

Summary

EXTRACEREBRAL ZINC-DEPENDENT DISORDERS AND THEIR CORRECTION IN PATIENTS WITH ACUTE CEREBRAL INSUFFICIENCY

Teriv P.S.

Key words: acute cerebral insufficiency, zinc, thiol compounds, fatty-acid-binding proteins, interleukin 1- β ; intensive care.

Introduction: zinc metabolism disorders, which often accompany the development of a critical state, may lead to numerous heterogeneous metabolic and functional disorders, both in the nervous system and in the other body systems. **Objective:** to improve intensive care of patients with acute cerebral insufficiency by correcting extracerebral disorders associated with zinc deficiency. **Materials and methods:** a clinical randomized cohort study included 94 patients aged 18 years with acute cerebral insufficiency. The concentrations of zinc, thiol compounds, intestinal fatty-acid-binding proteins, and interleukin-1 β were analyzed. The dynamic changes of these indicators, their relationships with each other, depending on the underlying pathology and the medical correction of zinc sulphate monohydrate and acetylcysteine, were evaluated. **Results and discussion:** there was a decrease in zinc and thiol compounds serum level in the examined patients that indicates an impairment of transport zinc regulation and antioxidant defence, an increase in the level of intestinal fatty-acid-binding proteins that is a marker of gastrointestinal damage of the mucous membrane of the tract. These changes, as well as the concentration of interleukin-1 β , are interrelated and depend on the zinc concentration. The exogenous introduction of zinc sulphate monohydrate and acetylcysteine promotes the normalization of the parameters studied. **Conclusions:** Patients with acute cerebral insufficiency have extracerebral disorders in the content of thiol compounds, as well as the disorders of the gastrointestinal mucous membrane and pro-inflammatory response. The exogenous introduction of zinc sulphate monohydrate and acetylcysteine contribute to eliminating such disorders.

DOI 10.31718/2077-1096.19.2. 86

УДК 616.12-008.1-072.7+616.24-007.63

Тягла О. С.

ПАРАМЕТРИ СПЕКТРАЛЬНОГО ТА ЧАСОВОГО АНАЛІЗУ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В УМОВАХ ДИСРЕГУЛЯЦІЇ АПОПТОТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПРИ БРОНХО-ЛЕГЕНЕВІЙ ПАТОЛОГІЇ У КОМОРБІДНОСТІ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Запорізький державний медичний університет

Згідно досліджень цілого ряду вчених, частота виникнення системної артеріальної гіпертензії у хронічних пульмонологічних хворих варіює від 0,4 до 27,7%. Мета: дослідження змін параметрів варіабельності серцевого ритму в залежності від рівня стану апоптотичних процесів у хворих із артеріальною гіпертензією на тлі хронічного обструктивного захворювання легень. Матеріали та методи. Було обстежено 25 чоловіків з діагнозом гіпертонічна хвороба II стадії і хронічне обструктивне захворювання легень II стадії без клінічно значущої супутньої патології, середній вік 51,72 \pm 1,22, більше 80% активні курці, індекс пачко-років 17,06 \pm 2,41, на шкідливий професійний фактор (виробничий) вказали 1/4 осіб. Результати. Index SDNN статистично достовірно ($p < 0,05$) паралельно із елевацією значень маркера апоптозу каспази-9 знижувався на 13,68%, порівнюючи між групами пацієнтів менше і більше IV квартиля згідно значень каспази-9. Значення LF у пацієнтів когорт менше і більше IV квартиля згідно значень каспази-9 демонструвало зниження на третину – 32,67% статистично достовірно ($p < 0,05$). HF при наростанні активності процесів апоптозу згідно значень каспази-9 знизився найбільш суттєво – на 48,92% статистично достовірно ($p < 0,05$). Висновок. У пацієнтів із хронічними обструктивним захворюванням легень на тлі артеріальної гіпертензії виявлена елевація стану симпатичного відділу вегетативної нервової системи і зниження активності парасимпатичної частини вегетативного забезпечення, що може потенційно асоціюватися із підвищенням ризиком появи серйозних кардіоваскулярних кейсів у пацієнтів із даною коморбідністю.

Ключові слова: симпатовагальний баланс, каспаза-9, часовий і спектральний аналіз, коморбідність, апоптоз.

Дана стаття є фрагментом НДР кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології ЗДМУ «Клініко-біохімічні та морфологічні аспекти діагностики та можливості фармакотерапевтичної корекції кардіоваскулярної патології у осіб різних вікових груп», № держ. реєстрації 0114U001393.

