

ХРОНІЧНА БРОНХООБСТРУКЦІЯ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ: ДЕЯКІ ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ

Н. В. Вантюх^{B,C,D,E}, О. І. Лемко^{*A,B,C,E,F}, Д. В. Решетар^{B,C}

Державна установа «Науково-практичний медичний центр "Реабілітація" МОЗ України», Ужгород, Україна

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

Цитування: Астма та алергія. 2022. № 3. С. 14-21

Cited: Asthma and allergy. 2022; 3, P. 14–21

Резюме. Згідно з сучасними уявленнями, в основі патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), що характеризується хронічною бронхообструкцією, лежить системний запальний процес, який супроводжується дисфункцією судинного ендотелію і сприяє формуванню коморбідної патології. І хоча досліджень залежності імунологічних показників від важкості ХОЗЛ проведено багато, актуальним залишається вивчення їх взаємозв'язку з вираженістю ендотеліальної дисфункції (ЕД) та ризиком фатальних подій від кардіоваскулярної патології, яка найбільш часто супроводжує ХОЗЛ.

Мета — дослідити особливості клітинного імунітету у хворих на ХОЗЛ у взаємозв'язку з вираженістю клінічних проявів захворювання, оціненою за COPD Assessment Test (CAT), та наявністю ендотеліальної дисфункції (ЕД).

Матеріали та методи дослідження. Обстежений 141 хворий на ХОЗЛ II-III ст. у віці 43-72 роки поза періодом загострення і 24 практично здорові особи в якості контролю лабораторних показників. Клітинний імунітет вивчали за допомогою реакції непрямой імуофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл. Аналізували його залежність від величини CAT, рівню лабораторного маркеру ЕД — ендотеліну-1 та вираженості кардіоваскулярного ризику (КВР).

Результати. В цілому імунна дисфункція у обстежених хворих проявлялась пригніченням Т-лімфоцитів, порушенням співвідношення їх субпопуляцій, підвищенням готовності лімфоцитів до апоптозу та експресією на них CD54⁺, який характеризує адгезивні властивості клітин. Запропоновано розраховувати також індекс адгезії (CD54⁺/CD3⁺), який пов'язує посилення адгезивних властивостей лімфоцитів з розвитком імунної дисфункції. Показано, що вираженість дисфункції клітинної ланки імунітету асоціюється, перш за все, з інтенсивністю клінічних проявів ХОЗЛ, оцінених за CAT. Водночас, об'єктивним підтвердженням наявності ЕД у обстежених хворих був достовірно вищий за контроль рівень ендотеліну-1. Виявлено, що збільшення рівню ендотеліну-1 в сироватці крові та наростання КВР супроводжуються підвищеною схильністю лімфоцитів до апоптозу, що сприяє наростанню імунної дисфункції, та посиленням їх адгезивних властивостей, оцінених за експресією CD54⁺. Дані зміни опосередковано підтверджують участь клітинних імунних механізмів у розвитку ЕД.

Висновки. У хворих на ХОЗЛ має місце підвищена експресія CD54⁺ на лімфоцитах та зростання індексу адгезії CD54⁺/CD3⁺, що характеризує посилення адгезивних властивостей лімфоцитів, яке проходить на тлі підвищеної їх готовності до Fas-залежного апоптозу та пов'язаної з ним імунної дисфункції. Одержані результати підтверджують участь клітинних імунних механізмів у розвитку ЕД.

Ключові слова: хронічна бронхообструкція, клітинний імунітет, ендотеліальна дисфункція.

Незважаючи на численні дослідження, присвячені хронічному обструктивному захворюванню легень (ХОЗЛ), залишається низка невирішених питань щодо взаємозв'язку прогресуючої незворотної обструкції бронхів і дисфункції ендотелію, з появою різноманітних коморбідних станів, що значно ускладнює перебіг патологічного процесу [8, 15]. Насамперед, при ХОЗЛ розвивається локальний імунозапальний процес в бронхах, внаслідок чого формується незворотня бронхіальна обструкція [8, 14, 16]. Водночас, має місце також персистуючий системний запальний процес низької інтенсивності, який супроводжується імунним дисбалансом і може брати участь у розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) з порушенням вазодилатації та формуванням мікро-

циркуляторних розладів. Крім того, цей персистуючий запальний процес є основою розвитку метаболічного синдрому і раннього атеросклерозу, сприяючи виникненню серцево-судинних захворювань та інших коморбідних станів [3, 9, 14, 16]. Тобто, численні випадки коморбідності при ХОЗЛ розцінюються на сьогодні як його системні позалегеневі прояви внаслідок хронічного запального процесу низької інтенсивності, який не завершується одужанням, а тліє в організмі постійно [11-13].

Зокрема, при тривалому запальному процесі ендотелій активує ренін-ангіотензинову та симпатичну системи, перемикаючи синтез вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів на продукцію оксидантів, вазоконстрикторів та тромбогенних речовин [12]. Як наслідок — виникає активація патологічних імунних механізмів з гіперпродукцією проза-

пальних цитокінів, нейтрофільною інфільтрацією вогнища запалення, хомінгом лімфоцитів на периферію [15]. Тому до факторів, які безпосередньо пов'язані з розвитком ЕД при ХОЗЛ, окрім хронічного запального процесу низької інтенсивності, оксидантного стресу та порушення гемокоагуляції, можуть належати імунні механізми, оскільки саме медіатори імунної системи — прозапальні цитокіни — потенціюють процеси тотального судинного ремоделювання й аномальної судинної фізіології [2, 9, 16].

