

Клінічна ефективність екзогенного L-аргініну у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень

О. В. Крайдашенко^{E,F}, О. С. Тягла^{*A,B,C,D}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і гіпертонічна хвороба (ГХ) – одна з поширених, провідних проблем практичної охорони здоров'я.

Мета роботи – оцінювання клінічної ефективності засобу метаболічної корекції (Тівортин) у комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за наявності гіпертонічної хвороби.

Матеріали та методи. Обстежили 23 осіб, які хворі (основна група) на ГХ II стадії з рівнем артеріальної гіпертензії I–III ступеня та із ХОЗЛ II стадії без клінічно значущої супутньої патології, середній вік $51,72 \pm 1,22$ року, із різним кардіо-аскулярним ризиком, без адекватної систематичної антигіпертензивної терапії; 82,6 % – активні курці, індекс пачко-років – $17,23 \pm 2,69$, шкідливий професійний фактор (виробничий) відзначили 23,53 % осіб. Усі хворі основної групи приймали L-аргінін аспартат у вигляді 4,2 % розчину внутрішньовенно по 100 мл 1 раз на добу (курс 10–12 днів) із переходом надалі на розчин для перорального застосування по 10 мл 5 разів на добу (курс – 3 міс. \pm 3 доби). Обстежили також (початково та через 3 місяці) групу порівняння ($n = 15$, вік – $49,15 \pm 1,40$ року), що зіставна за клініко-демографічними показниками з основною групою. Особи з групи порівняння отримували аналогічну традиційну терапію ГХ і ХОЗЛ без застосування метаболіто-тропного препарату – екзогенного L-аргініну Тівортин. Діагностику ХОЗЛ і ГХ здійснили на підставі загальноприйнятих критеріїв. Параметри якості життя оцінювали згідно з «Коротким опитувальником оцінки статусу здоров'я» SF-36. Метаболізм глутатіону та стан тиол-дисульфідного балансу вивчали за вмістом окисленого та відновленого глутатіону, активності ферментів – глутатіон-S-трансферази, глутатіонредуктази та глутатіон пероксидази в сироватці крові. Вміст ST2, CASPASE-7 і CASPASE-9 у крові визначали, використовуючи відповідні тест-системи ІФА.

Результати. Призначення L-аргініну сприяло пригніченню оксидативного стресу та відновленню тиол-дисульфідного балансу і, як результат названих процесів, гальмувало апоптотичні процеси в організмі пацієнтів із коморбідністю. Рівень експресії білка ST2 після лікування пацієнтів із ГХ і ХОЗЛ Тівортином зменшився вдвічі, а компенсаторна можливість організму хворого, котра полягає у включенні кардіозахисного сигнального каскаду запобігання фіброзу та ремоделюванню серця, оптимальним шляхом буде реалізована саме після експериментального лікування. Крім регресу клінічних симптомів, нормалізації артеріального тиску та поліпшення бронхіальної прохідності на тлі зниження рівня активності апоптотичних маркерів спостерігали відновлення якості життя, фізичного та психосоціального статусу.

Висновки. Додаткове призначення L-аргініну на тлі традиційної терапії ХОЗЛ і ГХ сприяє суттєвішому та вірогідному пригніченню оксидативного стресу та відновленню тиол-дисульфідного балансу, а отже гальмує інтенсифікацію процесів апоптозу в пацієнтів із коморбідністю, яку аналізували. Крім регресу клінічних симптомів, нормалізації артеріального тиску і поліпшення бронхіальної прохідності на тлі зниження рівня активності апоптотичних маркерів, встановили вірогідне відновлення якості життя, фізичного і психосоціального статусу.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, тиоли, каспаза-7, L-аргінін.

Патологія. – 2019. – Т. 16, № 3(47). – С. 387–394

DOI: 10.14739/2310-1237.2019.3.188904

*E-mail: oksana.tiagla@gmail.com

Клиническая эффективность экзогенного L-аргинина у больных гипертонической болезнью на фоне хронического обструктивного заболевания легких

О. В. Крайдашенко, О. С. Тягла

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и гипертоническая болезнь (ГБ) – одна из распространенных, ведущих и актуальных проблем практического здравоохранения.

Цель работы – оценка клинической эффективности средства метаболической коррекции (Тивортин) в комплексном лечении больных хроническим обструктивным заболеванием легких при наличии гипертонической болезни.

Материалы и методы. Обследовали 23 больных (основная группа) с диагнозом ГБ II стадии с уровнем артериальной гипертензии I–III степени и ХОЗЛ II стадии без клинически значимой сопутствующей патологии, средний возраст – $51,72 \pm 1,22$, с различным кардиоваскулярным риском, без адекватной систематической антигипертензивной терапии; 82,6 % – активные курильщики, индекс пачко-лет – $17,23 \pm 2,69$, на профессиональный фактор (производственный) указали 23,53 % обследованных. Все больные основной группы принимали L-аргинин аспартат в виде 4,2 % раствора внутривенно по 100 мл 1 раз в сутки (курс 10–12 дней) с последующим переходом на раствор для перорального применения по 10 мл 5 раз в сутки (курс 3 мес. \pm 3 суток). Также обследовали (изначально и через 3 мес.) группу сравнения ($n = 15$, возраст – $49,15 \pm 1,40$ года), сопоставимую по клинико-демографическим показателям с основной группой. Обследованные из группы сравнения получали аналогичную традиционную терапию ГБ и ХОЗЛ без применения метаболитотропного препарата – экзогенного L-аргинина Тивортин. Диагностику ХОЗЛ и ГБ проводили на основании общепринятых критериев. Параметры качества жизни оценивали согласно «Краткого опросника оценки

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, хроническое обструктивное заболевание легких, тиоли, каспаза-7, L-аргинин.

Патология. – 2019. – Т. 16, № 3(47). – С. 387–394

статуса здоров'я» SF-36. Метаболізм глутатиона і стан тіол-дисульфідного балансу вивчали за вмістом окисненого і відновленого глутатиона та активності ферментів – глутатион-S-трансферази, глутатионредуктази та глутатион пероксидази в сироватці крові. Вміст ST2, CASPASE-7 та CASPASE-9 в крові визначали за допомогою відповідних тест-систем ІФА.

