно генотипу M/T гена AGT.

8. Між поліморфізмом генів ACE та AGT та системою глутатіону при коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії відсутній статистично значимий зв'язок, проте

виявляються вірогідні відмінності між величинами системи глутатіону у пацієнтів різних дослідних груп у межах одного генотипу генів ACE і AGT. Незалежно від генотипів генів ACE і AGT найнижчі показники системи глутатіону реєструються у хворих із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. COPDGene 2019: redefining the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease / K. E. Lowe, E. A. Regan, A. Anzueto et al. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2019. Vol. 6, № 5. P. 384–399.
2. Smith M., Wrobel J. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 9, № 1. P. 871–888.
3. Impact of co-morbidities on self-rated health in self-reported COPD: an analysis of NHANES 2001–2008 / N. Putcha, M. A. Puhan, N. N. Hansel et al. *COPD.* 2013. Vol. 10, № 3. P. 324–332.
4. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L. E. Vanfleteren, M. A. Spruit, M. Groenen et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187, № 7. P. 728–735.
5. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study / J. Kim, J. H. Lee, Y. Kim et al. *BMC PulmMed.* 2013. Vol. 13, № 1. P. 51.
6. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort / N. A. Hanania, H. Mullerova, N. W. Locantore et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 183, № 5. P. 604–611.
7. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study) / P. de Lucas-Ramos, J. L. Izquierdo-Alonso, J. M. Rodriguez-Gonzalez Moro et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012. Vol. 7. P. 679–686.
8. Comorbidities and burden of COPD: a population based case-control study / F. Baty, P. M. Putora, B. Isenring et al. *PLoS One.* 2013. Vol. 8, № 5. P. e63285.

9. The relationship between chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a cross-sectional study using data from KNHANES 2010–2012 / Y. S. Jo, S. M. Choi, J. Lee et al. *Respir. Med.* 2015. Vol. 109, № 1. P. 96–104.
10. Prevalence of airflow limitation in outpatients with cardiovascular diseases in Japan / K. Onishi, D. Yoshimoto, G. W. Hagan, P. W. Jones. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 9. P. 563–568.
11. Building toolkits for COPD exacerbations: lessons from the past and present / E. Sapey, M. Bafadhel, C. E. Bolton et al. *Thorax.* 2019. Vol. 74. P. 898–905.
12. Kirkham P. A., Barnes P. J. Oxidative Stress in COPD. *Chest.* 2013. Vol. 144, № 1. P. 266–273.
13. John A., McGuinness A., Sapey E. Oxidative Stress in COPD: Sources, Markers, and Potential Mechanisms. *J. Clin. Med.* 2017. Vol. 6, № 2. P. 21.
14. Reactive oxygen and nitrogen species in the development of pulmonary hypertension / D. J. R. Fulton, X. Li, Z. Bordan et al. *Antioxidants (Basel).* 2017. Vol. 6, № 3. P. 54..
15. NOX4 expression and distal arteriolar remodeling correlate with pulmonary hypertension in COPD / X. Guo, Y. Fan, J. Cui et al. *BMC Pulmonary Medicine.* 2018. Vol. 18, № 1. P. 111.
16. Relationship between Oxidative Stress and Essential Hypertension / R. Rodrigo, H. Prat, W. Passalacqua et al. *Hypertens Res.* 2007. Vol. 30, № 12. P. 1159–1167.
17. Plasma 8-isoprostane levels are associated with endothelial dysfunction in resistant hypertension A. P. de Faria, V. Fontana, R. Modolo et al. *Clinica Chimica Acta.* 2014. Vol. 433, № 10. P. 179–183
18. Букреева Е. Б., Бердникова Н. Г., Буйкин С. В. Генетика бронхолегочных заболеваний. М. : Атмосфера, 2010. 160 р.

19. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk / International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, G. B. Ehret, P. B. Munroe, K. M. Rice et al. *Nature*. 2011. Vol. 478, № 7367. P. 103–109.

20. Левитский С. Н., Первухина О. А., Бебякова Н. А. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии. *Вестник САФУ. Сер.: «Медико-биологические науки»*. 2016. № 4. С. 30–39

21. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015. URL: <http://www.indiaenvironmentportal.org.in/content/407671/who-global-report-on-trends-in-prevalence-of-tobacco-smoking-2015/>.

22. Respiratory risks from household air pollution in low and middle income countries / S. B. Gordon, N. G. Bruce, J. Grigg et al. *Lancet Respir. Med.* 2014. Vol. 2, № 10. P. 823–860.

23. Роль цитокінового дисбалансу в розвитку та прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / М. Христич, О. Федів, Я. Телекі, О. Оліник. *Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология*. 2011. С. 382.

24. Alwan A. Global status report on noncommunicable diseases. 2010. 176 p. URL: https://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf.

25. Перцева Т. А. Эпидемиология и диагностика хронического обструктивного заболевания легких. *Укр. пульм. журн.* 2011. № 2. С. 20.

26. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).

27. Economic burden of chronic respiratory diseases in Austria and Slovenia Results of a life-cycle model / M. Pock, T. Czepionka, M. Reiss, G. Röhrling et al. 2018. URL: <http://irihs.ihs.ac.at/4663/1/2018-ihs-report-pock-czepionka-reiss-copd-chronic-respiratory-diseases-austria-slovenia.pdf>.

28. Brown C. A., Crombie I. K., Tunstall-Pedoe H. Failure of cigarette smoking to explain international differences in mortality from chronic obstructive pulmonary disease. *Epidemiol. Community Health*. 1994. Vol. 48, № 2. P. 134–139.
29. Michaud C. M., Murray C. J., Bloom B. R. Burden of disease – implications for future research. *JAMA*. 2001. Vol. 285, № 5. P. 535–539.
30. Miniño A.M., Xu J. Q., Kochanek K. D. Deaths: Preliminary data for 2008. *National Vital Statistics Reports*. 2010. Vol. 59. P. 2–8.
31. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A review / R. L. Mikkelsen, T. Middelboe, C. Pisinger, K. B. Stage. *Nord J. Psychiatry*. 2004. Vol. 58, № 1. P. 65–70.
32. Murray C. J., Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997. Vol. 349, № 9064. P.1498–1504.
33. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty – a BOLD analysis / P. Burney, A. Jithoo, B. Kato et al. *Thorax*. 2014. Vol. 69, № 5. P. 465–473.
34. The epidemiology and burden of COPD in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis / A. Ciapponi, L. Alison, M. Agustina et al. *COPD*. 2014. Vol. 11, № 3. P. 339–350.
35. Diaz-Guzman E., Manni D. M. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest. Med*. 2014. Vol. 35, № 1. P. 7–16.
36. COPD in Japan: the Nippon COPD epidemiology study / Y. Fukuchi, M. Nishimura, M. Ichinose et al. *Respirology*. 2004. Vol. 9, № 4. P. 458–465.
37. Canadian Chronic Disease Surveillance System (CCDSS). URL: <https://infobase.phac-aspc.gc.ca/ccdss-scsmc/data-tool/>
38. The burden of chronic respiratory diseases and their heterogeneity across the states of India: the Global Burden of Disease Study 1990–2016 / India

State-Level Disease Burden Initiative CRD Collaborators. *Lancet Glob. Health*. 2018. Vol. 6, № 12. P. 1363–1374.

39. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis / D. Adeloye, S. Chua, C. Lee et al. *J. Glob. Health*. 2015. Vol. 5, № 2. P. 020415.

40. Work-related Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Great Britain 2018. URL: <http://www.hse.gov.uk/statistics/causdis/copd.pdf>.

41. Impact of the financial crisis on COPD burden: Greece as a case study / O. S. Kotsiou, S. Zouridis, M. Kosmopoulos et al. *European Respiratory Review*. 2018. Vol. 27, № 147. P. 170106.

42. The prevalence, burden and risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease in Commonwealth of Independent States (Ukraine, Kazakhstan and Azerbaijan): results of the CORE study / D. Nugmanova, Y. Feshchenko, L. Iashyna et al. *BMC Pulm. Med.* 2018. Vol. 18, № 1. P. 26.

43. Jakovljević M, Ostojić L. Comorbidity and multimorbidity in medicine today: challenges and opportunities for bringing separated branches of medicine closer to each other. *Medicina Academica Mostariensia*. 2013. Vol. 1, № 1. P. 18–28.

44. Mortality in COPD: role of comorbidities / D. D. Sin, N. R. Anthonisen, J. B. Soriano, A. G. Agustí. *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 28. P. 1245–1257.

45. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in COPD / D. M. Mannino, D. Thorn, A. Swensen, F. Holguin. *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 32, № 4. P. 962–969.

46. Calverley P. M., Scott S. Is airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) a risk factor for cardiovascular events? *COPD*. 2006. Vol. 3, № 4. P. 233–242.

47. Risk factors for cardiovascular disease in patients with COPD: mild-to-moderate COPD versus severe-to-very severe COPD / L. M. Caram, R. Ferrari, C. R. Naves et al. *J. Bras. Pneumol.* 2016. Vol. 42, № 3. P. 179–184.
48. Rasputina L. Degree co-morbidities and its prognostic value in patients with combined course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension. *Український медичний альманах.* 2012. Т. 15, № 3. С. 168–171.
49. Бичкова Н. Г., Бичкова С. А., Таран Г. А. Імунологічні аспекти перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Український кардіологічний журнал.* 2016. № 6. С. 58–63.
50. Chronic heart failure causes osteopathy or is osteopathy a factor in development of chronic heart failure? / M. Marushchak, I. Krynytska, A. Mikolenko et al. *AJPCR.* 2018. Vol. 11, № 1. P. 111–115
51. Investigation of bone mineralization in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure, Stage II-A / I. Krynytska, M. Marushchak, T. Zaets et al. *Georgian Medical News.* 2017. № 267. P. 43–48.
52. Превентивна кардіологія: імплементація міжнародних рекомендацій в Україні / Асоц. кардіологів України, ВГО «Превент. кардіологія та реабілітація» ; авт.-уклад. : В. М. Коваленко та ін. Київ : МОПІОН, 2015. 103 с.
53. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients: A meta-analysis / H. Yin, S. Yin, Q. Lin et al. *Medicine (Baltimore).* 2017. Vol. 96, № 19. P. e6836.
54. Mortality in COPD: Role of comorbidities / D. D. Sin, N. R. Anthonisen, J. B. Soriano et al. *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 28, № 6. P. 1245–1257.
55. Rubinsztajn R., Chazan R. Mortality and comorbidity in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease patients / R. Rubinsztajn. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011. Vol. 79, № 5. P. 343–346.

56. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program / S. Sidney, M. Sorel, C. P. Quesenberry et al. *Chest*. 2005. Vol. 128. P. 2068–2075.

57. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005. Vol. 128. P. 2640–2646

58. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Divo, C. Cote, J.P. Torres et al. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2012. Vol. 186. P. 155–161.

59. Ивановский М. О., Юшманова Т. Н. Изменение характеристик микрососудистого кровотока в тканях пародонта под влиянием курения. *Экология человека*. 2008. № 3. С. 23–28

60. Орехова Л. Ю., Шапорова Н. Л., Косова Е. В. Состояние тканей пародонта у курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пародонтология*. 2008. № 1. С. 12–17.

61. The use of anthropometric measures for cardiometabolic risk identification in a rural African population / G. A. Murphy, G. Asiki, R. N. Nsubuga et al. *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37, № 4. P. e64–e65.

62. The effects of combination treatment with a long-acting beta2-agonist and a corticosteroid on salivary flow rate, secretory immunoglobulin A, and oral health in children and adolescents with moderate asthma: a 1-month, single-blind clinical study / C. Sag, F. O. Ozden, G. Acikgoz, F. Y. Anlar. *Clin. Ther.* 2007. Vol. 29, № 10. P. 2236–2242.

63. Effects of cumulative smoking exposure and duration of smoking cessation on carotid artery structure / S. S. Kweon, Y. H. Lee, M. H. Shin et al. *Circ. J.* 2012. Vol. 76, № 8. P. 2041–2047.

64. Barnes P. J., Celli B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 33, № 5. P. 1165–1185.

65. Fabbri L. M., Rabe K. F. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 2007. Vol. 370, № 9589. P. 797–799.

66. Sevenoaks M. J., Stockley R. A. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatory phenotype? *Respiratory Research*. 2006. Vol. 7, № 1. P. 70.

67. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort / A. Agustí, P. M. Calverley, B. Celli et al. *Respiratory Research*. 2010. Vol. 11, № 1. P. 122.

68. The influence of co-morbidity on health-related quality of life in asthma and COPD patients / H. A. Wijnhoven, D. M. Kriegsman, A. E. Hesselink et al. *Respir. Med.* 2003. Vol. 97, № 5. P. 468–475.

69. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis / J. J. Bigna, A. M. Kenne, S. L. Asangbeh, A. T. Sibetcheu. *Lancet Glob. Health*. 2018. Vol. 6, № 2. P. 193–202.

70. Stone H., Nab G. M., Wood A. M. Variability of sputum inflammatory mediators in COPD and α 1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 40, № 3. P. 561–569.

71. The determination of correlation linkages between level of reactive oxygen species, contents of neutrophils and blood gas composition in experimental acute lung injury / M. Marushchak, I. Krynytska, N. Petrenko, I. Klishch. *Georgian Med. News*. 2016. № 253. P. 98–103.

72. Rubin M., Tudor M. R., Petrache I. Tudor Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122, № 8. P. 2749–2755.

73. Kohen R., Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol. Pathol.* 2002. Vol. 30, № 6. P. 620–650.

74. Роль оксидативного стресса в патогенезе заболеваний новорожденных детей / Г. А. Шишко, А. В. Сапотницкий, Ю. А. Устинович и др. *Белорусская медицинская академия последипломного образования*. 2011. № 6. С. 22–24.

75. Mishra O. P., Papadopoulos M. D. Cellular mechanisms of hypoxic injury in the developing brain. *Brain Res. Bull.* 1999. Vol. 48, № 3. P. 233–238.
76. Li X., Fang P., Mai J. Targeting mitochondrial reactive oxygen species as novel therapy for inflammatory diseases and cancers. *J. Hematol. Oncol.* 2013. Vol. 6. P. 1–19.
77. West A. P., Shadel G. S., Ghosh S. Mitochondria in innate immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2011. Vol. 11, № 6. P. 389–402.
78. Dada L. A., Sznajder J. I. Mitochondrial Ca²⁺ and ROS take center stage to orchestrate TNF- α -mediated inflammatory responses. *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121, № 5. P. 1683–1685.
79. Балаболкин М. И., Креминская В. М., Клебанова Е. М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α -липоевой кислоты. *Проблемы эндокринологии.* 2005. № 51 (3). С. 22–33.
80. Клименко М. О., Субота Н. П., Нетюхайло Л. Г. Неферментативна ланка антиоксидантної системи в різні стадії експериментальної опікової хвороби при використанні препарату «Кріохор». *Експериментальна і клінічна медицина.* 2006. № 1. С. 13–17.
81. Imaizumi Y., Eguchi K., Kario K. Lung Disease and Hypertension. *Pulse.* 2015. Vol. 2, № 1–4. P. 103–12.
82. Analysis of oxidative stress in exhaled breath condensate from patients with severe pulmonary infections / P. V. Romero, B. Rodríguez, S. Martínez et al. *Archivos de Bronconeumologia.* 2006. Vol. 42, № 3. P. 113–119.
83. Zhang W., Wei H., Frei B. Genetic deficiency of NADPH oxidase does not diminish, but rather enhances, LPS-induced acute inflammatory responses in vivo. *Free Radical Biology and Medicine.* 2009. Vol. 46, № 6. P. 791–798.
84. Mills M. C., Marchese M. E., Valencia H. A. Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation by reactive oxygen

species and antioxidants. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011. Vol. 15, № 6. P. 1607–1638.

85. Level of antioxidant vitamins in children suffering from pneumonia / G. M. Bhoite, S. M. Pawar, M. P. Bankar, A. A. Momin. 2011. URL: <https://www.alliedacademies.org/articles/level-of-antioxidant-vitamins-in-children-suffering-from-pneumonia.pdf>.

86. Нетюхайло Л. Г., Харченко С. В. Активні форми кисню (огляд літератури). *Young Scientist*. 2014. № 9 (12). С. 131–135.

87. Vaidya N. A., Bulakh P. M. Antioxidant enzymes and antioxidants in children with Pneumonia. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2013. Vol. 8, № 6. P. 01–05.

88. Young E. J. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2005. P. 2669–2672.

89. Клименко М. О., Нетюхайло Л. Г. Опікова хвороба (патогенез і лікування) : монографія. 2009. 118 с.

90. Montuschi P., Barnes P. J., Roberts L. J. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J*. 2004. Vol. 18, № 5. P. 1791–800.

91. Rezaeetalab F., Alamdari D. H., Dalili A. Prooxidant – Antioxidant balance in COPD patients. *Pneumologia*. 2017. Vol. 66, № 2. P. 90–93.

92. Rogers D. F., Chadwick D., Goode J. A. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis to treatment*. UK, 2001. P. 65–83.

93. Nadel J. A. Role of epidermal growth factor receptor activation in regulating mucin synthesis. *Respir. Res*. 2001. Vol. 2, № 2. P. 85–89.

94. Rezaeetalab F., Alamdari D. H., Dalili A. Oxidative stress in COPD, pathogenesis and therapeutic views. *Treat. Respir. Med*. 2014. Vol. 1, № 3. P. 115–124.

95. Higgins M., Thom T. Incidence, prevalence, and mortality: intra- and inter-county differences. *Clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease*. New York : Marcel Dekker, 1990. P. 23–43.

96. Global mapping of binding sites for Nrf2 identifies novel targets in cell survival response through ChIP-Seq profiling and network analysis / D. Malhotra, E. P. Casamar, A Singh et al. *Nucleic Acids Res.* 2010. Vol. 38, № 17. P. 5718–5734.

97. Tudor R. M., Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122, № 8. P. 2749–2755.

98. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension / M. A. Weber, E. L. Schiffrin, W. B. White et al. *J. Hypertens.* 2014. Vol. 16, № 1. P. 14–26.

99. Bolívar J. J. Essential Hypertension: An Approach to Its Etiology and Neurogenic Pathophysiology. *International Journal of Hypertension*. 2013. Vol. 2013, Article ID 547809, 11 p.

100. Essential hypertension and oxidative stress: New insights / J. González, N. Valls, R. Brito et al. *World Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 6, № 6. P. 353–366.

101. Relationships between selected gene polymorphisms and blood pressure sensitivity to weight loss in elderly persons with hypertension / W. J. Kostis, J. Cabrera, W. C. Hooper et al. *Hypertension*. 2013. Vol. 61, № 4. P. 857–863.

102. Bachmann S., Mutig K. Regulation of renal Na-(K)-Cl cotransporters by vasopressin. *Pflugers Arch.* 2017. Vol. 469, № 7–8. P. 889–897.

103. Lucini D., Solaro N., Pagani M. May autonomic indices from cardiovascular variability help identify hypertension? *J. Hypertens.* 2014. Vol. 32, № 2. P. 363–373.

104. Коваль Е. А., Зубко И. Н. Характер ремоделирования сосудистой стенки у женщин с артериальной гипертензией: взаимосвязь с вариабельностью сердечного ритма и артериальным давлением. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. № 4 (79). С. 90–92.

105. Cardiac sympathetic afferent reflex and its implications for sympathetic activation in chronic heart failure and hypertension / W. W. Chen, X. Q. Xiong, Q. Chen et al. *Acta Physiol*. 2015. Vol. 213, № 4. P. 778–794.

106. Singh M., Mensah G. A., Bakris G. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Cardiol. Clin*. 2010. Vol. 28, № 4. P. 545–559.

107. Renal dysfunction induced by kidney-specific gene deletion of Hsd11b2 as a primary cause of salt-dependent hypertension / K. Ueda, M. Nishimoto, D. Hirohama et al. *Hypertension*. 2017. Vol. 70, № 1. P. 111–118.