Варто зазначити, що розвиток ЕД, в свою чергу, також впливає на функціонування імунітету, особливо на його клітинну ланку, що проявляється посиленою презентацією антигенів Т-лімфоцитам, зв'язуванням їх з рецепторами ендотеліоцитів за допомогою молекул адгезії та діapedезом через ендотелій у вогнище запалення, що в свою чергу сприяє підтриманню хронічного запального процесу [9, 15]. Постійний антигенний вплив служить причиною того, що у хворих на ХОЗЛ, окрім кількісних і якісних зрушень показників Т-клітинного імунітету, спостерігається також поступове виснаження функціонального потенціалу лімфоцитів та посилення процесів адгезії між імунокомпетентними клітинами, що може безпосередньо пов'язувати наявність ЕД з вираженістю імунної дисфункції при ХОЗЛ [2, 15].

Починаючи з раннього етапу формування ХОЗЛ підвищуються рівні прозапальних цитокінів [7], в тому числі фактору некрозу пухлин альфа (ФНП- α), що сприяє посиленій експресії імунокомпетентними клітинами молекул міжклітинної адгезії ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), які необхідні для подолання ними бар'єру між кров'ю та тканинами з подальшим підтриманням запального процесу [13, 15]. І хоча золотим стандартом оцінки ЕД є рівень ендотеліну-1, визначення рівню експресії молекул адгезії дає змогу оцінити взаємозв'язок ЕД з імунними порушеннями внаслідок інтенсивної міграції імунокомпетентних клітин [2].

Наростання вазоконстрикції, зниження еластичності судинної стінки, прогресування атеротромбозу у хворих на ХОЗЛ сприяють розвитку хронічної ішемії, яка є індуктором апоптозу клітин тих органів і тканин, в яких створюється дисбаланс між потребою в кисні і його доставкою, а також самих ендотеліоцитів [2]. У хворих на ХОЗЛ спостерігається висока експресія маркера апоптозу CD95⁺ на клітинах імунної системи, що вказує на їх підвищену готовність до запрограмованої загибелі та сприяє подальшому прогресуванню імунних порушень, які, у свою чергу, призводять до персистенції запального процесу й ЕД [2, 5].

Отже, чіткий взаємозв'язок ЕД з хронічним запальним процесом низької інтенсивності та порушеннями гемостазу дозволяє розглядати ХОЗЛ як системне захворювання, клінічним підтвердженням якого є висока частота коморбідної патології, насамперед — серцево-судинної системи [4]. Водночас, участь у патогенезі хроніч-

ного запального процесу при ХОЗЛ імунних механізмів підкреслює цінність визначення саме імунних предикторів потенціювання ЕД. Зокрема, заслуговує на увагу вивчення залежності імунних показників у хворих на ХОЗЛ не тільки від особливостей клінічних проявів, які характеризують важкість основного захворювання, але й від вираженості ЕД, оціненої за рівнем ендотеліну-1 (лабораторним маркером наявності ЕД) та величиною кардіоваскулярного ризику (КВР) як клінічного критерію найбільш поширеної коморбідної патології при ХОЗЛ.

Мета роботи — дослідити особливості клітинного імунітету у хворих на ХОЗЛ у взаємозв'язку з вираженістю клінічних проявів захворювання, оціненою за COPD Assessment Test (CAT), та наявністю ендотеліальної дисфункції (ЕД).

Матеріали та методи досліджень

Робота виконана в ДУ НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України (м. Ужгород) за кошти державного бюджету України та є фрагментом науково-дослідної роботи «Деякі закономірності розвитку коморбідних станів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості їх немедикаментозної корекції», № держреєстрації 0120U101711. Дослідження відповідає нормам медичної етики, а учасники ознайомлені з його протоколом та підписали форму інформованої згоди. Всі обстежені (141 особа) були поза гострим періодом ХОЗЛ, у віці від 43 до 72 років, середній вік пацієнтів склав ($60,5 \pm 1,05$) років. Серед них переважали чоловіки — 68,1 % (96 обстежених), а жінки склали 31,9 % (45 пацієнтів). Крім того, обстежено 24 практично здорові особи в якості контрольної групи для лабораторних досліджень.

Діагноз ХОЗЛ, згідно з рекомендаціями GOLD, ґрунтувався на клініко-анамнестичних даних з використанням анкет оцінки вираженості клінічних проявів за COPD Assessment Test (CAT) та обстеженнях функції зовнішнього дихання на мікропроцесорній системі «Кардіо+» (Україна) з проведенням фармакологічних проб на зворотність бронхообструкції за реакцією на сальбутамол та іпратропіум бромід [11].

Показники клітинного імунітету вивчали за допомогою реакції непрямой імуофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл виробництва Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України на люмінесцентному мікроскопі «ЛЮМАМ И1», які характеризують стандартну імунограму (CD3⁺, CD22⁺, CD4⁺, CD8⁺), що дало змогу визначити відносний вміст в крові відповідно Т-, В-лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів та цитотоксичних Т-лімфоцитів, розрахувати кількість 0-лімфоцитів за формулою 100% — (%CD3⁺-лімфоцитів + %CD22⁺-лімфоцитів) та співвідношення вмісту в крові відносних кількостей CD4⁺/CD8⁺ (в одиницях, од.). Оцінювали

також готовність імункомпетентних клітин до апоптозу на основі експресії CD95⁺ і розраховували індекс апоптозу CD95⁺/CD3⁺ за співвідношенням вмісту в крові їх відносних кількостей (в од.) [5]. Також вивчали рівень CD54⁺, який відповідальний за експресію молекул адгезії ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) на лімфоцитах, а його зміни можуть відображати розвиток ЕД. Окрім того, нами запропоновано розраховувати індекс адгезії CD54⁺/CD3⁺ (за співвідношенням вмісту в крові їх відносних кількостей в од.) як імунозапального предиктора потенціювання ЕД у хворих на ХОЗЛ [6].

Загальновизнаним стандартом оцінки важкості і прогнозу ХОЗЛ є комплекс клінічних ознак, відображених у величині САТ, тому за його рівнем виділили 3 групи: САТ < 10 балів (слабка вираженість симптомів — 9 осіб); САТ в межах 10-19 балів (помірні прояви — 87 хворих); САТ ≥ 20 балів (виражені симптоми — 45 пацієнтів).