Результати. Назначення L-аргініну сприяло подавленню окислювального стресу та відновленню тіол-дисульфідного балансу і, як результат вищеуказаних процесів, затримало апоптоз в організмі пацієнтів з коморбідністю. Рівень експресії білка ST2 після лікування пацієнтів з ГБ та ХОЗЛ Тивортином зменшився в два рази, а компенсаторна здатність організму хворого, яка полягає в включенні кардіозащитного сигнального каскаду запобігання фіброзу та ремоделирування серця найбільш оптимальним шляхом буде реалізована після проведення експериментального лікування. Крім регресу клінічних симптомів, нормалізації артеріального тиску та покращення бронхіальної прохідності на фоні зниження рівня активності апоптотических маркерів, спостерігається відновлення якості життя, як фізичного, так і психосоціального статусу.

Висновки. Додаткове призначення L-аргініну на фоні традиційної терапії ХОЗЛ та ГБ сприяє більш значимому та достовірному зменшенню окислювального стресу та відновленню тіол-дисульфідного балансу і, як результат вищеуказаних процесів, затримує інтенсифікацію процесів апоптозу у пацієнтів з коморбідністю. Крім регресу клінічних симптомів, нормалізації артеріального тиску та покращення бронхіальної прохідності на фоні зниження рівня активності апоптотических маркерів, спостерігається достовірне відновлення якості життя, як фізичного, так і психосоціального статусу.

Key words:
hypertension,
chronic obstructive
pulmonary disease,
thiols, caspase-7,
L-arginine.

Pathologia
2019; 16 (3), 387–394

Clinical efficiency of exogenous L-arginine in patients with essential hypertension against the background of chronic obstructive pulmonary disease

O. V. Kraidashenko, O. S. Tiahla

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and essential hypertension (EH) are one of the most common, leading and current problems of practical public health.

The purpose of this study was to evaluate the clinical efficacy of the metabolic correction agent ("Tivortin") in the complex treatment of patients with COPD in the presence of EH.

Materials and methods. We examined 23 patients with the diagnosis of EH stage II and COPD stage II as the main group, mean age 51.72 ± 1.22 ; various cardiovascular risk, without adequate systematic antihypertensive therapy; disease duration – 7.52 ± 1.14 ; 82.6 % – active smokers, pack-years index – 17.23 ± 2.69 . All patients of the main group took L-arginine aspartate in the form of a 4.2 % solution intravenously, 100 ml 1 time per day (course of 10–12 days) with the subsequent transfer to the solution for oral administration of 10 ml 5 times a day (course of 3 months \pm 3 days). The comparison group ($n = 15$, age 49.15 ± 1.40), comparable in clinical and demographic parameters to the main group, was also studied (initially and after 3 months) and received similar traditional therapy for EH and COPD without the use of a metabolite drug – exogenous L-arginine "Tivortin". Diagnosis of COPD and hypertension was carried out on the basis of generally accepted criteria. The quality of life (QOL) parameters were assessed according to the SF-36 "Short Health Assessment Questionnaire". The metabolism of glutathione and the state of the thiol-disulfide balance was studied by the content of oxidized and reduced glutathione and the activity of the enzymes glutathione-S-transferase, glutathione reductase and glutathione peroxidase in the blood serum. The content of ST2, CASPASE-7 and CASPASE-9 in the blood was determined using the appropriate ELISA test systems.

Results. The administration of L-arginine contributed to the suppression of oxidative stress and the restoration of the thiol-disulfide balance and, as a result of the above processes, inhibited the apoptosis in the body of patients with comorbidity. The expression level of ST2 protein after treatment of patients with EH and COPD by "Tivortin" decreased by half, and the compensatory ability of the patient body, which is to enable the cardioprotective signaling cascade to prevent fibrosis and remodeling of the heart in the most optimal way, will be realized after the experimental treatment. In addition to the regression of clinical symptoms, normalization of blood pressure and improvement of bronchial patency against the background of a decrease in the level of activity of apoptotic markers, there is a restoration of the quality of life, both physical and psychosocial status.

Conclusions. The additional use of L-arginine against the background of conventional therapy with COPD and EH promotes more significant and reliable suppression of oxidative stress and restores thiol-disulfide balance and, as a result of the above-mentioned processes, inhibits the intensification of apoptosis in patients with this comorbidity. In addition to regression of clinical symptoms, normalization of blood pressure and improvement of bronchial patency on the background of lowering the activity of apoptotic markers, there is a significant recovery of QOL, both physical and psychosocial status.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та гіпертонічна хвороба (ГХ) становлять одну з поширених, провідних проблем практичної охорони здоров'я [1]. Кількість хворих на ХОЗЛ постійно збільшується, прогресування хвороби під впливом факторів ризику (несприятливий стан довкілля, активне й пасивне куріння, професійні фактори, феномен атопії, респіраторні інфекції) свідчить про недостатню ефективність наявних методів лікування. Збільшен-

ня кількості хворих із цією коморбідною патологією завдає серйозного матеріального та соціального збитку суспільству, потребує пошуку та дослідження нових етіопатогенетичних чинників, особливостей перебігу, враховуючи взаємно обтяжливі патології, та розроблення новітніх підходів у лікуванні на додаток до класичних терапевтичних протоколів [2].

Характер і виразність змін у системі глутатиону при поєднаній патології серцево-судинної та леге-

невої систем у хворих показують захисну реакцію на індукований окислювальний стрес: зростає активність основних антиоксидантних ферментів – глутатіонпероксидази і глутатіонтрансферази; збільшується концентрація відновленого глутатіону у плазмі синхронно з підвищенням активності глутатіонредуктази. Інтенсифікація процесів перекисного окиснення ліпідів призводить до утворення великої кількості окисленого оксиду азоту – пероксинітриту, який є доволі потужним окислювачем і посилює процеси ремоделювання судин та апоптозу клітин [3].

Нині пропонують різні способи прямого пригнічення апоптозу, як-от пригнічення каспаз і блокаду Fas-рецепторів. Але неселективна супресія апоптотичної загибелі може призвести до збереження в організмі генетично дефектних і функціонально неповноцінних клітин [4]. Слід враховувати, що посилення апоптозу вказує на суттєві порушення фізіологічних внутрішньоклітинних процесів, тому доцільнішими видаються дослідження можливості пригнічення не власне загибелі клітин, а механізмів, що створюють умови для індукції цього процесу.