108. Корреляции артериального давления и одновалентных катионов плазмы крови и их выведения почками у больных гипертонической болезнью при психоэмоциональной нагрузке / Н. А. Кручинина, И. Е. Ганелина, А. А. Панов, Е. Е. Порошин. *Артериальная гипертензия*. 2017. № 23 (6). С. 582–588.

109. Orlov S. N., Tremblay J., Hamet P. NKCC1 and hypertension: a novel therapeutic target involved in regulation of vascular tone and renal function. *Curr. Opin. Nephrol. Hypert*. 2010. Vol. 19, № 2. P. 163–168.

110. Алёшина О. К. Некоторые факторы риска развития первичной артериальной гипертензии у детей. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013. Т. 16, № 1, ч. 3 (61). С. 9–12.

111. Мембранные нарушения в патогенезе основных факторов риска сердечно-сосудистой смерти – артериальной гипертензии и дислипидемии. В. Н. Ослопов, Н. Р. Хасанов, Д. Н. Чугунова, Х. М. Биллах. *Вестник современной клинической медицины*. 2013. Т. 6, вып. 5. С. 34–38.

112. Renin Inhibition with Aliskiren: a decade of clinical experience / N. D. Pantzaris, E. Karanikolas, K. Tsiotsios et al. *J. Clin. Med.* 2017. Vol. 6, № 6. Art. E61. URL: <http://www.mdpi.com/2077-0383/6/6/61>.
113. AT1 receptor signaling pathways in the cardiovascular system / T. Kawai, S. J. Forrester et al. *Pharmacol. Res.* 2017. Vol. 125, pt. A. P. 4–13.
114. Are genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with essential hypertension? Evidence from genome-wide association studies / L. D. Ji, J. Y. Li, B. B. Yao et al. *J. Hum. Hypertens.* 2017. Vol. 31, № 11. P. 695–698.
115. Predictive accuracy in the neuroprediction of rearrest / E. Aharoni, J. Mallett, G. M. Vincent et al. *Soc. Neurosci.* 2014. Vol. 9, № 4. P. 332–336.
116. Genetic markers of inflammation and their role in cardiovascular disease / K. Raman, M. Chong, G. G. Akhtar-Danesh et al. *Can. J. Cardiol.* 2013. Vol. 29, № 1. P. 67–74.
117. Genetic markers of inflammation may not contribute to metabolic traits in Mexican children / N. Vashi, C. Stryjecki, J. Peralta-Romero et al. *Peer J.* 2016. Vol. 4. Art. e2090. URL: <https://peerj.com/articles/2090>.
118. Transglutaminase is a critical link between inflammation and hypertension / R. Luo, C. Liu, S. E. Elliott et al. *J. Am. Heart Assoc.* 2016. Vol. 5, № 7. Art. e003730. URL: <http://jaha.ahajournals.org/content/5/7/e003730.long>.
119. Association between microRNA polymorphisms and coronary heart disease: a meta-analysis / X. Xie, X. Shi, X. Xun et al. *Herz.* 2017. Vol. 42, № 6. P. 593–603.
120. The antioxidant therapy: new insights in the treatment of hypertension / D. Sorriento, N. De Luca, B. Trimarco, G. Iaccarino. *Frontiers in physiology.* 2018. Vol. 9. P. 258.
121. Rodrigo R., Brito R., González J. Oxidative Stress and Essential Hypertension (September 14th 2016). DOI: 10.5772/64079. URL:

<https://www.intechopen.com/books/update-on-essential-hypertension/oxidative-stress-and-essential-hypertension>.

122. Mitochondriaderived reactive oxygen species and vascular MAP kinases: comparison of angiotensin II and diazoxide / S. Kimura, G. X. Zhang, A. Nishiyama et al. *Hypertension*. 2005. Vol. 45, № 3. P. 438–444.

123. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension / J. Redon, M. R. Oliva, C. Tormos et al. *Hypertension*. 2003. Vol. 41, № 5. P. 1096–1101.

124. Enhanced oxidative stress and impaired thioredoxin expression in spontaneously hypertensive rats / M. Tanito, H. Nakamura, Y. W. Kwon et al. *Antioxid. Redox Signal*. 2004. Vol. 6, № 1. P. 89–97.

125. Touyz R. M. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension* 2004. Vol. 44, № 3. P. 248–252.

126. Briones A. M., Touyz R. M. Oxidative stress and hypertension: current concepts. *Curr. Hypertens. Rep.* 2010. Vol. 12, № 2. P. 135–142.

127. Paravicini T. M., Touyz R. M. Redox signalling in hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2006. Vol. 71, № 2. P. 247–258.

128. Rodrigo R. Advances in hypertension research. Nova Science Publishers, Incorporated; 2013.

129. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension / U. Landmesser, S. Dikalov, S. R. Price et al. *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111, № 8. P. 1201–1209.

130. Decreased blood pressure in NOX1-deficient mice / G. Gavazzi, B. Banfi, C. Deffert et al. *FEBS Lett.* 2006. Vol. 580, № 2. P. 497–504.

131. Exercise training, NADPH oxidase p22phox gene polymorphisms, and hypertension / D. L. Fairheller, M. D. Brown, J. Y. Park et al. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2009. Vol. 41, № 7. P. 1421–1428.

132. Єфіменко Н. В., Дудок К. П., Сибірна Н. О. Вплив L-аргініну і L-NAME на функціональні та фізико-хімічні властивості гемоглобіну за експериментальної хронічної алкогольної інтоксикації. *Біологічні Студії / Studia Biologica*. 2015. Т. 9, № 2. С. 85–98.

133. Xanthine Oxidase Inhibition as a Potential Treatment for Aortic Stiffness in Hypertension / S. Cicalese, R. Scalia, S. Eguchi. *American Journal of Hypertension*. 2019. Vol. 32, № 3. P. 234–236.

134. Mulvany M. J. Small artery remodelling in hypertension. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2012. Vol. 110, № 1. P. 49–55.

135. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? / D. M. Tanase, E. M. Gosav, S. Radu et al. *International Journal of Hypertension*. 2019. Vol. 2019, Article ID 3159283. 17 p. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/3159283>.

136. Atherogenic profile in preeclampsia / A. Var, N. K. Kuşcu, F. Koyuncu et al. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2003. Vol. 268, № 1. P. 45–47.

137. Blair I. A. Lipid hydroperoxide-mediated DNA damage. *Experimental Gerontology*. 2001. Vol. 36, № 9. P. 1473–1481.

138. Oxidative Stress-Related Biomarkers in Essential Hypertension and Ischemia-Reperfusion Myocardial Damage / R. Rodrigo, M. Libuy, F. Feliú, D. Hasson. *Disease Markers*. 2013. Vol. 35, № 6, Article ID 974358. 18 p. URL: <https://doi.org/10.1155/2013/974358>.

139. Vascular biology of the isoprostanes / J.-L. Cracowski, P. Devillier, T. Durand et al. *Journal of Vascular Research*. 2001. Vol. 38, № 2. P. 93–103,

140. 24-Hour ambulatory blood pressure associates inversely with prostaglandin F_{2α}, interleukin-6 and F₂-isoprostane formation in a Swedish population of older men / J. Helmersson-Karlqvist, K. Björklund-Bodegård, A. Larsson, S. Basu. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2012. Vol. 5, № 2. P. 145–153.

141. Increased plasma 8-isoprostane levels in hypertensive subjects: the Tsurugaya Project / A. Hozawa, S. Ebihara, K. Ohmori et al. *Hypertens. Res.* 2004. Vol. 27, № 8. P. 557–561.

142. Oxidative stress in human hypertension: association with antihypertensive treatment, gender, nutrition, and lifestyle / N. C. Ward, J. M. Hodgson, I. B. Puddey et al. *Free Radic. Biol. Med.* 2004. Vol. 36, № 2. P. 226–232.

143. Cracowski J. L. The putative role of isoprostanes in human cardiovascular physiology and disease: following the fingerprints. *Heart.* 2003. Vol. 89, № 8. P. 821–822.

144. Harrison D. G. The mosaic theory revisited: common molecular mechanisms coordinating diverse organ and cellular events in hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2013. Vol. 7, № 1. P. 68–74.

145. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension / F. Montecucco, A. Pende, A. Quercioli, F. Mach. *J. Nephrol.* 2011. Vol. 24, № 1. P. 23–34.

146. Montezano A. C., Touyz R. M. Oxidative stress, Noxs, and hypertension: experimental evidence and clinical controversies. *Ann .Med.* 2012. Vol. 44 (Suppl. 1). P. S2–16.

147. Martin C., Cameron J., McGrath B. Mechanical and circulating biomarkers in isolated clinic hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2008. Vol. 35, № 4. P. 402–408.

148. Oxidative stress and hypertension / D. G. Harrison, M. C. Gongora, T. J. Guzik, J. Widder. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2007. Vol. 1, № 1. P. 30–44.

149. Pathophysiology of isoprostanes in the cardiovascular system: implications of isoprostane-mediated thromboxane A₂ receptor activation / J. Bauer, A. Ripperger, S. Frantz et al. *Br. J. Pharmacol.* 2014. Vol. 171, № 13. P. 3115–3131.

150. Associations between endothelial nitric oxide synthase A/B, angiotensin converting enzyme I/D and serotonin transporter L/S gene polymorphisms with pulmonary hypertension in COPD patients / S. S. Ulasli, F. O. Eyuboglu, H. Verdi, F. B. Atac. *Mol. Biol. Rep.* 2013. Vol. 40, № 10. P. 5625–5633.

151. Evaluation of whether the ACE gene I/D polymorphism constitutes a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in the Turkish population / C. Ayada, U. Toru, A. Yerlikaya et al. *Genet. Mol. Res.* 2014. Vol. 13, № 4. P. 10427–10433.

152. Gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase enzyme associated with pulmonary hypertension in patients with COPD / P. Yildiz, H. Oflaz, N. Cine et al. *Respir. Med.* 2003. Vol. 97, № 12. P. 1282.

153. The link between angiotensin-converting enzyme genotype and pulmonary artery pressure in patients with COPD / R. Tkáčová, P. Joppa, B. Stancák et al. *Wien Klin. Wochenschr.* 2005. Vol. 117, № 5–6. P. 210–214.