Рівень ендотеліну-1 як об'єктивного підтвердження наявності ЕД в обстежених хворих визначали з використанням наборів фірми «Reddot Biotech INC» (Канада) на імуноферментному аналізаторі «LabLine-022». Оскільки персистенція ЕД веде до підвищення загального кардіоваскулярного ризику, оцінку ступеня його ймовірного виникнення здійснювали за загальноприйнятою методикою з урахуванням шкали SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), яка вказує на ймовірність розвитку у пацієнта фатальних серцево-судинних ускладнень в наступні 10 років життя [10]. За даними шкали SCORE, доповненими наявністю супутньої патології та особливостями ліпідного профілю, виділили ще 2 групи хворих: з низьким та помірним КВР (84 особи); з високим і дуже високим ризиком (57 обстежених).

Отже, оцінювали залежність порушень клітинної ланки імунітету у хворих на ХОЗЛ від вираженості клінічних проявів за САТ, що є безпосереднім відображенням важкості основного захворювання, від рівню лабораторного маркера ЕД — ендотеліну-1 та від величини КВР.

Накопичення даних та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2010. Статистична обробка виконувалась за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel, з розрахунком середнього арифметичного та його середньої похибки ($M \pm m$), з наступною перевіркою достовірності відмінностей між показниками за допомогою критерію Ст'юдента. Оцінка різниці середніх вважалась значущою при $p < 0,05$ [1].

Результати та їх обговорення

В цілому в обстежених хворих виявлено достовірне зменшення відносної кількості зрілих Т-лімфоцитів (табл. 1). Дане зниження відбувалось за рахунок субпопуляції хелперів та підтверджувалось достовірним зменшенням співвідношення CD4⁺/CD8⁺. Наявність у

хворих на ХОЗЛ зменшеної кількості CD3⁺ і CD4⁺-клітин та співвідношення CD4⁺/CD8⁺ свідчило про певне виснаження можливостей імунної системи зі зниженням її здатності формувати адекватну імунну відповідь на антигенний подразник, що підтримує хронічний системний запальний процес.

Рівень В-лімфоцитів був вищим за контроль, що вказувало на певну активацію гуморального імунітету внаслідок надмірного антигенного навантаження, яке могло бути зумовлене й посиленою проникністю ендотелію. Вищою за контроль була також кількість 0-лімфоцитів (табл. 1), що могло вказувати на підсилену трансендотеліальну міграцію високодиференційованих імуніцитів у вогнище запалення, тоді як у руслі крові зростав відсоток функціонально-неповноцінних лімфоцитів. Дані зміни супроводжувались порушенням рецепторної здатності Т-лімфоцитів, що могло призводити до погіршення повноцінного імунного нагляду.

Окрім того, за даними літературних джерел, у хворих на ХОЗЛ спостерігається посилене утворення вільних радикалів, які, окрім пошкодження ендотелію, стимулюють схильність до загибелі імункомпетентних клітин шляхом апоптозу [2]. Це підтверджувалось підвищенням експресії на лімфоцитах маркера апоптозу CD95⁺ (табл. 1) та достовірним зростанням співвідношення CD95⁺/CD3⁺, що вказувало на підвищену готовність Т-лімфоцитів до програмованої загибелі, сприяючи поглибленню імунної дисфункції.

Відомо, що міграцію лімфоцитів з русла крові через ендотелій у тканини забезпечують молекули міжклітинної адгезії. Найбільш цікавим з них є сімейство молекул ICAM-1 (CD54⁺), які сприяють кооперації імункомпетентних клітин саме при запальному процесі. У обстежених хворих, хоча вони й були поза гострим періодом ХОЗЛ, встановлено високий рівень експресії ICAM-1 на імункомпетентних клітинах за даними відсоткової кількості CD54⁺-лімфоцитів (табл. 1). Достовірно вищим виявився також індекс адгезії (співвідношення CD54⁺/CD3⁺ лімфоцитів) [6], що відображає високу адгезивну спроможність клітин набутого імунітету і може свідчити про розвиток ЕД при запальному процесі. Останнє, разом зі змінами показників стандартної імунограми, можна розцінювати як прояв хронічного системного запального процесу та участь клітинних імунних механізмів у формуванні ЕД.

Провідним лабораторним маркером оцінки ЕД є ендотелін-1, який регулює функціональний стан судин за рахунок його вазомоторної функції. Фізіологічні ефекти ендотеліну залежать від його вмісту: при низьких концентраціях він має розслаблюючий вплив на судини, а при високих — викликає вазоспазм [12]. У обстежених хворих на ХОЗЛ середні значення ендотеліну-1 ($9,73 \pm 0,58$) пг/мл були достовірно вищими проти контрольної групи ($6,29 \pm 0,54$) пг/мл; $p < 0,001$, що можна

Таблиця 1. Показники клітинного імунітету у хворих на ХОЗЛ залежно від величини САТ (М ± m)