Уточненню деяких патогенетичних механізмів, одних із визначальних для протективного ефекту терапії, можуть служити клінічні зіставлення результатів, що отримані під час обстеження пацієнтів на тлі додаткового призначення Тівортину до традиційної терапії ХОЗЛ та артеріальної гіпертензії (АГ). L-аргінін (α -аміно- β -гуанідиновалеріанова кислота) – умовно незамінна амінокислота, що є активним і різнобічним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Так, L-аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах [5]. Він активує гуанілатциклазу й підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, запобігаючи в такий спосіб утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, що є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких міоцитів судинної стінки. Також L-аргінін пригнічує синтез асиметричного диметил-аргінину – потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу. Препарат має виражені вазодилатуючі, антигіпоксичні та антиоксидантні властивості, нормалізує структуру та метаболізм міокарда при гіпоксії, що дуже важливо в умовах бронхо-обструктивного синдрому. Названі властивості препарату свідчать, що призначення його у клінічній практиці терапії ХОЗЛ у поєднанні з ГХ може бути доволі раціональним і патогенетично обґрунтованим.

У вітчизняній і закордонній фаховій літературі є тільки поодинокі наукові роботи, що підсумовують накопичені знання про характер змін вегетативного статусу, системної гемодинаміки, показників апоптозу при ХОЗЛ на тлі ГХ протягом терапії донатором NO для корекції різних патогенетичних чинників коморбідної патології. Це обґрунтовує перспективність обраного напрямку наукових досліджень [6].

З погляду практики, оцінювання антиапоптотичної ролі відновленого глутатіону за допомогою

екзогенних донаторів L-аргінину становить інтерес для розробки нових підходів щодо таргетної терапії цієї коморбідності, робить їх перспективною інноваційною «мішенню» фармакологічної стратегії при ГХ на тлі ХОЗЛ-індукованої гіпоксії. Отже, порушена проблема не нова, однак її актуальність і доцільність на сучасному клінічному етапі – безсумнівна.

Мета роботи

Оцінювання клінічної ефективності засобу метаболічної корекції (Тівортін) у комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за наявності гіпертонічної хвороби.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 23 хворих (1 група) з діагнозом ГХ II стадії з рівнем артеріальної гіпертензії I–III ступеня та ХОЗЛ II стадії без клінічно значущої супутньої патології, середній вік – $51,72 \pm 1,22$ року, із різним кардіоваскулярним ризиком, без адекватної систематичної антигіпертензивної терапії; 82,6 % – активні курці, індекс пачко-років – $17,23 \pm 2,69$, шкідливий професійний фактор (виробничий) відзначили 23,53 % осіб.

Обстежили також (початково та через 3 міс.) 2 групи – порівняння ($n = 15$, вік – $49,15 \pm 1,40$), зіставну за клініко-демографічними показниками з основною групою.

Діагностику ХОЗЛ здійснювали на підставі загальноприйнятих критеріїв. Хворі, які брали участь у дослідженні, мали переважно ХОЗЛ середнього та важкого ступеня (згідно з GOLD і наказом МОЗ України № 128 від 12.03.07 р.).

Функцію зовнішнього дихання визначали за стандартною методикою на спірографічному апараті «СПІРОКОМ», використовуючи програмне забезпечення відповідно до рекомендацій Американської торакальної та Європейської респіраторної спілноти. Оцінювали обсяг форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ, %), співвідношення обсягу форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень (ОФВ₁ / ФЖЄЛ), хвилинний об'єм дихання, життєву ємність легень, максимальну об'ємна швидкість (МОШ 25 %, 50 %, 75 %). Зворотність бронхіальної обструкції розраховували стандартним методом до і через 10 хвилин після вдиху 200 мкг сальбутамолу (методом пікфлоуметрії).

Параметри якості життя (ЯЖ) як показники комплексної інтегральної характеристики фізичного, психологічного, емоційного та соціального функціонування пацієнта, що засновані на його суб'єктивних відчуттях, встановлювали на підставі опитувальника для вивчення якості життя (згідно з «Коротким опитувальником оцінки статусу здоров'я» (офіційним українськомовним аналогом опитувальника SF-36, Short Form Medical Outcomes Study), який складається з 36 питань, що об'єднані у 8 шкал, сформованих з різної кількості питань.

Базуючись на результатах анкетування пацієнтів за SF-36, розраховували 5 показників, що харак-

теризують фізичний статус респондента (фізична активність – ФА, роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності – РФ, біль – Б, загальне здоров'я – ЗЗ, життєздатність – ЖЗ), а також 5 параметрів, що показують його психосоціальний статус (роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності – РЕ, соціальна активність – СА, психічне здоров'я – ПЗ, загальне здоров'я – ЗЗ, життєздатність – ЖЗ). Два останніх показники визначаються як фізичним, так і психічним статусом людини. SF-36 дає змогу оцінювати ЯЖ за 100-бальною шкалою. Шкали ФА, ЗЗ, ЖЗ, ПЗ, СА оцінюються як «прямі»: чим більші значення, тим краще ЯЖ пацієнта.

Лікування ХОЗЛ включало холінолітики, β_2 -агоністи, кортикостероїди, а також комбіновані дозовані інгаляторні засоби і муколітики. Антибіотики (макроліди, фторхінолони) призначали під час інфекційного загострення за наявності клінічних ознак інтоксикації, гнійного харкотиння, гіпертермії. Як антигіпертензивну терапію призначали гіпотензивні препарати: амлодіпін (10 мг/добу) та/або еналаприл (10 мг/добу). Також усі хворі додатково отримували L-аргінін аспартат (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота, препарат Тівортін® аспартат, «Юрія-Фарм», Україна) – 4,2 % розчин внутрішньовенно по 100 мл 1 раз на добу (курс 10–12 днів) із переходом надалі на розчин для перорального застосування (склад: 5 мл розчину містять L-аргінину аспартату 1 г (L-аргінину – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г)) по 10 мл 5 разів на добу. Один пацієнт відмовився від додаткового візиту спостереження. Тривалість лікування становила 3 міс. \pm 3 доби. Хворі з групи порівняння отримували аналогічну традиційну терапію ГХ і ХОЗЛ, але без застосування метаболітоутворюючого препарату – екзогенного L-аргінину (Тівортін).