154. Levitskiy S. N., Pervukhina O. A., Bebyakova N. A. The role of gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in the formation of cardiovascular pathology. *Вестник САФУ. Сер.: «Медико-биологические науки»*. 2016. № 4. С. 30–39.

155. Пішак В. П., Кривчанська М. І. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система: молекулярний механізм регуляції і поліморфізм генів при патології. *Біологічні системи*. 2013. Т. 5, вип. 3. С. 305–310.

156. Genetic determinants of treatment benefit of the angiotensin-converting enzyme-inhibitor perindopril in patients with stable coronary artery disease / J. J. Brugts, A. Isaacs, E. Boersma et al. *European Heart Journal*. 2010. Vol. 31, № 15. P. 1854–1864.

157. A pharmacogenetic analysis of determinants of hypertension and blood pressure response to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in

patients with vascular disease and healthy individuals / J. J. Brugts, A. Isaacs, M. P. de Maat et al.. *Journal of Hypertension*. 2011. Vol. 29, № 3. P. 509–519.

158. Correlation between renin-angiotensin system gene polymorphisms and essential hypertension in the Chinese Yi ethnic group / Y.-L. Yang, Y.-P. Mo, Y.-S. He et al. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015. Vol. 16, № 4. P. 975–981.

159. Renin-angiotensin system genes polymorphisms and essential hypertension in Burkina Faso, West Africa / D. Tchelougou, J. K. Kologo, S. D. Karou et al. *International Journal of Hypertension*. 2015. Vol. 2015, Article ID 979631. 7 p.

160. Ethnic differences in the association between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and peripheral vascular disease: a meta-analysis / C. Han, X.-K. Han, F.-C. Liu, J.-F. Huang. *Chronic Diseases and Translational Medicine*. 2017. Vol. 3, № 4. P. 230–241.

161. Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen M235T and AT1-R A/C1166 gene polymorphisms in patients with acromegaly / S. Turgut, F. Akın, R. Akcılar et al. *Mol. Biol. Rep.* 2011. Vol. 38, № 1. P. 569–576.

162. Investigation of the association between ace, agt and fgb gene polymorphisms and risk of early onset of atherothrombotic ischemic stroke in ukrainian caucasian population / V.I. Tsymbalyuk, I.G. Vasilyeva, M.R. Kostiuk et al. *International Neurological Journal*. 2016. Vol. 8, № 86. P. 20–26.

163. Association of angiotensinogen T174M and M235T gene variants with development of hypertension in turkish subjects of Trakya Region / A. Ay, Basak, T. Sipahi, S. Ustundag et al. *Biotechnology & biotechnological equipment*. 2008. Vol. 22, № 4. P. 984–989.

164. Fishchuk L. Ye. Influence of gene polymorphisms of the renin-angiotensin system on the risk of hypertension in women. *Одеський медичний журнал*. 2013. № 5 (139). С. 26–30.

165. Gender-related association of AGT gene variants (M235T and T174M) with essential hypertension – a case-control study / V. U. Mohana, N. Swapna, R. S. Surender et al. *Clinical and experimental hypertension* 2012. Vol. 34, № 1. P. 38–44.

166. Polymorphisms of the renin-angiotensin system are associated with blood pressure, atherosclerosis and cerebral white matter pathology / M. J. Van Rijn, M. J. Bos, A. Isaacs et al. *J. Neurol. Neurosur. Ps.* 2007. Vol. 78, № 10. P. 1083–1087.

167. Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects / W. Walker, P. Whelton, H. Saito, J. Hermann *Hypertension*. 1997. Vol. 1, № 3. P. 287–291.

168. Wang Y. J., Pan Y. Angiotensinogen gene M235T polymorphism and risk of coronary artery disease: A meta-analysis. *Mol. Med. Rep.* 2012. Vol. 6, № 4. P. 884–888.

169. Angiotensinogen gene polymorphism and ischemic stroke in East Asians: A meta-analysis / S. Wang, R. Zeng, L. Lei, J. Huang. *Neural. Regen. Res.* 2013. Vol. 8, № 13. P. 1228–1235.

170. Angiotensinogen polymorphism and ischemic stroke risk / H. Bao, J. J. Hao, Yu. M. Yang et al. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 8, № 8. P. 12914–12920.

171. The AGT Gene M235T Polymorphism and Response of Power-Related Variables to Aerobic Training / Z. Aleksandra, J. Zbigniew, M. Waldemar et al. *J. Sports Sci. Med.* 2016. Vol. 15, № 4. P. 616–624.

172. Genetic variation in the renin-angiotensin system and response to endurance training / J. S. Bae, B. Y. Kang, K. O. Lee, S. T. Lee. *Medical Principles and Practice.* 2007. Vol. 16, № 2. P. 142–146.

173. Angiotensinogen-M235T as a risk factor for myocardial infarction in Asian populations: a genetic association study and a bioinformatics approach /

F. Raygan, M. Karimian, A. Rezaeian et al. *Croat Med. J.* 2016. Vol. 57, № 4. P. 351–362.

174. Turner A. J., Hooper N. M. The angiotensin converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002. Vol. 23, № 4. P. 177–183.

175. Roles of the juxtamembrane and extracellular domains of the angiotensin-converting enzyme in ectodomain shedding / S. Pang, A. J. Chubb, S. L. Schwager et al. *Biochem. J.* 2001. Vol. 358 (Pt. 1). P. 185–192.

176. Parkin E. T., Turner A. J., Hooper N. M. Secretase-mediated cell surface shedding of the angiotensin converting enzyme. *Protein Pept. Lett.* 2004. Vol. 11, № 5. P. 423–432.

177. ACE polymorphisms / F. A. Sayed-Tabatabaei, B. A. Oostra, A. Isaacs et al. *Circ. Res.* 2006. Vol. 98, № 9 P. 1123–1133.

178. Assessment of the rs4340 ACE gene polymorphism in acute coronary syndrome in a Western Mexican population / A. Valdez-Haro, Y. Valle, E. Valdes-Alvarado et al. *Genetics and Molecular Research.* 2017. Vol. 16, № 3. doi: 10.4238/gmr16039779.

179. Kehoe P. G., Miners S., Love S. Angiotensin in Alzheimer's disease – friend or foe? *Trends Neurosci.* 2009. Vol. 32, № 12. P. 619–628.

180. Angiotensin-1-converting enzyme (ACE) plasma concentration is influenced by multiple ACE-linked quantitative trait nucleotides / R. Cox, N. Bouzekri, S. Martin et al. *Hum. Mol. Genet.* 2002. Vol. 11, № 23. P. 2969–2977.

181. Chandel S., Doza B., Digvijay K. Association of High Altitude Hypertension with Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Gene Insertion/Deletion Polymorphism. *Urol. Nephrol. Open Access J.* 2017. Vol. 5, № 1. P. 00155.

182. Relationships between blood pressure, polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE), body composition and biochemical characteristics in

elderly Slovaks / D. Sivakova, A. Lajdova, Z. Basistova et al. *Anthropol. Anz.* 2008. Vol. 66, № 2. P. 199–209.

183. Association of ACE(I/D) polymorphism with metabolic syndrome and hypertension in two ethnic groups in Slovakia / Z. Dankova, D. Sivakova, L. Luptakova, P. Blazicak. *Anthropol Anz.* 2009. Vol. 67, № 3. P. 305–316.

184. Badaruddoza K. R. Cardiovascular risk factor and familial aggregation of blood pressure with respect to anthropometric variables in a scheduled caste population in Punjab, a North Indian state. *Anthropol Anz.* 2009. Vol. 67, № 2. P. 111–119.

185. Contribution of Four Polymorphisms in Renin-Angiotensin-Aldosterone-Related Genes to Hypertension in a Thai Population / P. Charoen, J. Eu-ahsunthornwattana, N. Thongmung et al. *International Journal of Hypertension.* 2019. Vol. 2019, Article ID 4861081. 8 p. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/4861081>.

186. Kato N. Ethnic differences in genetic predisposition to hypertension. *Hypertension Research.* 2012. Vol. 35, № 6. P. 574–581.

187. Associations of ACE gene insertion/deletion polymorphism, ACE activity, and ACE mRNA expression with hypertension in a Chinese population / Q. He, C. Fan, M. Yu et al. *PLoS One.* 2013. Vol. 8, № 10, Article ID. P. e75870.

188. Association of ACE gene A2350G and I/D polymorphisms with essential hypertension in the northernmost province of China / F. Sun, N. He, K. Zhang et al. *Clinical and Experimental Hypertension.* 2018. Vol. 40, № 1. P. 32–38.

189. Das M., Pal S., Ghosh A. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism (insertion/deletion) and hypertension in adult Asian Indians: a population-based study from Calcutta, India. *Human Biology.* 2008. Vol. 80, № 3. P. 303–312.

190. Association of angiotensin converting enzyme (insertion/deletion) gene polymorphism with essential hypertension in Northern Indian subjects

/ K. Srivastava, R. Sundriyal, P. C. Meena et al. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2012. Vol. 16, № 3. P. 174–177.

191. Badaruddoza and N. Sudhir. No evidence for association between ACE gene insertion (I)/deletion (D) polymorphism and hypertension in North Indian Punjabi population. *International Journal of Human Genetics*. 2012. Vol. 12, № 3. P. 179–185.

192. Progress and future aspects in genetics of human hypertension / Q. Zhao, T. N. Kelly, C. Li, J. He. *Current Hypertension Reports*. 2013. Vol. 15, № 6. P. 676–686.

193. Effects of angiotensin converting enzyme gene polymorphism on hypertension in Africa: A meta-analysis and systematic review / H. G. Mengesha, P. Petrucka, C. Spence, T. B. Tafesse. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, № 2. P. e0211054.

194. Multilocus analysis of hypertension: a hierarchical approach / S. M. Williams, M. D. Ritchie, J. A. Phillips et al. *Hum. Hered*. 2004. Vol. 57, № 1. P. 28–38.

195. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in Chinese patients with hypertension / J. Jing-Ren, H. Horng-Jyh, J. Chii-Yuan et al. *Amer. J. Hypertensi*. 1997. Vol. 10, № 5. P. 558–561.

196. Genetic factors contributing to hypertension in African-based populations: a systematic review and meta-analysis / Y. Y. Yandiswa, V. B. Eric, E. M. Tandi et al. *J. Clin. Hypertens*. 2018. Vol. 20, № 3. P. 485–495.