Показники, одиниці виміру	Контрольна група (n = 24)	Хворі на ХОЗЛ (n = 141)	САТ, бали		
			<10 (n = 9)	10-19 (n = 87)	≥20 (n = 45)
CD3 ⁺ , %	66,2 ± 0,6	57,6 ± 0,3	60,4 ± 0,8	58,0 ± 0,4	56,2 ± 0,6
P ₀		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P'			P _{1,2} <0,05	P _{2,3} <0,05	P _{1,3} <0,001
CD22 ⁺ , %	15,2 ± 0,3	19,4 ± 0,2	19,7 ± 0,7	19,3 ± 0,3	19,4 ± 0,3
P ₀		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
0-лімфоцити, %	18,7 ± 0,7	23,0 ± 0,4	19,9 ± 0,9	22,6 ± 0,5	24,4 ± 0,7
P ₀		<0,001	-	<0,001	<0,001
P'			P _{1,2} <0,05	P _{2,3} <0,05	P _{1,3} <0,001
CD4 ⁺ , %	38,1 ± 0,7	29,9 ± 0,2	32,1 ± 0,6	30,2 ± 0,3	28,7 ± 0,4
P ₀		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P'			P _{1,2} <0,001	P _{2,3} <0,001	P _{1,3} <0,001
CD8 ⁺ , %	27,2 ± 0,4	27,6 ± 0,2	27,8 ± 0,5	27,9 ± 0,3	27,2 ± 0,4
P ₀			-	-	<0,3
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , од.	1,41 ± 0,036	1,09 ± 0,01	1,16 ± 0,03	1,09 ± 0,01	1,06 ± 0,02
P ₀		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P'			P _{1,2} <0,05	-	P _{1,3} <0,01
CD95 ⁺ , %	16,1 ± 0,42	24,2 ± 0,30	23,6 ± 0,68	24,2 ± 0,38	24,2 ± 0,56
P ₀		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
CD95 ⁺ /CD3 ⁺ , од.	0,24 ± 0,01	0,42 ± 0,01	0,39 ± 0,01	0,42 ± 0,01	0,43 ± 0,01
P ₀		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P'			P _{1,2} <0,001	-	P _{1,3} <0,001
CD54 ⁺ , %	18,5 ± 0,7	29,7 ± 0,5	25,9 ± 0,7	29,4 ± 0,6	32,1 ± 1,3
P ₀		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
			P _{1,2} <0,001	P _{2,3} <0,001	P _{1,3} <0,001
CD54 ⁺ /CD3 ⁺ , од.	0,28 ± 0,01	0,51 ± 0,01	0,43 ± 0,02	0,50 ± 0,01	0,58 ± 0,03
P ₀		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P'			P _{1,2} <0,001	P _{2,3} <0,05	P _{1,3} <0,001
Ендотелін-1, пг/мл	6,29 ± 0,54	9,71 ± 0,59	8,07 ± 1,19	10,6 ± 0,73	—
P ₀		<0,001	<0,1	<0,001	
P'				P _{1,2} <0,1	
SCORE, %	—	6,89 ± 0,68	2,42 ± 0,41	5,67 ± 0,59	8,08 ± 1,01
P'			P _{1,2} <0,001	P _{2,3} <0,05	P _{1,3} <0,001
КВР:	—				
– низький, % (n)		42,6% (60)	77,8% (7)	39,5% (34)	30,4% (14)
– високий, % (n)		57,4% (81)	22,2% (2)	60,5% (52)	69,6% (32)

Примітки тут і далі: p₀ — достовірність різниці показників хворих і контролю; p' — достовірність різниці показників між відповідними групами хворих; n — кількість хворих.

розцінити як об'єктивне підтвердження наявності ЕД (табл. 1).

Водночас, середнє значення SCORE в цілому серед всіх пацієнтів досягало (6,89 ± 0,68) %, що вказувало на схильність до високого кардіоваскулярного ризику летальних подій найближчі 10 років і підтверджувало взаємну обтяженість цих патологічних процесів. Слід зазначити, що низький і помірний ризик мав місце у 42,6 % випадків, а високий і дуже високий — у 57,4 % пацієнтів (0,05 < p < 0,1).

При оцінці показників імунограми в залежності від величини САТ (табл. 1) було встановлено, що при стабільному перебігу хвороби (САТ < 10 балів) спостерігався достовірно вищий рівень Т-лімфоцитів, субпопуляції хелперів і співвідношення CD4⁺/CD8⁺, порівняно з групою пацієнтів з більш інтенсивними клінічними проявами (САТ ≥ 10 балів). При цьому рівень В-лімфоцитів не залежав від величини САТ. Водночас, рівень 0-лімфоцитів, навпаки, був найвищим при САТ ≥ 20 балів (24,4 ± 0,71) %, тоді як при стабільному перебігу хвороби (САТ < 10) балів він не перевищував (19,9 ± 0,87) %, p < 0,05, не відрізняючись від контролю. Дані зміни вказували на взаємозв'язок між важкістю порушень клітинного

імунітету та інтенсивністю клінічних проявів ХОЗЛ.

Варто відмітити, що рівень експресії маркера апоптозу CD95⁺ суттєво не залежав від величини САТ і був вищим за контроль у всіх групах хворих, що вказувало на посилення схильності імунокомпетентних клітин до апоптозу вже на ранніх етапах розвитку ХОЗЛ та навіть при відносно сприятливому його перебігу (САТ < 10 балів). Поряд з цим, індекс апоптозу CD95⁺/CD3⁺ при прогресуючому перебігу захворювання (САТ ≥ 20 балів) був достовірно вищим, ніж у хворих зі стабільним перебігом, що відбувалось внаслідок переважної експресії цього маркера і підвищеної схильності до запуску програми апоптозу саме Т-лімфоцитами.

При аналізі залежності експресії на лімфоцитах маркеру міжклітинної адгезії CD54⁺ від інтенсивності САТ виявлено достовірно вищий рівень CD54⁺-лімфоцитів у хворих з САТ ≥ 20 балів, порівняно з САТ < 10 балів (32,1 ± 1,26) % і (25,9 ± 0,69) %, відповідно, p < 0,01 (табл. 1). Наростання клінічних проявів основного захворювання та погіршення його прогнозу (САТ ≥ 10 балів) супроводжувалось також достовірним зростанням досліджуваного коефіцієнту адгезії CD54⁺/CD3⁺, що загалом є свідченням безпосередньої участі Т-лімфоцитів у формуванні ЕД.

Отже, дані відхилення в імунному статусі були пов'язані зі змінами у судинному руслі внаслідок посилення процесів адгезії клітин набутого імунітету та прогресування ЕД, що сприяє подальшому ураженню внутрішніх органів.