Усі пацієнти дали письмову добровільну згоду на участь у дослідженні та отримували традиційну терапію відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Кров для досліджень брали вранці натще між 8:00 і 9:00 з кубітальної вени. Для взяття зразків крові для лабораторного аналізу використовували стерильні системи «Vacutainers Systems» виробництва фірми «Becton Dickinson and Company». Для отримання сироватки крові використовували пробірки з сепарувальним гелем. Забір крові та обробку здійснювали за інструкцією виробника. В окремих випадках біологічний матеріал для досліджень заморожували та зберігали в морозильних камерах за температури в межах від -25 °C (холодильна установка RL28DAT, № 4AAXB00089T) до -50 °C (морозильна камера УТ 327). Безпосередньо перед дослідженням необхідну кількість сироватки одночасно розморожували на водяній бані при температурі $+37$ °C в навчальному медико-лабораторному центрі ЗДМУ згідно з доданою до набору інструкцією (завідувач – проф. А. В. Абрамов).

Вміст ST2, CASPASE-7 і CASPASE-9 у сироватці крові визначали, використовуючи відповідні тест-системи ІФА (виробник – Bender Medsystems, Австрія). Стан тіол-дисульфідної системи вивчали за вмістом окисненого та відновленого глутатіону та активності ферментів – глутатіон-S-трансферази (ГТ), глутатіон-редуктази (ГР) і глутатіонпероксидази (ГПО) в сиро-

ватці крові. Рівень окислених і відновлених форм глутатіону визначали флуориметрично за реакцією з о-фталевим ангідридом. Визначення активності ГР ґрунтувалося на вимірюванні швидкості окислення NADPH, яку реєстрували спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм. Активність ГТ визначали за швидкістю утворення глутатіон-S-кон'югатів між відновленою формою глутатіону і 1-хлор-2,4-динітробензолом (CDNB). Активність ГПО (ммоль/хв/г білка) визначали за методикою [7], ГР (NADPH/ хв/мг білка, нМ) – за методикою Goldberg [8]. Концентрацію білка визначали за методом O. N. Lowry [9]. Для визначення рівня відновлених SH-груп тіолів до 0,1 мл сироватки крові додавали 0,8 мл трис-HCl-буфера і 0,1 мл ДТ-НБК. Інкубували 5 хв при 37 °C. Паралельно ставили холосту пробу, в яку замість біоматеріалу додавали 0,1 дистильованої води. Для визначення сумарного вмісту SH-груп до 0,1 мл сироватки додавали 0,5 мл концентрованої HCl, 0,5 мл трис-HCl-буфера та 10 мг цинкового пилу. Інкубували 20 хв при 37 °C. Фільтрували через промитий гарячою (70–80 °C) водою фільтр. До фільтрату додавали 0,1 мл ДТНБК і доводили трис-HCl-буфером до 3 мл. Паралельно ставили холосту пробу, до якої замість біоматеріалу додавали 0,1 дистильованої води. Реєстрували оптичну густину експериментальних проб проти холостої проби при довжині хвилі $\lambda = 412$ нм.

Статистичне опрацювання матеріалу виконали за допомогою програмного забезпечення Excel (Microsoft, США) та з використанням параметричних і непараметричних методів оцінювання одержаних даних у пакеті Statistica, версія 13 (Copyright 1384-2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved). Дані наведені як середнє і стандартна помилка репрезентативності вибіркового середнього значення (95 % довірчий інтервал – 95 % ДІ). Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критерієм Шапіро–Уїлка (W). Статистичну значущість відмінностей кількісних показників у групах оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для залежних і незалежних груп. Порівняння груп за якісною ознакою, а також протягом дослідження частоти виявлення показників виконували за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості. Вірогідними вважали відмінності при рівні значущості менше ніж 0,05.

Результати

Дані щодо ензиматичної активності глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у хворих на ГХ із ХОЗЛ на тлі лікування, що наведені в таблиці 1, свідчать про підвищення активності ферменту ГТ після лікування Тівортіном у пацієнтів із коморбідністю ГХ і ХОЗЛ на 31,16 % (табл. 1).

Суттєво збільшилася активність і іншого ферменту після лікування пацієнтів експериментальної групи – ГР – на 145,98 %, а фермент ГПО демонстрував елевачію значень після терапії на 133,88 %. Отже, визначили стійке підвищення активності названих ферментів тіол-дисульфідної системи в пацієнтів із ГХ і ХОЗЛ після призначення Тівортіну, що свідчить про вірогідне відновлення активності пулу ферментів

відновної ланки тіол-дисульфідної системи, яке виявляється поліпшенням клінічної ситуації в пацієнтів. Динаміка глутатіонзалежних ензимів під час традиційної терапії виявилася статистично невірною ($p > 0,05$), і $\Delta\%$ через 3 міс. не перевищувала 40 %.

Відновлений глутатіон у пацієнтів із коморбідністю після лікування Тівортіном збільшився на 121,46 % ($p < 0,05$), а кількість окислюваного глутатіону зменшилася на 47,24 % ($p > 0,05$), співвідношення відновлених форм глутатіону до окислених відповідно збільшилося втричі – на 152,23 % ($p < 0,05$), а рівень SH-груп продемонстрував елевацію на 105,04 % – статистично вірогідно ($p < 0,05$) (табл. 2).

Отже, пул відновлених тіолів суттєво збільшився на тлі лікування Тівортіном, формуючи резерв тіол-дисульфідної системи для стійкості до оксидативного стресу та вільних радикалів як ключової ланки патогенезу ГХ і ХОЗЛ, відновлюючи порушений хворобою тіол-дисульфідний баланс у пацієнтів цієї експериментальної групи. Дисбаланс у тіол-дисульфідних сполуках під час рутинного лікування без донатора L-аргініну зберігався, ймовірно, внаслідок відсутності/недостатності потенційних антиоксидантних властивостей терапії (відмінності між групами для співвідношення відновлених та окислених форм і приріст показника SH-груп становили 49,55 % та 27,84 % відповідно, $p < 0,05$).

Інтенсивність процесів апоптозу в пацієнтів до та після експериментального лікування вивчали за рівнем маркерів цього процесу – каспази-7 і каспази-9 (табл. 3).

Після лікування препаратом Тівортіном у пацієнтів із ГХ і ХОЗЛ визначили статистично вірогідне ($p < 0,01$) зниження ключових маркерів апоптозу: каспази-7 (на 80,0 %) та каспази-9 (на 48,53 %) – порівняно з рівнями цих ініціальних протеаз загибелі клітин до терапії. Отже, Тівортін не тільки сприяє пригніченню оксидативного стресу та відновленню тіол-дисульфідного балансу, але, як результат цих процесів, гальмує апоптоз в організмі пацієнтів із коморбідністю. Відмінності до та через 3 міс. традиційного лікування у групі порівняння становили 39,47 % та 40,24 % відповідно.