197. Polimorfismos de un solo nucleótido en genes de endotelina-1 y su receptor A asociados a daño cardiovascular en hipertensión arterial esencial / S. R. Tamiozzo, O. C. Lassen, J. Herrera, et al. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2017. Vol. 34, № 2. P. 78-84.

198. Erratum: corrigendum: genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk /

H. R. Warren, E. Evangelou, C. P. Cabrera et al. *Nature Genetics*. 2017. Vol. 49, № 10. P. 1558.

199. Qasim A. N., Metkus T. S., Tadesse M. Resistin gene variation is associated with systemic inflammation but not plasma adipokine levels, metabolic syndrome or coronary atherosclerosis in nondiabetic Caucasians. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2009. Vol. 70, № 5. P. 698–705.

200. Marsland A. L., McCaffery J. M., Muldoon M. F. Systemic inflammation and the metabolic syndrome among middle-aged community volunteers. *Metabolism*. 2010. Vol. 59, № 12. P. 1801–1808.

201. Kon S. S., Jolley C. J., Shrikrishna D. ACE and response to pulmonary rehabilitation in COPD: two observational studies. *BMJ Open Respir. Res*. 2017. Vol. 4, № 1. P. e000165.

202. Simsek S., Tekes S., Oral D. The insertion/deletion polymorphism in the ACE gene and chronic obstructive pulmonary disease. *Genet. Mol. Res*. 2013. Vol. 12, № 2. P. 1392–1398.

203. Pabst S., Theis B., Gillissen A. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Med. Res*. 2009. Vol. 14 (Suppl. 4). P. 177–181.

204. Teramoto S., Yamamoto H., Yamaguchi Y. Obstructive sleep apnea causes systemic inflammation and metabolic syndrome. *Chest*. 2005. Vol. 127, № 3. P. 1074–1075.

205. ACE gene polymorphism is associated with COPD and COPD with pulmonary hypertension: a meta-analysis / Y. Ma, X. Tong, Y. Liu et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018. Vol. 13. P. 2435–2446.

206. Angiotensin-converting-enzyme gene polymorphisms, smoking and chronic obstructive pulmonary disease / X. Busquets, N. G. Macfarlane, D. Heinesuñer et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2007. Vol. 2, № 3. P. 329.

207. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / G. Xu, G. Fan, Y. Sun et al. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2018. Vol. 19, № 2. URL: <https://doi.org/10.1177/1470320318770546>.

208. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and exercise performance in patients with COPD / X. Zhang, C. Wang, H. Dai et al. *Respirology*. 2008. Vol. 13, № 5. P. e 683–638.

209. Angiotensinogen gene M235T and angiotensin II-type 1 receptor gene A/C1166 polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease / C. Ayada, Ü. Toru, O. Genç et al. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2015. Vol. 8, № 3. P. 4521–4526.

210. Максів Х. Я., Марущак М. І. Роль оксидативного стресу в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень. *Медична та клінічна хімія*. 2019. № 1. С. 120–125.

211. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2016. URL: www.goldcopd.org.

212. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39, № 33. P. 3021–3104.

213. Friedland J., Silvorstein E. A sensitive fluorimetric assay for serum angiotensin-converting enzyme. *Amer. J. Clin. Pathol*. 1976. Vol. 66, № 2. P. 416–428.

214. Detection of reactive oxygen species by flow cytometry after spinal cord injury / J. Luo, N. Li, J. Paul Robinson, R. Shi. *Journal of Neuroscience Methods*. 2002. Vol. 120, № 1. P. 105–112.

215. Sperm viability, apoptosis, and intracellular reactive oxygen species levels in human spermatozoa before and after induction of oxidative stress / R. Z. Mahfouz, S. S. du Plessis, N. Aziz et al. *Fertility and Sterility*. 2010. Vol. 93, № 3. P. 814–821.

216. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М. : Наука, 1972. 252 с.
217. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. В. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы медицинской химии*. 1990. № 32. С. 88–91.
218. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, А. И. Иванова, И. Г. Майорова и др. *Лаб. дело*. 1988. № 1. С. 16–19.
219. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб. : Фолиант, 2000. 104 с.
220. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1968. Vol. 21 (Suppl. 97). P. 77–89.
221. Лаповець Л., Луцик Б. Лабораторна імунологія. К. : Арал, 2004. 173 с.
222. Изучение про- и антиоксидантного статуса эритроцитов при прогрессировании экспериментального рака яичников / А. Ю. Тузеева, Д. Р. Долгова, Т. В. Абакумова и др. *Фундаментальные исследования*. 2014. № 12. С. 145–149.
223. Моин В. М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах. *Лаб. дело*. 1986. № 12. С. 724–727.
224. Mannervik B. Glutathion peroxidase. *Meth. Enzym.* 1991. Vol. 77. P. 490–495.
225. Habig W. H., Pabst M. J., Jacoby W. B. Glutathion-S-transferase. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J. Biol. Chem.* 1974. Vol. 249, № 22. P. 7130–7139.

226. Дзяк Г. В., Колесник Т. В. Генотипические "ансамбли" полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы у больных с гипертонической болезнью. *Укр. кардіол. журн.* 2008. № 2. С. 37–43.

227. Наказ МОЗ України та АМН України №641/84 від 31.12.2003 «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні» / МОЗ. К. : МОЗ, 2004. 2 с. (Нормативний документ МОЗ України).

228. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study / K. Sugimoto, T. Katsuya, T. Ohkubo et al. *Hypertens. Res.* 2004. Vol. 27, № 8. P. 551–556.

229. dbSNP Entrez Gene. Sequence analysis / [National Center for Biotechnology Information]. U.S. : National Library of Medicine, 2014. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=gene>.

230. Méthot J., Bettina A. Hamelin /ACE-DD genotype is associated with the occurrence of acute coronary syndrome in postmenopausal women. *Int. J. Cardiol.* 2005. Vol. 105, № 3. P. 308–314.

231. The G894T polymorphism on endothelial nitric oxide synthase gene is associated with premature coronary artery disease in a Turkish population / S. F. Cam, C. Sekuri, I. Tengiz et al. *Thromb. Res.* 2005. Vol. 116, № 4. P. 287–292.

232. Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби / Х. Я. Максим, І. В. Пірус, Р. Р. Осінчук, Г. Г. Габор, І. Я. Криницька, М. І. Марущак. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.* 2017. № 4 (74). С. 23–28.

233. Максим К. Я., Пірус І. В., Богута Ю. Г. Заболеваемость на хронические обструктивные заболевания легких в возрастном аспекте (на примере Тернопольской области). *Проблемы биологии и медицины.* 2017. № 2.1 (95). С. 168.

234. Максим К. Я., Богута Ю. Г., Шинкарук Ю. И. Определение эмоционального состояния у пациентов с хроническими обструктивными

заболеваниями легких. *Роль молодёжи в развитии медицинской науки* : сб. материалов XII науч.-практ. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, 28 апреля 2017 г. Душанбе, 2017. С. 55–56.

235. Кардіоваскулярний ризик у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Х. Я. Максів, М. І. Марущак, Г. Г. Габор, Г. О. Мірошнік. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали X наук.-практ. конф., 5–6 жовтня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 29–30.

236. Видиборець С. В., Кучер О. В., Сергієнко О. В. Клінічне значення змін показника швидкості зсідання еритроцитів (лекція). *Здоров'я суспільства*. 2013. № 2. С. 85–92.

237. Ременник О. І. Клінічне значення вивчення вмісту глюкози в еритроцитах хворих на хронічне «легеневе» серце. *Семейная медицина*. 2013. № 6 (50). С. 24–26.

238. The effects of cachexia and related components on pulmonary functions in patients with COPD / A. G. Dilektaşlı, G. Ulubay, N. Bayraktar et al. *Tuberk Toraks*. 2009. Vol. 157, № 3. P. 298–305.

239. Lipid peroxidation as determined by plasma isoprostanes is related to disease severity in mild asthma / L. G. Wood, D. A. Fitzgerald, P. C. Gibson et al. 2000. Vol. 35, № 9. P. 967–974.

240. Івчук В. В., Ковальчук Т. А. Оксидантно-антиоксидантна система при хронічному обструктивному захворюванні легень професійної етіології. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 2. С. 61–67.

241. The thiol-disulfide homeostasis and its role in the pathogenesis of the experimental alimentary obesity / M. Marushchak, I. Krynyska, L. Mazur et al. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2016. Vol. 15, № 3. P. 419–423

242. Forman H. J., Zhang H., Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol. Aspects Med.* 2009. Vol. 30, № 1–2. P. 1–12.

243. Maksiv K., Marushchak M., Krynytska I. The specific features of free radical oxidation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2019. Vol. 47, № 279. P. 95–98.

244. Glutathione antioxidant system of lymphocytes in the blood of patients in a setting of concomitant chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension / K. Maksiv, M. Marushchak, I. Krynytska, I. Stechyshyn. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2019. Vol. 47, № 281. P. 177–182.

245. Максів Х. Я., Марущак М. І. Коморбідність хронічного обструктивного захворювання легень з артеріальною гіпертензією: стан системи антиоксидантного захисту. *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 2019. № 1. С. 35–40.

246. Максів Х. Я., Марущак М. І. Гематологічні та біохімічні показники у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та артеріальну гіпертензію. *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 2019. № 2.

247. Максів Х. Я., Марущак М. І., Копаниця О. М. Кореляційні зв'язки між показниками 8-ізопростану та електролітів крові у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень й артеріальною гіпертензією. *Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої, 15–16 жовтня 2019 р. Харків, 2019. С. 128.

248. Максів Х. Я., Габор Г. Г., Марущак М. І. Особливості ліпідного профілю у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень й артеріальну гіпертензію. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XI наук.-практ. конф., 4–5 жовтня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 23.

249. Impact of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on the development of insulin resistance syndrome / G. E. Roitberg, Zh. V. Dorosh, E. V. Aksenov, T. I. Ushakova. *Клинист.* 2013. № 2. С. 14–17.