Рівень ендотеліну-1 у пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ (САТ < 10 балів) проявляв тільки тенденцію до підвищення порівняно з контролем ($8,07 \pm 1,19$) пг/мл проти ($6,29 \pm 0,54$) пг/мл в контролі, тоді як при наростанні інтенсивності клінічних проявів хвороби (САТ 10-19 балів) рівень ендотеліну-1 зростав достовірно до ($10,6 \pm 0,73$) пг/мл, $p < 0,001$, водночас проявляючи тенденцію до підвищення порівняно з пацієнтами попередньої групи ($p_{1-2} < 0,1$) (табл. 1).

При оцінці ризику розвитку коморбідної патології залежно від величини САТ встановлено, що при наростанні інтенсивності симптомів ХОЗЛ (САТ 10-19 балів та САТ ≥ 20 балів) величина SCORE, порівняно з пацієнтами зі незначною вираженістю проявів ХОЗЛ (САТ < 10 балів), зростала в 2,3 та 3,3 рази відповідно ($p < 0,001$) (табл. 1). Зростала також і частота реєстрації високого кардіоваскулярного ризику у 2,7 та 3,1 рази відповідно. Серед пацієнтів з САТ ≥ 20 балів, порівняно з особами при САТ 10-19 балів, відзначено також зростання SCORE у 1,4 рази, а частоти високого кардіоваскулярного ризику — в 1,2 рази. Дані зміни підтверджують взаємозв'язок поглиблення імунної дисфункції, яка проходила на тлі посилення апоптозу імунокомпетентних клітин та супроводжувалась більшою вираженістю імуноопосередкованих проявів ЕД, відповідно до наростання інтенсивності клінічних симптомів у пацієнтів з ХОЗЛ.

За вмістом ендотеліну-1 як об'єктивного підтвердження наявності ЕД в обстежених хворих виділили 2 групи: з нормальним рівнем ендотеліну в межах 5,2–7,3 пг/мл (29 чоловік) та з високим рівнем >7,3 пг/мл (54 осіб). При аналізі імунологічних показників залежно від рівню ендотеліну-1 виявлено, що у групі хворих з високим рівнем ендотеліну-1, порівняно з нормальним його вмістом, достовірних змін у показниках стандартної імунограми не виявлено, однак спостерігався достовірно вищий рівень готовності Т-лімфоцитів до апоптозу, що підтверджувало наростання імунної дисфункції (табл. 2).

Таблиця 2. Деякі показники клітинного імунітету у хворих на ХОЗЛ залежно від рівню ендотеліну-1 ($M \pm m$)

Показники, одиниці виміру	Контрольна група (n = 24)	Рівень ендотеліну-1		p'
		нормальний (n = 29)	високий (n = 54)	
CD95 ⁺ , % P ₀	16,1 ± 0,4	22,5 ± 1,4 <0,001	25,8 ± 0,4 <0,001	<0,05
CD95 ⁺ /CD3 ⁺ , од. P ₀	0,24 ± 0,01	0,39 ± 0,03 <0,001	0,45 ± 0,01 <0,001	<0,1
CD54 ⁺ , % P ₀	18,5 ± 0,7	28,3 ± 1,3 <0,001	32,0 ± 0,8 <0,001	<0,05
CD54 ⁺ /CD3 ⁺ , од. P ₀	0,28 ± 0,011	0,49 ± 0,03 <0,001	0,55 ± 0,02 <0,001	<0,1

Водночас, у хворих з високим рівнем ендотеліну-1 спостерігався також вищий відсоток активованих лімфоцитів, які експресували на своїй поверхні адгезивні молекули ICAM I — CD54⁺, та тенденція до зростання індексу адгезії лімфоцитів CD54⁺/CD3⁺, що свідчило про посилену міграцію найбільш зрілих і функціонально повноцінних Т-лімфоцитів через ендотелій у вогнище первинного запального процесу та участь клітинних імунних механізмів у розвитку ЕД.

При дослідженні залежності показників клітинного імунітету у взаємозв'язку з величиною КВР як клінічного маркеру загрози коморбідної серцево-судинної патології при ХОЗЛ, суттєвих змін у стандартній імунограмі не виявлено (табл. 3). Хоча, у хворих з високим ризиком спостерігалась тенденція до зростання рівню готовності Т-лімфоцитів до апоптозу, який реалізується Fas-залежним шляхом і характеризується величиною співвідношення CD95⁺/CD3⁺ ($p < 0,1$). Водночас, рівень експресії CD54⁺ був достовірно підвищеним, порівняно з контролем у обох групах хворих, що опосередковано може вказувати на те, що прояви ЕД мають місце вже на початкових етапах порушень, коли за загальноприйнятими критеріями ризик фатальних кардіоваскулярних подій вважається мінімальним. Крім того, у хворих з високим і дуже високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, порівняно з пацієнтами з низьким та помірним ризиком, встановлено достовірне зростання експресії CD54⁺ та співвідношення CD54⁺/CD3⁺ (табл. 3). Це може вказувати на більш виражену міграцію зрілих і функціонально активних Т-лімфоцитів через ендотеліальний бар'єр, проникність якого закономірно зростала у хворих з високим ризиком розвитку захворювань серцево-судинної системи.

Таблиця 3. Деякі показники клітинного імунітету у хворих на ХОЗЛ залежно від ступеня КВР ($M \pm m$)

Показники, одиниці виміру	Контрольна група (n = 24)	Кардіоваскулярний ризик		p'
		низький (n = 31)	високий (n = 42)	
CD95 ⁺ , % P ₀	16,1 ± 0,4	23,6 ± 0,5 <0,001	24,6 ± 0,4 <0,001	<0,1
CD95 ⁺ /CD3 ⁺ , од. P ₀	0,24 ± 0,01	0,41 ± 0,01 <0,001	0,43 ± 0,01 <0,001	<0,1
CD54 ⁺ , % P ₀	18,5 ± 0,7	27,5 ± 0,6 <0,001	31,3 ± 0,6 <0,001	<0,001
CD54 ⁺ /CD3 ⁺ , од. P ₀	0,28 ± 0,01	0,47 ± 0,01 <0,001	0,55 ± 0,01 <0,001	<0,001
Ендотелін-1, пг/мл	6,29 ± 0,54	7,73 ± 0,72	10,7 ± 0,75	<0,01

Отже, у хворих з високим КВР спостерігалось більш виражене, ніж у хворих з низьким і помірним ризиком, наростання експресії молекул адгезії на лімфоцитах, що може призводити до затягування тривалості запального процесу й сприяти підтриманню ЕД, а також свідчить про участь імунних механізмів у розвитку коморбідної патології.