Перспективним біомаркером при захворюваннях серцево-судинної системи є стимулювальний фактор росту (ST2). Цей білок – член сімейства рецепторів інтерлейкіну-1, який є в трансмембранній формі на кардіоміоцитах і в розчинній формі (sST2) в сироватці крові. Збільшення концентрації sST2 доволі тісно асоційоване з тяжкістю серцево-судинної патології, підвищенням ризику летального результату, а також ризиком раптової смерті пацієнтів незалежно від об'єму фракції викиду. Динаміка експресії білка ST2 при ГХ у коморбідності з ХОЗЛ на тлі лікування наведена в таблиці 4.

У здійсненому дослідженні рівень експресії білка ST2 після лікування пацієнтів із ГХ і ХОЗЛ Тівортіном зменшився вдвічі – на 51,54 %. Отже, компенсаторна можливість організму хворого, котра полягає у включенні кардіозахисного сигнального каскаду запобігання фіброзу та ремоделювання серця, оптимально буде реалізована саме після експериментального лікування. У групі порівняння $\Delta\%$ після 12 тижнів для цього показника дорівнював майже 39 % ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Ензиматична активність глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи в пацієнтів із ГХ у коморбідності з ХОЗЛ на тлі лікування

Показники, одиниці вимірювання	Хворі	
	До лікування	Після лікування
1 група		
Активність глутатіон-S-трансферази, мкмоль/г білка	1,38 ± 0,15 (1,08–1,67)	1,81 ± 0,31 (1,20–2,41)*
Активність глутатіонредуктази, мкмоль/г білка	0,87 ± 0,13 (0,62–1,12)	2,14 ± 0,33 (1,50–2,78)*
Активність глутатіон-пероксидази, мкмоль/г білка	4,25 ± 0,63 (3,02–5,48)	9,94 ± 1,14 (7,70–12,18)*
2 група		
Активність глутатіон-S-трансферази, мкмоль/г білка	1,43 ± 0,15 (1,14–1,71)	1,58 ± 0,16 (1,27–1,89)
Активність глутатіонредуктази, мкмоль/г білка	0,92 ± 0,15 (0,64–1,21)	1,16 ± 0,19 (0,79–1,53)#
Активність глутатіонпероксидази, мкмоль/г білка	4,12 ± 0,39 (3,35–4,89)	5,63 ± 0,62 (4,41–6,84)**

*: $p < 0,05$ порівнюючи з показниками до лікування відповідної групи;

#: $p < 0,05$ порівнюючи з показниками після лікування різних груп.

Таблиця 2. Показники тіол-дисульфідного балансу в обстежених осіб із ГХ у коморбідності з ХОЗЛ на тлі лікування

Показники, одиниці вимірювання	Хворі	
	До лікування	Після лікування
1 група		
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білка	4,66 ± 0,74 (3,21–6,12)	10,32 ± 1,54 (7,31–13,34)*
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білка	1,99 ± 0,51 (0,98–2,99)	1,05 ± 0,10 (0,86–1,24)
Співвідношення від./окис. форм, у.о.	3,81 ± 0,34 (3,15–4,47)	9,61 ± 1,05 (7,56–11,67)*
SH-групи, мкмоль/г білка	36,73 ± 4,21 (28,47–44,99)	75,31 ± 7,25 (61,10–89,52)*
2 група		
Відновлений глутатіон, мкмоль/г білка	4,54 ± 0,48 (3,60–5,48)	6,01 ± 0,59 (4,85–7,17)#
Окислюваний глутатіон, мкмоль/г білка	1,96 ± 0,43 (1,12–2,79)	1,88 ± 0,41 (1,07–2,69)
Співвідношення від./окис. форм, у.о.	3,35 ± 0,49 (2,39–4,32)	5,01 ± 0,88 (3,29–6,73)#
SH-групи, мкмоль/г білка	32,15 ± 3,30 (25,69–38,61)	41,1 ± 4,65 (31,99–50,21)**

*: $p < 0,05$ порівнюючи з показниками до лікування відповідної групи;

#: $p < 0,05$ порівнюючи з показниками після лікування різних груп.

Таблиця 3. Динаміка маркерів апоптозу сироватки крові в обстежених осіб із ГХ у коморбідності з ХОЗЛ на тлі лікування

Показники, одиниці вимірювання	Хворі	
	До лікування	Після лікування
1 група		
Каспаза-7, нг/мл	0,35 ± 0,11 (0,14–0,56)	0,07 ± 0,01 (0,05–0,09)*
Каспаза-9, нг/мл	2,04 ± 0,28 (1,49–2,58)	1,05 ± 0,18 (0,69–1,41)*
2 група		
Каспаза-7, нг/мл	0,38 ± 0,07 (0,24–0,53)	0,23 ± 0,04 (0,14–0,31)#
Каспаза-9, нг/мл	2,46 ± 0,36 (1,74–3,17)	1,47 ± 0,21 (1,07–1,87)*

*: $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування відповідної групи;

#: $p < 0,05$ порівняно з показниками після лікування різних груп.

Таблиця 4. Динаміка концентраційного показника білка ST2 сироватки крові при ГХ у коморбідності з ХОЗЛ на тлі лікування

Показник, одиниці вимірювання	Хворі	
	До лікування	Після лікування
1 група		
ST2, нг/мл	32,73 ± 6,28 (20,43–45,04)	15,86 ± 0,67 (14,56–17,17)*
2 група		
ST2, нг/мл	34,81 ± 1,83 (31,22–38,40)	21,28 ± 1,86 (17,64–24,92)**

*: $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування відповідної групи;

#: $p < 0,05$ порівняно з показниками після лікування різних груп.

Таблиця 5. Показники якості життя за опитувальником SF-36 у хворих на ГХ у коморбідності з ХОЗЛ на тлі лікування, бали

Показники	Хворі		Величина відмінностей
	До лікування	Після лікування	
Загальний стан здоров'я	31,65 ± 2,43 (26,9–36,41)	41,95 ± 2,87 (36,33–47,58)*	32,54 %
Фізична активність	34,43 ± 2,38 (29,77–39,10)	47,36 ± 2,85 (41,78–52,95)*	37,55 %
Роль фізичних проблем	44,57 ± 3,42 (37,85–51,28)	58,86 ± 4,70 (49,66–68,07)*	32,06 %
Соціальна активність	39,39 ± 1,28 (36,88–41,90)	45,50 ± 1,97 (41,63–49,37)	15,51 %
Роль емоційних проблем	47,83 ± 3,99 (40–55,65)	65,45 ± 5,11 (55,43–75,47)*	36,84 %
Інтенсивність болю	46,32 ± 1,28 (43,80–48,83)	42,39 ± 1,28 (39,88–44,90)	9,27 %
Життєздатність	40,30 ± 1,32 (37,72–42,89)	48,36 ± 1,99 (44,46–52,27)*	20,00 %
Психічне здоров'я	45,74 ± 2 (41,83–49,65)	61,01 ± 2,48 (56,15–65,85)*	33,36 %

*: $p < 0,05$ порівняно з підгрупою до лікування.