250. Maksiv K. ACE gene I/D polymorphism and arterial hypertension in patients with COPD / K. Maksiv, M. Marushchak, I. Krynytska. *Pneumologia.* 2019. Vol. 68, № 3. P. 114–119.

251. Maksiv K. Association between arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: role of AGT gene polymorphism / K. Maksiv, M. Marushchak, I. Krynytska, K. Kozak. *Pneumologia.* 2019. Vol. 68. P. 1–9.

252. Maksiv K., Marushchak M. The Severity of Oxidative Stress in Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Hypertension: Does it Depend On ACE and AGT Gene Polymorphisms? *Journal of Medicine and Life.* 2019. Vol. 12, № 4. P. 426–434.

253. Максів Х. Я., Марущак М. І. Дослідження активності АПФ залежно від носійства генотипів за геном АПФ у виборі тактики легеневої реабілітації у хворих з коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії. *Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги* : матеріали III Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 17–18 жовтня 2019 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. С. 53.

254. Максів Х. Я., Марущак М. І., Пірус І. В. Розподіл генотипів за M235T поліморфізмом гена ангіотензиногена у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф., присвяченої 165-річчю від дня народження І. Я. Горбачевського, 13 червня 2019 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. С. 18.

255. Максів Х. Я., Дзига С., Мусієнко В. Розподіл частот генотипів гена ангіотензинперетворюючого ензиму серед пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень і гіпертонічною хворобою. *Матеріали*

XXIII міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, 15–17 квітня 2019 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. С. 51.

256. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. *Lancet Respir Med.* 2017. Vol. 5, № 9. P. 691–706.

257. Multilevel regression and poststratification for small-area estimation of population health outcomes: a case study of chronic obstructive pulmonary disease prevalence using the behavioral risk factor surveillance system / X. Zhang, J. B. Holt, H. Lu et al. *Am. J. Epidemiol.* 2014. Vol. 179, № 8. P. 1025–1033.

258. Benseñor I. M., Fernandes T. G., Lotufo P. A. Chronic obstructive pulmonary disease in Brazil: mortality and hospitalization trends and rates, 1996–2008. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2011. Vol. 15, № 3. P. 399–404.

259. Lopes A. J., de Melo P. L. Brazilian studies on pulmonary function in COPD patients: what are the gaps? *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2016. Vol. 11. P. 1553–1567.

260. Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases / J. Bousquet, J. Kiley, E. D. Bateman et al. *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 36, № 5. P. 995–1001.

261. The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease / S. Ehteshami-Afshar, J. M. FitzGerald, M. M. Doyle-Waters, M. Sadatsafavi. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2016. Vol. 20, № 1. P. 11–23.

262. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000 / D. M. Mannino, D. M. Homa, L. J. Akinbami et al. *Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance Summaries.* 2002. Vol. 51, № 6. P. 1–18.

263. Скорочення поширеності куріння в Україні призвело до скорочення числа викликаних тютюном хвороб та смертей. Прес-служба

МОЗ України. 2012. URL:
http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20120403_1.html

264. Treatment of Hypertension in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) / Csaba Farsang, Istvan Kiss, Andrzej Tykarski, Krzysztof Narkiewicz. *Journal fur Hypertonie*. 2013. Vol. 17, № 4. P. 163–165.

265. Bonfield T. L., Caplan A. I. Adult mesenchymal stem cells: an innovative therapeutic for lung diseases. *Discov Med*. 2010. Vol. 9, № 47. P. 337–345.

266. Lungs, bone marrow, and adipose tissue. A network approach to the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease / A. Agustí, J. A. Barberà, E. F. M. Wouters et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013. Vol. 188, № 12. P. 1396–1406.

267. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease / B. R. Celli, C. G. Cote, J. M. Marin et al. *N. Engl. J. Med*. 2004. Vol. 350, № 10. P. 1005–1012.

268. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease / A. M. Schols, J. Slangen, L. Volovics, E. F. Wouters. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998. Vol. 157, № 6 (Pt 1). P. 1791–1797.

269. Kern E. Metabolic syndrome and systemic inflammation in COPD. *COPD*. 2011. Vol. 8, № 6. P. 395–396.

270. Tiengo A., Fadini G. P., Avogaro A. The metabolic syndrome, diabetes and lung dysfunction. *Diabetes Metab. J*. 2008. Vol. 34, № 5. P. 447–454.

271. Comorbidity distribution, clinical expression and survival in COPD patients with different body mass index / M. J. Divo, C. Cabrera, C. Casanova et al. *J. COPD F*. 2014. Vol. 1, № 2. P. 229–238.

272. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / C. Cao, R. Wang, J. M. Wang et al. *PloS One*. 2012. Vol. 7, № 8. P. e43892.

273. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose–response meta-analysis / Y. Guo, T. Zhang, Z. Wang et al. *Medicine*. 2016. Vol. 95, № 28. P. e4225.

274. Turkina S. V., Statsenko M. E., Shalaeva S.S. Lipid peroxidation and activity of antioxidant protection enzymes in patients with diabetic autonomous cardial neuropathy and chronic cardiac insufficiency. *Kardiologia v Belarusi*. 2011. № 5. P. 171–173.

275. Состояние окислительного стресса при гипертонической болезни, осложненной транзиторными ишемическими атаками / А. И. Мартынов, В. Л. Юн, Г. Н. Гороховская и др. *Медицинский совет*. 2016. № 13. С. 13–15.

276. Роль окислительного стресса в прогрессировании атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Н. Ю. Григорьева, А. Н. Кузнецов, Е. Г. Шарабрин и др. *Современные технологии в медицине*. 2011. № 2. С. 69–72.

277. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease / M. D. Eisner, N. Anthonisen, D. Coultas et. al. *Am. Respir. J. Crit. Care Med*. 2010. Vol. 182, № 5. P. 693–718.

278. Настрога Т. В. Особливості терапії хворих похилого віку з коморбідною патологією – на артеріальну гіпертензію із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень. *Проблеми екології і медицини*. 2017. Т. 21, № 1–2. С. 14–17.

279. Garcia-Rio F., Viravittles M., Soria B. J. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir. Res*. 2010. Vol. 1, № 11. P. 63.

280. Rabbat A. Acute exacrbbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev. Prat*. 2011. V. 6, № 61. P.799–808.

281. Song D., Fang G., Greenberg H., Liu S. F. Chronic intermittent hypoxia exposure-induced atherosclerosis: a brief review. *Immunol. Res.* 2015. Vol. 63, № 1–3. P. 121–130.

282. Assessments of endothelial function and arterial stiffness are reproducible in patients with COPD / P. RodriguezMiguel, N. Seigler, L. Bass et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015. Vol. 10. P. 1977–1986.

283. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management / G. Campo, R. Pavašini, M. Malagú et al. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015. Vol. 29, № 2. P. 147–157.

284. Reactive Oxygen Species in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Boukhenouna, M. A. Wilson, K. Bahmed et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2018. Vol. 2018. Article ID 5730395.

285. Blood MCP-1 levels are increased in chronic obstructive pulmonary disease patients with prevalent emphysema / A. Di Stefano, T. Coccini, E. Roda et al. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2018. Vol. 13. P. 1691–1700.

286. Comparison of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease and asthma / K. Agarwal, L. Sharma, B. Menon et al. *Indian J. Allergy, Asthma and Immunol.* 2013. Vol. 27, № 2. P. 115.

287. A study to assess nutritional profile in chronic obstructive pulmonary disease patients / A. Toppo, D. Sudheer, G. S. Rajawat et al. *Int. J. Adv. Med.* 2017. Vol. 4, № 2. P. 450–456.

288. Domej W., Oettl K., Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD-implications and relevance for treatment. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2014. Vol. 9. P. 1207–1224.

289. Nadeem A., Raj H. G., Chhabra S. K. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease. *Inflammation.* 2005. Vol. 29, № 1. P. 23–32.

290. Smoking and COPD increase sputum levels of extracellular superoxide dismutase / E. A. Regan, W. Mazur, E. Meoni et al. *Free Radic. Biol Med.* 2011. Vol. 51, № 3. P. 726–732.

291. Лемко О. І. Деякі аспекти етіології, патогенезу та перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (частина II). *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*. 2013. Вип. 1 (46). С. 197–207.

292. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков и др. М. : Фирма «Слово», 2006. 556 с.

293. Reactive oxygen species: from health to disease / K. Brieger, S. Schiavone, F. J. Miller et al. *Swiss. Med. Wkly.* 2012. Vol. 142. P. w13659.

294. Limon-Pacheco J., Gonsebatt M. E. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutation Research.* 2009. Vol. 674, № 1–2. P. 137–147.

295. Ahmad A., Shameem M., Husain Q. Relation of oxidant-antioxidant imbalance with disease progression in patients with asthma. *Ann. Thorac. Med.* 2012. Vol. 7, № 4. P. 226–232.

296. Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases / S. K. Singh, S. Verma, M. K. Kumar et al. *Dixit Scandinavian Journal of Immunology.* 2017. Vol. 85, № 2. P. 130–137.

297. Ковальова О. М., Герасимчук Н. М., Сафаргаліна-Корнілова Н. А. Рівень 8-ізопростану та активність супероксиддисмутази і каталази у хворих на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла й ожирінням на фоні комбінованої антигіпертензивної терапії. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2013. № 2 (59). С. 86–92.

298. Biomarkers of antioxidant status and lipid peroxidation in elderly patients with hypertension / H. Pawluk, R. Pawluk, J. Robaczewska et al. *Redox Report.* 2017. Vol. 22, № 6. P. 542–546.

299. Prousky J. The treatment of pulmonary diseases and respiratory related conditions with inhaled (Nebulized or Aerosolized) Glutathione. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2008. Vol. 5, № 1. P. 27–35.

300. Boots A., Haenen G., Bast A. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 22. P. 14–27.

301. Шаповалов С. О. Активність глутатіонзалежних ферментів в ранньому постнатальному онтогенезі поросят за умов уведення комплексних органічних сполук есенційних мікроелементів. *Біологія тварин.* 2010. Т. 12, № 1. С. 139–144.

302. Glutathione “Redox Homeostasis” and Its Relation to Cardiovascular Disease / V. P. Bajic, C. Van Neste, M. Obradovic et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2019. Vol. 2019, Article ID 5028181, 14 p. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/5028181>.