Водночас, встановлено достовірне підвищення вмісту ендотеліну-1 у сироватці хворих на ХОЗЛ з високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком, порівняно з пацієнтами з низьким та помірним ризиком: ($10,7 \pm 0,75$) пг/мл проти ($7,73 \pm 0,72$) пг/мл, $p < 0,01$. Спостерігався також позитивний кореляційний зв'язок співвідношення $CD54^+/CD3^+$ з рівнем ендотеліну-1 ($r = +0,53$). Даний факт міг слугувати об'єктивним підтвердженням змін у судинах з можливим ризиком фатальних серцево-судинних подій і був підтвердженням діагностичної цінності цих досліджень.

При аналізі патогенетичної ролі ендотеліну у хворих з хронічною бронхіальною обструкцією слід також враховувати, що з однієї сторони гіпоксія тканин, яка має місце при ХОЗЛ, сприяє підвищенню синтезу ендотеліну-1, а з іншої — даний пептид впливає не лише на зміни системної і регіонарної гемодинаміки, але й може викликати бронхообструкцію і активує нейтрофіли та опасисті клітини [15], тобто може сприяти активації і підтриманню запального процесу при ХОЗЛ і таким чином замикає вадне коло.

Отже, у хворих на ХОЗЛ, яке характеризується хронічною бронхообструкцією, за показниками клітинного імунітету підтверджено наявність імунної дисфункції, яка

супроводжувалась підвищеною готовністю лімфоцитів до Fas-опосередкованого апоптозу та експресією $CD54^+$, що підтверджувало участь клітинних імунних механізмів у розвитку ЕД. Ці зміни залежали, насамперед, від інтенсивності клінічних проявів ХОЗЛ, оцінених за САТ. Водночас, схильність до апоптозу лімфоцитів та посилення їх адгезивних властивостей переважно були асоційованими із збільшенням рівню ендотеліну-1 в сироватці крові, який може бути об'єктивним лабораторним критерієм вираженості ЕД та наростання КВР.

Висновки

У хворих на ХОЗЛ має місце підвищена експресія $CD54^+$ на лімфоцитах та зростання індексу адгезії $CD54^+/CD3^+$, що характеризує посилення адгезивних властивостей лімфоцитів, яке проходить на тлі підвищеної їх готовності до Fas-залежного апоптозу та пов'язаної з ним імунної дисфункції, що підтверджує участь клітинних імунних механізмів у розвитку ендотеліальної дисфункції.

Вираженість імунної дисфункції наростає відповідно до збільшення САТ, а посилення схильності імунітетів до апоптозу та вираженість їх адгезивних властивостей асоціюються з підвищенням рівню ендотеліну-1 в сироватці крові та наростанням кардіоваскулярного ризику.

CHRONIC BRONCHIAL OBSTRUCTION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION: SOME IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF INTERACTION

N. V. Vantiukh, O. I. Lemko, D. V. Reshetar

Government Institution «The scientific-practical Medical Centre "Rehabilitation" Health Ministry of Ukraine", Uzhhorod, Ukraine

Abstract. According to modern data, systemic inflammatory process with vascular endothelial dysfunction (ED) is the base of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) pathogenesis which chronic bronchial obstruction and the formation of comorbidity. Immunological investigations of relationship with severity of ED and risk of fatal cardiovascular events remain actual at COPD, although many studies of their dependence on the severity of COPD have been conducted.

The aim of the study is to evaluate the special features of cellular immunity in patients with COPD in relation to the severity of clinical manifestations of the disease (assessed by the COPD Assessment Test –CAT), and the presence of ED.

Methods. 141 patients with COPD stage II-III were examined, at the age of 43-72 years, beyond the period of exacerbation and 24 practically healthy persons as a control group for laboratory indices. Cellular immunity was studied by indirect immunofluorescence reaction using monoclonal antibodies. Dependence of cellular immunity on the value of CAT, the level of the ED laboratory marker — endothelin-1 — and the expressiveness of cardiovascular risk (CVR) were analyzed.

Results. At the examined patients immune dysfunction was manifested by suppression of T-lymphocytes, disturbances in their subpopulations ratio, increased readiness of lymphocytes to apoptosis and expression of $CD54^+$, which characterizes the adhesive properties of cells. It was also proposed to calculate the adhesion index ($CD54^+/CD3^+$), which links the elevation of the lymphocytes adhesive properties with the development of immune dysfunction. It was shown that the severity of the cellular immune system dysfunction is primarily associated with the intensity of clinical manifestations of COPD, assessed by CAT. At the same time, significantly higher endothelin-1 level in COPD patients served as an objective confirmation of ED presence. It was found that the elevation of endothelin-1 level in serum and the increasing in CVR are accompanied by an increased predisposition of lymphocytes' apoptosis. These changes contribute to increased immune dysfunction and elevation of lymphocytes' adhesive properties, assessed by the expression of $CD54^+$ and indirectly confirm the participation of cellular immune mechanisms in the development of ED.

Conclusions. Patients with COPD demonstrate increased expression of $CD54^+$ on lymphocytes and elevation of the adhesion index $CD54^+/CD3^+$. It characterizes the activation of lymphocytes adhesive properties and their increased readiness for Fas-dependent apoptosis and related immune dysfunction. These results confirm the participation of cellular immune mechanisms in the development of endothelial dysfunction.