Показники якості життя пацієнтів за опитувальником SF-36 у хворих на ГХ у коморбідності з ХОЗЛ на тлі лікування наведені в таблиці 5.

Експериментальне лікування Тівортіном пацієнтів групи коморбідності ГХ і ХОЗЛ показало такі зміни ЯЖ пацієнтів: рівень загального здоров'я збільшився на 32,54 %, фізична активність – на 37,55 %, роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності – на 32,06 % (більше впливала на загальну ЯЖ пацієнтів), соціальна активність – на 15,51 %, роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності – на 36,84 % (більше впливала на загальну ЯЖ пацієнтів), больові відчуття пацієнтів зменшилися на 9,27 %, життєздатність хворих збільшилася на 20,00 %, а психічне здоров'я покращилося на 33,36 %. Отже, лікування пацієнтів Тівортіном сприяло поліпшенню ЯЖ пацієнтів за опитувальником SF-36, позитивно впливаючи як на фізичний статус респондента, так і на його психосоціальний статус. Динаміка аналогічних показників якості життя через 3 міс. традиційного лікування у групі порівняння була статистично значуща тільки для ролі емоційних проблем і психічного здоров'я ($p < 0,05$).

Слід відзначити вірогідне зменшення у хворих скарг на кашель ($\chi^2 = 18,96$, $p < 0,01$), частоти задухи ($\chi^2 = 10,41$, $p = 0,001$) і виділення мокротиння ($\chi^2 = 7,25$, $p = 0,007$) порівняно з первинним статусом скарг. Динаміка задишки була статистично не значуща. Важливо підкреслити, що порівняльна характеристика показників функції зовнішнього дихання до і після курсу терапії свідчила про вірогідне збільшення ФЖЕЛ на 9,40 % і ОФВ₂ на 8,64 % ($p < 0,05$). Виявили зниження САТ і ДАТ у середньому на 10,59 % і 19,61 %, а також нормалізацію АТ у 90,91 % хворих.

Обговорення

Перспективним біомаркером при захворюваннях серцево-судинної системи є стимулювальний фактор речу ST2. Цей білок – член сімейства рецепторів інтерлейкіну-1, що наявний у трансмембранній формі на кардіоміоцитах і в розчинній формі (sST2) в сироватці крові. Збільшення концентрації sST2 доволі тісно асоційоване з тяжкістю серцево-судинної патології, підвищенням ризику летального результату, а також ризиком раптової смерті пацієнтів, незалежно від об'єму фракції викиду [10]. Концентрації розчинної ST2 людини в циркуляторному руслі підвищені у хворих, які мають різні порушення, що пов'язані з аномальною від-

повіддю Т-хелперних клітин типу 2 (Th2), включаючи системний червоний вовчак та астму, а також запальні процеси, які переважно не залежать від відповіді Th2, як-от септичний шок і травма. Сигналізація системи інтерлейкіну-33/ST2L – ключовий механізм захисту серця в разі механічного перевантаження. Підвищення розчинної форми ST2 в людини є також маркером поганого прогнозу у хворих на серцеву недостатність і пацієнтів з інфарктом міокарда [11].

Реакція апоптозу в комплексному оцінюванні імунного статусу набуває важливого практичного значення для діагностики, прогнозування та моніторингу захворювання. У зв'язку з цим вивчення механізму участі клітинних факторів, імунної системи загалом, молекул адгезії, учасників реакції апоптозу в розвитку дисфункції ендотелію при легневих захворюваннях у хворих на ГХ є важливим та актуальним завданням. Механізми, що регулюють імунну відповідь при ГХ у поєднанні з ХОЗЛ, вивчені недостатньо, до кінця не з'ясована роль реакції апоптозу в перебігу захворювання. Дослідження процесів, які контролюють проліферативні та апоптотичні механізми при ГХ у поєднанні з ХОЗЛ, можуть бути цінними під час діагностики уражень органів-мішеней, що має важливе прогностичне значення та дасть змогу уточнити деякі ланки патогенезу [12].

Відомо, що гіпоксія – одна з причин порушення метаболізму тіолів та активації вільнорадикальних процесів, які є патогенетичним ланцюгом між ХОЗЛ і ГХ поряд із дисфункцією васкулярного ендотелію та системним запаленням. Етіологічні та патогенетичні механізми ГХ і ХОЗЛ подібні, тому при асоціації цих захворювань можливий взаємний потенційно негативний вплив, що ускладнює перебіг кожного з них і зумовлює важливість пошуку нових аспектів патофізіологічної спряженості порушень кардіоваскулярної системи та бронхолегневих змін [13]. Депривація глутатіонової системи в умовах комбінованого захворювання на ХОЗЛ і ГХ призводить до зниження показників антиоксидантної системи, а також формується мітохондріальна дисфункція. Очевидно, дефіцит відновленого глутатіону в мітохондріях призводить до посилення утворення активних форм кисню та азоту й окиснення цистеїнозалежних ділянок білків, що утворюють мітохондріальну пору. Надлишок активних форм азоту (пероксинітрит, іон нітронію), що утворюються при дефіциті глутатіону в мітохондріях, призводить до окисної модифікації супероксиддисмутази, зниження її активності.

Зниження активності Mn-SOD сприяє вторинній активації вільнорадикальних реакцій і посиленню окисної деструкції Red-Oxi чутливих ділянок мітохондріальної мембрани та формуванню стійкої мітохондріальної дисфункції [14].

Низка досліджень свідчить про високу клінічну ефективність L-аргініну в лікуванні різноманітних судинних патологій. Застосування незамінних амінокислот (Тівортін) у гострому періоді ішемічного інсульту сприяє швидшому регресу вогнищевої неврологічної симптоматики та позитивно впливає на відновлення функціональної активності [15,16].