303. Glutathione-Related Antioxidant Defense System in Elderly Patients Treated for Hypertension / J. Rybka, D. Kupczyk, K. Kedziora-Kornatowska et al. *Cardiovasc. Toxicol.* 2011. Vol. 11, № 1. P. 1–9.

304. Eun Kyung Kim. Pathophysiology of COPD. *Heterogeneity and Personalized Treatment* ; S. D. Lee (eds). Berlin : Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2017. P. 57–63.

305. Cavalcante A. G. M., Bruin P. F. C. The role of oxidative stress in COPD: current concepts and perspectives. *J. Bras. Pneumol.* 2009. Vol. 35, № 12. P. 1227–1237.

306. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): neutrophils, macrophages and lymphocytes in patients with anterior tuberculosis compared to tobacco related COPD / E. Guiedem, G. M. Ikomey, C. Nkenfou et al. *BMC research notes.* 2018. Vol. 11, № 1. P. 192.

307. Antioxidant enzyme activities and the production of MDA and 8-oxo-dG in chronic lymphocytic leukemia / A. M. Oltra, F. Carbonell, C. Tormos et al. *Free Radical Biology and Medicine.* 2001. Vol. 30, № 11. P. 1286–1292

308. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD / E. M. Drost, K. M. Skwarski, J. Sauleda et al. *Thorax*. 2005. Vol. 60, № 4. P. 293–300.
309. Glutathione and nitrite levels in induced sputum at COPD patients and healthy smokers / T. Turgut, N. Ilhan, F. Deveci et al. *Journal of thoracic disease*. 2014. Vol. 6, № 6. P. 765–771.
310. Determination of low-molecular-mass antioxidant concentrations in human respiratory tract lining fluids / D. V. Van, C. A. O'Neill, C. E. Cross et al. *Am. J. Physiol.* 1999. Vol. 276, № 2. P. L289–L296.
311. MacNee W. Treatment of stable COPD: antioxidants *European Respiratory Review*. 2005. Vol. 14, № 94. P. 12–22.
312. Glutathione cycle in stable chronic obstructive pulmonary disease / V. R. Biljak, L. Rumora, I. Cepelak et al. *Cell Biochem. Funct.* 2010. Vol. 28, № 6. P. 448–453.
313. Hyperhomocysteinemia and changed plasma thiol redox status in chronic obstructive pulmonary disease / A. Andersson, J. Ankerst, A. Lindgren et al. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001. Vol. 39, № 3. P. 229–2331.
314. Gipp J. J., Wartman M. B., Mulcahy R. T. Promoter analysis of the human glutathione reductase gene. *Society of Toxicology 40th Annual Meeting*. 2001. Vol. 60. P. 210.
315. Effects of Glutathione S-Transferase Gene Polymorphisms and Antioxidant Capacity per Unit Albumin on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / T. Cao, N. Xu, Z. Wang, H. Liu. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017. Vol. 2017. Article ID 6232397. 8 p.
316. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and catalase inactivation by peroxides and oxygen derived free radicals / E. Pigeolet, P. Corbisier, A. Houbion et al. *Mech. Ageing Dev.* 1990. Vol. 51, № 3. P. 283–297.

317. Дослідження системи глутатіону за умов гальмування пухлинного росту / О. Біленко, М. Руденко, І. Леус та ін. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2013. Вип. 62. С. 68–74
318. Serum selenium levels in patients with respiratory diseases: a prospective observational study / Y. H. Lee, S. J. Lee, M. K. Lee et al. *J. Thorac. Dis.* 2016. Vol. 8, № 8. P. 2068–2078.
319. Systemic markers of the redox balance in chronic obstructive pulmonary disease / M. C. Santos, A. L. Oliveira, A. M. Viegas-Crespo et al. *Biomarkers*. 2004. Vol. 9, № 6. P. 461–469.
320. Zhadan V. M., Korzhov V. I. State of blood glutathione-dependent enzyme system in experimental pulmonary edema. *Tuberculosis, Respiratory Diseases, VIH-infection*. 2013. Vol. 3, № 14. P. 61–66.
321. Role of glutathione metabolism and glutathione-related antioxidant defense systems in hypertension / J. Robaczewska, K. Kedziora-Kornatowska, M. Kozakiewicz et al. *J. Physiol. Pharmacol.* 2016. Vol. 67, № 3. P. 331–337.
322. Association of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with blood pressure: A Bayesian modeling of continuous data / L. Rafee, M. Abedini, S. H. Javanmard et al. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2014. Vol. 19, № 3. P. 200–204.
323. Decreased erythrocyte activity of methemoglobin and glutathione reductases may explain age-related high blood pressure / A. P. Da Silva, C. Marinho, M. C. Goncalves et al. *Rev. Port. Cardiol.* 2010. Vol. 29, № 3. P. 403–412.
324. Tsiligianni I. G., van der Molen T. A systematic review of the role of vitamin insufficiencies and supplementation in COPD. *Respir. Res.* 2010. Vol. 11. P. 171.
325. van Gestel A. J., Steier J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Journal of thoracic disease*. 2010. Vol. 2, № 4. P. 215–222.

326. Mancia G., Grassi G. The Autonomic Nervous System and Hypertension. *Circ. Res.* 2014. Vol. 114, № 11. P. 1804–1814.
327. Neuroadrenergic profile in patients with resistant hypertension / G. Seravalle, M. Volpe, F. Ganz et al. *J. Hypertens.* 2011. Vol. 29. P. e141.
328. Shanmuganathan R., Kumaresan R., Giri P. Prevalence of angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism in South Indian population with hypertension and chronic kidney disease. *Journal of Postgraduate Medicine.* 2015. Vol. 61, № 4. P. 230–234.
329. Yun C. M., Sang X. Y. Role of proteinase-activated receptor-1 gene polymorphisms in susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Genetics and Molecular Research.* 2015. Vol. 14, № 4. P. 13215–13220.
330. Essa E. S., El Wahsh R. A. Association between Plasminogen activator inhibitor-1-675 4G/5G insertion/deletion polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2016. Vol. 13, № 6. P. 756–759.
331. Association between β 2-adrenergic receptor-16Arg/Gly gene polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease risk: systematic review and meta-analysis / W. Wang, P. Li, Y. Chen, J. Yang. *Iranian Journal of Public Health.* 2014. Vol. 43, № 7. P. 877–888.
332. Genetic Polymorphism of Angiotensin-Converting Enzyme and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Risk: An Updated Meta-Analysis / S. W. Kang, S. K. Kim, J.-H. Chung et al. *BioMed. Res. Int.* 2016. Vol. 2016, Article ID 7636123. 7 p.
333. Impact of I/D polymorphism of ACE gene on risk of development and course of chronic obstructive pulmonary disease / R. Mlak, I. Homa-Mlak, T. Powrózek, et al. *Archives of medical science: AMS.* 2016. Vol. 12, № 2. P. 279.
334. ACE I allele and eNOS G allele crosstalk may have a role in chronic obstructive pulmonary disease / A. Ahsan, R. Ram, M. A. Baig et al. *Clin. Biochem.* 2004. Vol. 37, № 11. P. 1037–1040.

335. Common intronic D variant of ACE gene is associated with endothelial dysfunction in COPD / N. A. Kuzubova, A. B. Chukhlovin, E. B. Morozova et al. *Respiratory Medicine*. 2013. Vol. 107, № 8. P. 1217–1221.
336. Association of 3 gene polymorphisms with atopic diseases / L. Hollá, A. Vášků, V. Znojil et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 103, № 4. P. 702–708.
337. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents / S. Simonyte, R. Kuciene, J. Medzioniene et al. *BMC medical genetics*. 2017. Vol. 18, № 1. P. 100.
338. Angiotensinogen gene polymorphisms M235T/T174M: no excess transmission to hypertensive Chinese / T. Niu, J. Yang, B. Wang et al. *Hypertension*. 1999. Vol. 33, № 2. P. 698–702.
339. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension / M. Caulfield, P. Lavender, M. Farrall et al. *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330, № 23. P. 1629–12633.
340. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen / X. Jeunemaitre, F. Soubrier, Y.V. Kotelevtsev et al. *Cell*. 1992. Vol. 71, № 1. P. 169–180.
341. Angiotensinogen Single Nucleotide Polymorphisms, Elevated Blood Pressure, and Risk of Cardiovascular Disease / A. A. Sethi, B. G. Nordestgaard, M. L. Grønholdt et al. *Hypertension*. 2003. Vol. 41, № 6. P. 1202–1211.
342. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy / V. Kolovou, E. Lagou, C. Mihos, et al.. *The open cardiovascular medicine journal*. 2015. Vol. 9. P. 118–126.
343. Association between the Angiotensinogen (AGT) gene (M235T) polymorphism and Essential Hypertension in Egyptian patients / M. M. Shamaa, H. Fouad, M. Haroun et al. *The Egypt. Heart J.* 2013. Vol. 67, № 1. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2013.10.001>.

344. Association between the angiotensin converting enzyme gene polymorphisms and tissue oxygenation during exercise in patients with COPD / H. Kanazawa, T. Otsuka, K. Hirata, J. Yoshikawa. *Chest*. 2002. Vol. 121, № 3. P. 697–701.

345. Angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism in vitiligo: protective and predisposing effects of genotypes in disease susceptibility and progression / S. Tippisetty, M. Ishaq, P. L. Komaravalli, P. Jahan. *Eur. J. Dermatol.* 2011. Vol. 21, № 2. P. 173–177.