Key words: chronic bronchial obstruction, cellular immunity, endothelial dysfunction.

ХРОНИЧЕСКАЯ БРОНХООБСТРУКЦИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ: НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОСВЯЗИ

Н. В. Вантюх, О. И. Лемко, Д. В. Решетар

Государственное учреждение «Научно-практический медицинский центр «Реабилитация» МЗ Украины», Ужгород, Украина

Резюме. Согласно современным представлениям, в основе патогенеза хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), характеризующегося хронической бронхообструкцией, лежит системный воспалительный процесс, который сопровождается дисфункцией сосудистого эндотелия и способствует формированию коморбидной патологии. И хотя исследований зависимости иммунологических показателей от тяжести ХОЗЛ проведено много, актуальным остается изучение их взаимосвязи с выраженностью эндотелиальной дисфункции (ЭД) и риском фатальных событий от сердечно-сосудистой патологии, которая наиболее часто сопровождает ХОЗЛ.

Цель — исследовать особенности клеточного иммунитета у больных ХОЗЛ в зависимости от выраженности клинических проявлений заболевания, оцененных по COPD Assessment Test (CAT), и наличием ЭД.

Материалы и методы исследования. Обследован 141 больной с ХОЗЛ II-III ст. в возрасте 43–72 года, вне периода обострения и 24 практически здоровых лиц в качестве контроля для лабораторных показателей. Клеточный иммунитет изучали с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител. Анализировали его зависимость от величины САТ, уровня лабораторного маркера ЭД — эндотелина-1 и выраженности кардиоваскулярного риска (КВР).

Результаты. В целом, иммунная дисфункция у обследованных больных проявлялась снижением уровня Т-лимфоцитов, нарушением соотношения их субпопуляций, увеличением готовности лимфоцитов к апоптозу и экспрессией на них CD54⁺, характеризующих адгезивные свойства клеток. Предложено рассчитывать также индекс адгезии (CD54⁺/CD3⁺), связывающий усиление адгезивных свойств лимфоцитов с развитием иммунной дисфункции. Показано, что выраженность дисфункции клеточного звена иммунитета ассоциируется, прежде всего, с интенсивностью клинических проявлений ХОЗЛ, оцененных по САТ. В то же время, объективным подтверждением наличия ЭД у обследованных больных был достоверно более высокий в сравнении с контролем уровень эндотелина-1. Показано, что увеличение уровня эндотелина-1 в сыворотке крови и нарастание КВР сопровождаются увеличенной готовностью лимфоцитов к апоптозу. Эти изменения способствуют нарастанию иммунной дисфункции и усилению их адгезивных свойств, оцененных по экспрессии CD54⁺. Данные изменения опосредованно подтверждают участие клеточных иммунных механизмов в развитии ЭД.

Выводы. У больных с ХОЗЛ имеет место повышенная экспрессия CD54⁺ на лимфоцитах и увеличение индекса адгезии CD54⁺/CD3⁺, что характеризует усиление адгезивных свойств лимфоцитов на фоне их повышенной готовности к Fas-зависимому апоптозу и связанной с ним иммунной дисфункции. Эти изменения подтверждают участие клеточных иммунных механизмов в развитии ЭД.

Ключевые слова: хроническая бронхообструкция, клеточный иммунитет, эндотелиальная дисфункция.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антомонов МЮ. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев, 2006. 558 с.
2. Бичкова НГ, Бичкова СА. Иммунный статус хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із хронічною хворобою нирок та метаболічними розладами. Укр журн нефрології та діалізу. 2015;1:8–13.
3. Гашинова КЮ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ): вплив клініко-анамнестичних, антропометричних та функціональних характеристик на рівень α -1-антитрипсину (ААТ) в сироватці крові стабільних хворих. Медичні перспективи. 2018;23(3):52–60. DOI: 10.26641/2307-0404.2018.3(part1).142334.
4. Лемко ОІ, Вантюх НВ. Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (Частина III). Український терапевтичний журнал. 2017;4:75–81.
5. Лемко ОІ, Вантюх НВ, Попадинець МІ. Експресія маркерів апоптозу на лімфоцитах і нейтрофілах у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Астма та алергія. 2010;1-2:18–20.
6. Лемко ОІ, Вантюх НВ. Спосіб оцінки вираженості ендотеліальної дисфункції у хворих з хронічною бронхо-обструкцією. Пат. № 144949 Україна. № у 2020 02686; заявл. 04.05.2020; опубл. 10.11.2020. Біул. № 21. 5 с.
7. Лемко ОІ, Решетар ДВ. Особливості цитокінового профілю та активність запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Астма та алергія. 2012;3:12–17.
8. Фещенко ЮІ, Гаврисюк ВК, Дзюблук ОЯ, та ін. Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень. Укр пульмонол журнал. 2020;3:5–36. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-109-3-5-36.
9. Ambrosino P, Lupoli R, Iervolino S, et al. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. Intern Emerg Med. 2017;12(6):877–885. DOI: 10.1007/s11739-017-1690-0.
10. Eyuboglu M, Karayakali M, Karaman K, et al. Utility of Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) system to predict coronary artery disease severity in low to moderate risk hypertensive patients undergoing elective coronary angiography. Arterial Hypertension. 2020;24(3):128–134. DOI: 10.5603/AH.a2020.0017.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 report). 2020. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf (last accessed 02.02.2021).
12. Green CE, Turner AM. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Res. 2017;18(1):20. DOI: 10.1186/s12931-017-0505-1.