Викликає зацікавленість вивчення впливу препарату Тівортін при поєднаній патології ХОЗЛ і ГХ, адже не всі гемодинамічні ефекти L-аргініну залежать від синтезу NO. Аргінін – амінокислота, що є активним і різнобічним клітинним регулятором життєво важливих функцій організму. Так, L-аргінін є субстратом для NO-синтази, активує гуанілатциклазу та підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату в ендотелії судин, зменшує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, запобігає утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладких м'язів судинної стінки. Також L-аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – ендогенного стимулятора оксидативного стресу [17]. NO утворюється в ендотелії шляхом перетворення незамінної амінокислоти L-аргініну в L-цитрулін за участі конституційного ферменту ендотеліальної NO-синтази (eNOS). eNOS локалізується в ендотеліальних клітинах і відповідає за синтез базального рівня NO, за швидкі зміни рівня NO у відповідь на фізичні та хімічні стимули (брадиканін). L-аргінін використовується для синтезу білків, сечовини, креатину, вазопресину та агматину.

Висновки

1. Аналіз динаміки основних параметрів якості життя дає змогу встановити вірогідні позитивні зміни у хворих із додатковим призначенням L-аргініну на тлі адекватної комбінованої базисної терапії ХОЗЛ і ГХ.

2. Крім регресу клінічних симптомів, нормалізації артеріального тиску та поліпшення бронхіальної прохідності на тлі зниження рівня активності апоптотичних маркерів спостерігали відновлення ЯЖ, як фізичного, так і психосоціального статусу, на відміну від динаміки аналогічних показників без застосування Тівортину.

3. Призначення L-аргініну сприяє пригніченню оксидативного стресу та відновленню тиол-дисульфідного балансу і, як результат цих процесів, гальмує інтенсифікацію процесів апоптозу в організмі пацієнтів із названою коморбідністю.

4. Рівень експресії білка ST2 після лікування пацієнтів із ГХ і ХОЗЛ Тівортіном зменшився майже вдвічі, а компенсаторна можливість організму хворого, котра полягає у включенні кардіозахисного сигнального каскаду запобігання фіброзу та ремоделюванню серця, оптимально буде реалізована саме після експериментального лікування.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні змін показників варіабельності серцевого ритму на тлі лікування екзогенним L-аргініном.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 19.07.2019

Після доопрацювання / Revised: 01.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 15.11.2019

Відомості про авторів:

Крайдашенко О. В., д-р мед. наук, професор каф. клінічної фармакології, фармації та фармакотерапії з курсом косметології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Тягла О. С., асистент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Крайдашенко О. В., д-р мед. наук, профессор каф. клинической фармакологии, фармации и фармакотерапии с курсом косметологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Тягла О. С., ассистент каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Kraidashenko O. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy and Pharmacotherapy with the Course of Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tiahla O. S., MD, Assistant of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Коморбидность хронической обструктивной болезни лёгких и сердечно-сосудистых заболеваний: место терапии современными β-адреноблокаторами / Ю. Н. Беленков, О. А. Цветкова, Е. В. Привалова и др. *Кардиология*. 2019. Т. 59, № 6. С. 48-55.
- [2] Quality of Life in Different Chronic Diseases and Its Related Factors / F. S. Siboni, Z. Alimoradi, V. Atashi et al. *International Journal of Preventive Medicine*. 2019. Iss. 10. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_429_17
- [3] Горбачева С. В., Беленичев И. Ф. Антиоксидантная модуляция нейроапоптоза в условиях дисбаланса тиол-дисульфидной системы и накопления окисленных промежуточных соединений in vitro. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Вип. 3, т. 1. С. 124-128.
- [4] Ju, J. An Increased Proportion of Apoptosis in CD4(+) T Lymphocytes Isolated from the Peripheral Blood in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2018. Vol. 81, Iss. 2. P. 132-137. <https://doi.org/10.4046/trd.2017.0079>
- [5] Лазур Я. В. Вплив комбінації поліоксидонію та тівортину аспартату на ліпідний спектр крові хворих на ішемічну хворобу серця у сполученні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2012. Вип. 5. С. 310-316.
- [6] Островський М. М. Роль тіотропію броміду в лікуванні ХОЗЛ з точки зору оновлених рекомендацій Gold 2017 року. *Український пульмонологічний журнал*. 2017. № 2. С. 62.
- [7] Доклиническое изучение специфической активности эндотелиопротективных препаратов / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Н. А. Горчакова, Н. В. Бухтиярова : методические рекомендации. Киев, 2014. 60 с.
- [8] Goldberg D. M., Spooner R. J. Glutathione reductase. *Methods in Enzymatic Analysis* / eds. H. U. Bergmeyer, J. Bergmeyer, M. Grassl. Weinheim: Verlag Chemie, 1983. P. 258-265.
- [9] Protein measurement with the folinphenol reagent / O. N. Lowry, N. J. Rosenbrough, A. L. Tarr, R. J. Randall. *The Journal of Biological Chemistry*. 1951. Vol. 193, Iss. 1. P. 265-275.