346. Androulakis E. Candidate gene polymorphisms and their association with preclinical organ damage in untreated hypertension. *JACC*. 2013. Vol. 61, № 10. P. 1470.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача:

1. Maksiv K., Marushchak M., Krynytska I. ACE gene I/D polymorphism and arterial hypertension in patients with COPD. *Pneumologia*. 2019. Vol. 68, № 3. P. 114–119.
2. Association between arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: role of AGT gene polymorphism / K. Maksiv, M. Marushchak, I. Krynytska, K. Kozak. *Pneumologia*. 2019. Vol. 68, № 4. P. 1–9.
3. Maksiv K., Marushchak M., Krynytska I. The specific features of free radical oxidation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2019. Vol. 47, № 279. P. 95–98.
4. Glutathione antioxidant system of lymphocytes in the blood of patients in a setting of concomitant chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension / K. Maksiv, M. Marushchak, I. Krynytska, I. Stechyshyn. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2019. Vol. 47, № 281. P. 177–182.
5. Maksiv K., Marushchak M. The Severity of Oxidative Stress in Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Hypertension: Does it Depend On ACE and AGT Gene Polymorphisms? *Journal of Medicine and Life*. 2019. Vol. 12, № 4. P. 426–434.
6. Максів Х. Я., Марущак М. І. Роль оксидативного стресу в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 1. С. 120–125.
7. Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби / Х. Я. Максів, І. В. Пірус, Р. Р. Осінчук, Г. Г. Габор, І. Я. Криницька, М. І. Марущак. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2017. № 4 (74). С. 23–28.
8. Максів Х. Я., Марущак М. І. Коморбідність хронічного обструктивного захворювання легень з артеріальною гіпертензією: стан

системи антиоксидантного захисту. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2019. № 1. С. 35–40.

9. Максів Х. Я., Марущак М. І. Гематологічні та біохімічні показники у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та артеріальну гіпертензію. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2019. № 2. С. 24–28.

10. Максим К. Я., Пирус И. В., Богута Ю. Г. Заболеваемость на хронические обструктивные заболевания легких в возрастном аспекте (на примере Тернопольской области). *Проблемы биологии и медицины*. 2017. № 2.1 (95). С. 168.

11. Максим К. Я., Богута Ю. Г., Шинкарук Ю. И. Определение эмоционального состояния у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Роль молодёжи в развитии медицинской науки* : сб. материалов XII науч.-практ. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, 28 апреля 2017 г. Душанбе, 2017. С. 55–56.

12. Кардіоваскулярний ризик у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Х. Я. Максів, М. І. Марущак, Г. Г. Габор, Г. О. Мірошнік. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали X наук.-практ. конф., 5–6 жовтня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 29–30.

13. Максів Х. Я., Габор Г. Г., Марущак М. І. Особливості ліпідного профілю у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень й артеріальну гіпертензію. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XI наук.-практ. конф., 4–5 жовтня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 23.

14. Максів Х. Я., Марущак М. І., Копаниця О. М. Кореляційні зв'язки між показниками 8-ізопростану та електролітів крові у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень й артеріальною гіпертензією. *Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб* : матеріали наук.-

практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої, 15–16 жовтня 2019 р. Харків, 2019. С. 128.

15. Максів Х. Я., Марущак М. І. Дослідження активності АПФ залежно від носійства генотипів за геном АПФ у виборі тактики легеневої реабілітації у хворих з коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії. *Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги* : матеріали ІІІ Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 17–18 жовтня 2019 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. С. 53.

16. Максів Х. Я., Дзига С., Мусієнко В. Розподіл частот генотипів гена ангіотензинперетворюючого ензиму серед пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень і гіпертонічною хворобою. Матеріали ХХІІІ міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, 15–17 квітня 2019 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. С. 51.

17. Максів Х. Я., Марущак М. І., Пірус І. В. Розподіл генотипів за М235Т поліморфізмом гена ангіотензиногена у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф., присвяченої 165-річчю від дня народження І. Я. Горбачевського, 13 червня 2019 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. С. 18.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію:

- 71 науково-практична конференція студентів і молодих учених з міжнародною участю «Актуальные проблемы современной медицины» (м. Самарканд, 18–19 травня 2017 р.) *(публікація)*;
- XII науково-практична конференція молодих учених і студентів ТДМУ ім. Абуалі ібні Сіно з міжнародною участю «Роль молодёжи в развитии медицинской науки» (м. Душанбе, 28 квітня 2017 р.) *(публікація)*;
- X науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 5–6 жовтня 2017 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- XI науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 4–5 жовтня 2018 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб», присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої (м. Харків, 15–16 жовтня 2019 р.) *(публікація)*;
- III Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги» (м. Тернопіль, 17–18 жовтня 2019 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- XXIII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15–17 квітня 2019 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- підсумкова LXII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», присвячена 165-річчю від дня народження І.Я. Горбачевського (м. Тернопіль, 13 червня 2019 р.) *(усна доповідь і публікація)*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член-кор. НАМНУ, проф. М.Р. Гжегоцький

« 14 » 11 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Поліморфізм гену ангіотензинперетворюючого ферменту при коморбідному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень й артеріальної гіпертензії.

2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

3. **Розроблювач:** Максів Христина Ярославівна.

Джерело інформації: 3. Marushchak M, Maksiv K, Krynytska I. ACE gene I/D polymorphism and arterial hypertension in patients with COPD. *Pneumologia*. 2019; 68: 1-6.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.

5. **Форма і терміни впровадження пропозиції:** протягом вересня-листопада 2019 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри патологічної фізіології на лекціях і практичних заняттях.

6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо ролі поліморфізму генів при різних патологічних станах.

7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології

Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
доктор медичних наук, професор



Регеда М.С.

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Української медичної стоматологічної академії
професор Дворник В.М.

« 21 » _____ 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Особливості вільнорадикального окиснення при хронічному обструктивному захворюванні легень, артеріальній гіпертензії та їх коморбідному перебігу.

2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, м. Тернопіль, Майдан Воли, 1, 46001, Україна.

3. **Розроблювач:** Максів Христина Ярославівна.

Джерело інформації: Marushchak M, Maksiv K, Krynytska I. The specific features of free radical oxidation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. *Polski Mercuriusz Lekarski*, 2019, XLVII(279): 95-98.

Максів Х. Я., Марущак М. І. Роль оксидативного стресу в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень. *Медична та клінічна хімія*. 2019. 1: 120-125.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, кафедра патофізіології.

5. **Форма і терміни впровадження пропозиції:** з травня по жовтень 2019 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри патологічної фізіології на лекціях і практичних заняттях.

6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей оксидативного стресу за умови різних патологічних станів.

7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

8. **Затверджено на засіданні кафедри** 8 жовтня 2019 р., протокол №4.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патофізіології
Української медичної стоматологічної академії
МОЗ України, професор

В. О. Костенко

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
Івано-Франківського національного
медичного університету
проф. Г.М. Ерстенюк
_____ 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Особливості вільнорадикального окиснення за умов патології.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.
3. **Розроблювач:** Максим Христина Ярославівна.
Джерела інформації: Marushchak M, Maksiv K, Krynytska I. The specific features of free radical oxidation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. Polski Merkuriusz Lekarski, 2019, XLVII(279): 95-98.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра біологічної та медичної хімії імені академіка Г.О. Бабенка.
5. **Результати застосування пропозиції** з вересня 2019 по листопад 2019 рр. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри біологічної та медичної хімії імені академіка Г.О. Бабенка на лекціях і практичних заняттях.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей вільнорадикального окиснення за умов патології.
7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження:
завідувач кафедри біологічної та
медичної хімії імені академіка Г.О. Бабенка
Івано-Франківський національний
медичний університет, професор

Г.М. Ерстенюк

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського
проф. І.М. Кліщ
_____ 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Особливості вільнорадикального окиснення у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень і гіпертонічною хворобою.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.
3. **Розроблювач:** Максів Христина Ярославівна.
Джерела інформації: Marushchak M, Maksiv K, Krynytska I. The specific features of free radical oxidation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. Polski Mercuriusz Lekarski, 2019, XLVII(279): 95-98.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра патологічної фізіології.
5. **Результати застосування** пропозиції з вересня 2019 по листопад 2019 рр. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри патологічної фізіології на лекціях і практичних заняттях.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей вільнорадикального окиснення за умов поєднаної патології.
7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження:
завідувачка кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського, професорка

 О.В. Денефіль

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського
проф. І.М. Кліщ
_____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Лабораторні критерії коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії.

2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

3. **Розроблювач:** Максів Христина Ярославівна.

Джерела інформації: 1. Maksiv K., Marushchak M., Krynytska I. ACE gene I/D polymorphism and arterial hypertension in patients with COPD. *Pneumologia*. 2019. Vol. 68, № 3. P. 114–119.

2. Maksiv K., Marushchak M., Krynytska I. The specific features of free radical oxidation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2019. Vol. 47, № 279. P. 95–98.

3. Glutathione antioxidant system of lymphocytes in the blood of patients in a setting of concomitant chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension / K. Maksiv, M. Marushchak, I. Krynytska, I. Stechyshyn. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2019. Vol. 47, № 281. P. 177–182.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики.

5. **Результати застосування пропозиції з вересня 2019 по листопад 2019 рр.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри функціональної і лабораторної діагностики на практичних заняттях.

6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо сучасних лабораторних критеріїв артеріальної гіпертензії у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень та їх інтерпретації.

7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження:
завідувач кафедри функціональної та
лабораторної діагностики Тернопільського
національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського, професор



М.І. Марущак

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського



проф. І.М. Кліщ
«29» 11 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Розподіл частот генотипів гена ангіотензинперетворюючого ензиму серед пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень і гіпертонічною хворобою.

2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

3. **Розроблювач:** Максів Христина Ярославівна.

Джерела інформації: 1. Maksiv K., Marushchak M., Krynytska I. ACE gene I/D polymorphism and arterial hypertension in patients with COPD. *Pneumologia*. 2019. Vol. 68, № 3. P. 114–119.

2. Максів Х. Я., Дзига С., Мусієнко В. Розподіл частот генотипів гена ангіотензинперетворюючого ензиму серед пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень і гіпертонічною хворобою. *Матеріали XXIII міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 15–17 квітня 2019 р. Тернопіль: Укрмедкнига, 2019. С. 51.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 3.

5. **Результати застосування** пропозиції з вересня 2019 по листопад 2019 рр. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини № 3 на лекціях і практичних заняттях.

6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо генетичної схильності до артеріальної гіпертензії у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень.

7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження:
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3
Тернопільського національного медичного
Університету імені І.Я. Горбачевського,
Доктор медичних наук, професор

Л.П. Мартинюк