REFERENCES

1. Antomonov MYu. Matematycheskaia obrabotka y analiz medyko-byolohycheskykh dannyykh (Mathematical processing and analysis of medical and biological data). Kiev, 2006. 558 s.
2. Bychkova NH, Bychkova SA. Imunnyi status khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen, poiednane iz khronichnoiu khvorooboiu nyrrok ta metabolychnymy rozladamy (Immune status of patients with chronic obstructive pulmonary disease, accompanied with chronic kidney disease and metabolic disturbances). Ukr zhurn nefrologii ta dializu (Ukr J of Nephrology & Dialysis). 2015;1:8–13.
3. Gashynova KYu. Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen (KhOZL): vplyv kliniko-anamnestychnykh, antropometrychnykh ta funktsionalnykh kharakterystyk na riven α -1-antytropyssynu (AAT) v syrovattsi krovi stabilnykh khvorykh (Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): influence of clinic-anamnestic, anthropometric and functional characteristics on serum α -1-anitrypsin (AAT) in stable patients). Medychni perspektyvy (Medical Perspectives). 2018;23(3):52–60. DOI: 10.26641/2307-0404.2018.3(part1).142334.
4. Lemko OI, Vantiukh NV. Endotelialna dysfunktsiia ta yii mistse v patohenezi khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannya lehen (Chastyina III) (Endothelial dysfunction and its role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. (Part III)). Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal (Ukr Therapeutical J). 2017;4: 75–81.
5. Lemko OI, Vantiukh NV, Popadynets MI. Ekspresiiia markeriv apoptozu na limfotsytakh i neutrofilakh u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen (The expression of apoptosis' markers on lymphocytes and neutrophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease). Asthma and allergy. 2010;1-2:18–20.
6. Lemko OI, Vantiukh NV. Sposib otsinky vyrazhenosti endotelialnoi dysfuntsii u khvorykh z khronichnoiu bronkho-obstruktysieiu (Method of evaluation of expression of endothelial dysfunction in patients with chronic bronchoobstruction). Pat. № 144949 Ukraina. № u 2020 02686; zaivl. 04.05.2020; opubl. 10.11.2020. Biul. № 21. 5 s.
7. Lemko OI, Reshetar DV. Osoblyvosti tsytokinovoho profiliiu ta aktyvnyist zapalnoho protsesu u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen (Peculiarities of the cytokine status and inflammatory activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease). Asthma and allergy. 2012;3:12–17.
8. Feshchenko Yul, Havrysiuk VK, Dziublyk OIa, ta in. Adaptovana klinichna nastanova: khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen (Adapted clinical guideline: chronic obstructive pulmonary disease). Ukr pulmonol Zhurnal (Ukr Pulm J). 2020;3:5–36. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-109-3-5-36.
9. Ambrosino P, Lupoli R, Iervolino S, et al. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. Intern Emerg Med. 2017;12(6):877–885. doi: 10.1007/s11739-017-1690-0.

13. King PT. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin Transl Med.* 2015;4(1):68. DOI:10.1186/s40169-015-0068-z.
14. Ni L, Dong C. Myeloid and lymphoid cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Immunol.* 2018;9:1431. DOI:10.3389/fimmu.2018.01431.
15. Szucs B, Szucs C, Petrekanits M, Varga JT. Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4329. DOI: 10.3390/ijms20184329.
16. Wouters EFM, Franssen FM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Shifting the Paradigm to the Vasculature. *Am J of Respir and Critic Care Med.* 2019;199(3):258–259. DOI: 10.1164/rccm.201808-1542ED.
- 10/ Eyuboglu M, Karayakali M, Karaman K, et al. Utility of Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) system to predict coronary artery disease severity in low to moderate risk hypertensive patients undergoing elective coronary angiography. *Arterial hypertension.* 2020;24(3):128–134. DOI: 10.5603/AH.a2020.0017.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 report). 2020. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf (last accessed 02.02.2021).
12. Green CE, Turner AM. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res.* 2017;18(1):20. DOI: 10.1186/s12931-017-0505-1.
13. King PT. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin Transl Med.* 2015;4(1):68. DOI:10.1186/s40169-015-0068-z.
14. Ni L, Dong C. Myeloid and lymphoid cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Immunol.* 2018;9:1431. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01431.
15. Szucs B, Szucs C, Petrekanits M, Varga JT. Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4329. DOI: 10.3390/ijms20184329.
16. Wouters EFM, Franssen FM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Shifting the Paradigm to the Vasculature. *Am J of Respir and Critic Care Med.* 2019;199(3):258–259. DOI: 10.1164/rccm.201808-1542ED.

Відомості про авторів**Н. В. Вантюх**

канд. мед. наук, доцент, науковий співробітник
ДУ «НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України»,
адреса для переписки: 88000, вул. Великокам'яна, 10, м. Ужгород, Закарпатська обл.
електронна адреса: natalyvan1@gmail.com,
ORCID iD 0000-0002-1609-3657

О. І. Лемко*

доктор мед. наук, професор, головний науковий співробітник ДУ «НПМЦ
«Реабілітація» МОЗ України»,
адреса для листування: 88000, вул. Великокам'яна, 10, м. Ужгород, Закарпатська обл.,
електронна адреса: o.i.lemko@gmail.com
ORCID iD 0000-0001-7668-9498

Д. В. Решетар

лікар-пульмонолог ДУ «НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України»,
адреса для переписки: 88000, вул. Великокам'яна, 10, м. Ужгород, Закарпатська обл.
електронна адреса: dvreshetar@gmail.com
ORCID iD 0000-0003-4876-466X

Information about authors**Nataliia Vantiukh**

PhD, docent, researcher of GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation»
Health Ministry of Ukraine»,
e-mail: natalyvan1@gmail.com

Olha Lemko

Doctor of medical science, Professor, chief research associate of GI «The Scientific-Practical
Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine»,
Velykokamyana str., 10, Uzhgorod, Ukraine, 88000
e-mail: o.i.lemko@gmail.com

D. V. Reshetar

GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine»,
e-mail: dvreshetar@gmail.com

Надійшла до редакції / Received: 30.06.2022 р.

Прийнято до друку / Accepted: 15.07.2022 р.