- [10] Ashino T., Yamamoto M., Numazawa S. Nrf2/Keap1 system regulates vascular smooth muscle cell apoptosis for vascular homeostasis: Role in neointimal formation after vascular injury. *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6 <https://doi.org/10.1038/srep26291>
- [11] miRNA-206 regulates human pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis via targeting in chronic obstructive pulmonary disease / Y. Sun et al. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019. Vol. 120, Iss. 4. P. 6223-6236. <https://doi.org/10.1002/jcb.27910>
- [12] Ergosterol attenuates cigarette smoke extract-induced COPD by modulating inflammation, oxidative stress and apoptosis in vitro and in vivo / X. Sun et al. *Clinical Science*. 2019. Vol. 133, Iss. 13. P. 1523-1536. <https://doi.org/10.1042/CS20190331>
- [13] Thiol-based drugs in pulmonary medicine: Much more than mucolytics / M. Cazzola et al. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2019. Vol. 40, Iss. 7. P. 452-463. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.04.015>
- [14] COPD guidelines: A review of the 2018 GOLD report / S. Mirza, R. D. Clay, M. A. Koslow, P. D. Scanlon. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018. Vol. 93, Iss. 10. P. 1488-1502. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.05.026>
- [15] The Thiol-Disulfide Balance and the Nitric Oxide System in the Brain Tissue of Rats Subjected to Experimental Acute Impairment of Cerebral Blood Flow: The Therapeutic Effects of Nootropic Drugs / I. F. Belenichev, S. V. Gorbacheva, A. V. Demchenko et al. *Neurochemical Journal*. 2014. Vol. 8, Iss. 1. P. 24-27. <https://doi.org/10.1134/s181971241401005x>
- [16] Belenichev I. F., Voitenko D. S., Bukhtiyarova N. V. Reduce the Neuroapoptosis in the Brain of Rats Born to Mothers with Experimental Placental Insufficiency by Combination of Thiotriazolone with L-Arginine and Thiotriazolone with Piracetam. *International Journal of Neurorehabilitation*. 2019. Vol. 6, Iss. 2. P. 344. <https://doi.org/10.4172/2376-0281.1000344>
- [17] Место титотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств / И. Ф. Беленичев, В. А. Визир, В. И. Мамчур, А. В. Кuryта. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21, № 1. С. 118-128. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155856>
- [11] Sun, Y., An, N., Li, J., Xia, J., Tian, Y., Zhao, P., . . . Zhang, X. (2019). miRNA-206 regulates human pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis via targeting in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(4), 6223-6236. <https://doi.org/10.1002/jcb.27910>
- [12] Sun, X., Feng, X., Zheng, D., Li, A., Li, C., Li, S., & Zhao, Z. (2019). Ergosterol attenuates cigarette smoke extract-induced COPD by modulating inflammation, oxidative stress and apoptosis in vitro and in vivo. *Clinical Science*, 133(13), 1523-1536. <https://doi.org/10.1042/CS20190331>
- [13] Cazzola, M., Calzetta, L., Page, C., Rogliani, P., & Matera, M. G. (2019). Thiol-based drugs in pulmonary medicine: Much more than mucolytics. *Trends in Pharmacological Sciences*, 40(7), 452-463. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.04.015>
- [14] Mirza, S., Clay, R. D., Koslow, M. A., & Scanlon, P. D. (2018). COPD guidelines: A review of the 2018 GOLD report. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(10), 1488-1502. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.05.026>
- [15] Belenichev, I. F., Gorbacheva, S. V., Demchenko, A. V., & Bukhtiyarova, N. V. (2014). The thiol-disulfide balance and the nitric oxide system in the brain tissue of rats subjected to experimental acute impairment of cerebral blood flow: The therapeutic effects of nootropic drugs. *Neurochemical Journal*, 8(1), 24-27. <https://doi.org/10.1134/s181971241401005x>
- [16] Belenichev, I. F., Voitenko, D. S., & Bukhtiyarova, N. V. (2019). Reduce the Neuroapoptosis in the Brain of Rats Born to Mothers with Experimental Placental Insufficiency by Combination of Thiotriazolone with L-Arginine and Thiotriazolone with Piracetam. *International Journal of Neurorehabilitation*, 6(2), 344. <https://doi.org/10.4172/2376-0281.1000344>
- [17] Belenichev, I. F., Vizir, V. A., Mamchur, V. Yo., & Kuriata, O. V. (2019). Mesto tiotriazolina v galeree sovremennykh metabolitotropnykh lekarstvennykh sredstv [Place of tiotriazolone in the gallery of modern metabolitotropic medicines]. *Zaporozhye medical journal*, 21(1), 118-128. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155856>

References

- [1] Belenkov, Yu. N., Tsvetkova, O. A., Privalova, E. V., An, G. V., Ilgisonis, I. S., & Voronkova, O. O. (2019). Komorbidnost' khronicheskoi obstruktsivnoi bolezni legkikh i serdechno-sosudistykh zabolevaniy: mesto terapii sovremennymi β -adrenoblokatorami [Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Diseases: Place of Therapy with Modern β -Adrenoblockers]. *Kardiologiya*, 59(6), 48-55. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.6.n458>. [in Russian].
- [2] Siboni, F. S., Alimoradi, Z., Atashi, V., Alipour, M., & Khatooni, M. (2019). Quality of Life in Different Chronic Diseases and Its Related Factors. *International Journal of Preventive Medicine*, 10. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_429_17
- [3] Gorbacheva, S. V., & Belenichev, I. F. (2015). Antioksidantnaya modulyatsiya neuroapoptoza v usloviyakh disbalansa tiol-disulfidnoi sistemy i nakopleniya oksislennykh promezhutochnykh soedinenii in vitro [Antioxidant Neuroapoptosis Modulation Unbalance in a Thiol-Disulfide System and the Accumulation of Oxidized Intermediates in vitro]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 3(1), 124-128. [in Russian].
- [4] Ju, J. (2018). An Increased Proportion of Apoptosis in CD4(+) T Lymphocytes Isolated from the Peripheral Blood in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 81(2), 132-137. <https://doi.org/10.4046/trd.2017.0079>
- [5] Lazur, Ya. V. (2012). Vplyv kombinatsii polioksydoniiu ta tivortinu aspartatu na lipidnyi spektr krovi khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia u spoluchenni z khronichnym obstruktyvnym zakhvoriuvanniam lehen [Affecting of combination of polyoxidonium and tivortin aspartatum to lipids profile of blood of patients with ischemic heart trouble in combination]. *Problemy ekolohichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunologii*, 5, 310-316. [in Ukrainian].
- [6] Ostrovskiy, M. M. (2017). Pol tiotropiiu bromidu v likuvanni khozl z tochky zoru onovlenykh rekomendatsii gold 2017 roku [The role of tiotropium bromide in the treatment of COPD in terms of updated Gold 2017 recommendations]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, 2, 62. [in Ukrainian].
- [7] Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Gorchakova, N. A., & Bukhtiyarova, N. V. (2014). Doklinicheskoe izuchenie spetsificheskoi aktivnosti endoteliprotektivnykh preparatov [Preclinical study of the specific activity of endothelial protection drugs]. Kiev. [in Ukrainian].
- [8] Goldberg, D. M. & Spooner, R. J. (1983). Glutathione reductase. In: H. U. Bergmeyer, J. Bergmeyer, & M. Grassl (Eds.), *Methods in Enzymatic Analysis* (pp. 258-265). Weinheim: Verlag Chemie.
- [9] Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., & Randall R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *The Journal of Biological Chemistry*, 193(1), 265-275.
- [10] Ashino, T., Yamamoto, M., & Numazawa, S. (2016). Nrf2/Keap1 system regulates vascular smooth muscle cell apoptosis for vascular homeostasis: Role in neointimal formation after vascular injury. *Scientific Reports*, 6 <https://doi.org/10.1038/srep26291>