Згідно досліджень цілого ряду вчених [1], частота виникнення системної артеріальної гіпертензії (АГ) у хронічних пульмонологічних хворих варіює від 0,4 до 27,7%. Підвищення системного артеріального тиску (АТ) зумовлено поєднанням

легеневого захворювання з есенціальною артеріальною гіпертензією. Проте, це положення залишається спірним, оскільки справжня есенціальна артеріальна гіпертензія виявляється тільки у 3-8% всіх хворих з АГ при хронічному обструк-

тивному захворюванні легень (ХОЗЛ). З одного боку, поширеність АГ за останні 10 років не змінилася, обізнаність хворих про наявність даного захворювання зросла до 78%, приймають антигіпертензивні препарати 59% хворих АГ. З іншого боку, ефективно лікуються лише 22% хворих АГ [2]. Незаперечним є положення про роль АГ як фактора ризику розвитку ураження органів «мішеней» і пов'язаних з ними ускладнень – церебральних і когнітивних (судинні захворювання головного мозку, в тому числі транзиторне і гостре порушення мозкового кровообігу, з подальшим можливим розвитком різноманітних варіантів деменції (постінсультної та судинної підкоркової або бінсвангерівського типу), коронарних (ішемічна хвороба серця, включаючи інфаркт міокарда, серцева недостатність), ниркових (хронічна ниркова недостатність), що призводить до інвалідизації та смертності пацієнтів [3]. Механізм підвищення артеріального тиску при легеневої і легенево-серцевій недостатності ще не досить ясний. Морфологічна, а, отже, і функціональна неповноцінність перебудованих гілок бронхіальних артерій, а також вторинні зміни в них (тромбоз) можуть істотно змінити гемодинаміку, що проявляється клінічно підвищенням артеріального тиску – пульмоногенною артеріальною гіпертензією, а морфологічно – гіпертрофією лівого шлуночка.

Артеріальна гіпертензія, що може виникнути на фоні хронічного обструктивного захворювання легень, залежить від ступеня тяжкості перебігу даної легеневої патології, прохідності бронхіального дерева та зазвичай називається пульмоногенною, зустрічаючись у 18-30% випадків. Проте, можливий розвиток ХОЗЛ і на фоні раніше існуючої гіпертонічної хвороби або симптоматичної артеріальної гіпертензії. Кожна з цих нозологій значно змінює перебіг та наслідки цих захворювань[4].

Проблема артеріальної гіпертензії є загальносвітовою внаслідок своєї високої поширеності та супутнього ризику захворювань. Результати великого числа досліджень, опублікованих протягом останніх десятиліть, виявили відмінності в перебігу АГ, що, ймовірно, відображає вплив таких чинників, як вік населення, загальний стан здоров'я, екологія, навколишнє середовище, культура та інше. Рівень поширеності АГ за прогнозами буде збільшуватися, що пов'язано з такими факторами, як недолік фізичної активності, зловживання алкоголем, надмірне споживання солі, сімейний анамнез гіпертензії [5].

Структурно-функціональні зміни стану міокарду та системного кровотоку визначають особливості перебігу і прогнози для ХОЗЛ. Це поєднання зумовлене різними факторами, найбільш значущими з яких є: порушення вентиляційної функції легень, викликана гіпоксією дистрофія міокарда, токсичні впливи на міокард продуктів бронхолегеневого запалення, еритроцитоз, що збільшує навантаження на серце та гіперкатехо-

ламінемія. При наявності подібного нозологічного альянсу виникає взаємне ускладнення патологій. Гіпоксемія та епізоди її посилення призводять до прогресування гіпертензії, яка порушує альвеолярно-капілярну дифузію і газовий обмін, знижує насичення гемоглобіну киснем, і, отже, збільшує ризик розвитку гіпертонічної хвороби. Наявність порушень гемодинаміки створюють передумови для виникнення і прогресії серцевої недостатності. З боку ХОЗЛ до таких патологічних проявів можна віднести гіпоксичну гіперкатехоламінемію, респіраторний ацидоз, гіпомагнезіємію і гіпокаліємію. Одним з найбільш частих ускладнень у цій категорії хворих є легенева гіпертензія. Частота раптової смерті у хворих з ХОЗЛ зростає в 2 рази порівняно з пацієнтами без гіпоксичних зрушень. Артеріальна гіпоксемія стимулює розростання волокон еластину і колагену не тільки в міокарді, але і в судинах легень, периферичних судинах, що сприяє розвитку гіпертрофії і дисфункції міокарда обох шлуночків [6].

Проблемі вивчення варіабельності серцевого ритму (BCP) у хворих з АГ присвячена досить велика кількість публікацій [7], в яких описуються деякі особливості співвідношення тону симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи порівняно з такими в осіб з нормальним артеріальним тиском. Більшістю авторів продемонстровано зниження BCP на фоні гіпертонічної хвороби, переважно за рахунок показників SDNN, pNN50 і RMSSD, що вказує на зменшення парасимпатичних впливів на ритм серця і відносне збільшення симпатичного тону. Ступінь зниження BCP прямо залежить від рівня артеріального тиску і тривалості АГ і корелює з показником «навантаження тиском» і ризиком раптової смерті при АГ [8]. Проте, в наявних літературних джерелах практично відсутні відомості щодо особливостей BCP у хворих із таким важким коморбідним станом, як АГ та ХОЗЛ, що і обумовлює актуальність даного дослідження.

В останні десятиліття інтерес вчених у всьому світі привертає дослідження ролі загибелі клітин організму в розвитку серцево-судинних і легеневих захворювань. Уже накопичено чимало експериментальних доказів посилення апоптозу в міокарді при ішемії, гострому і хронічному перевантаженні, міокардитах [9]. Апоптогенними стимулами при гіпертензії можуть виступати активні форми кисню (АФК), ангіотензин II, розтягнення кардіоміоцитів та інші фактори. Можливо також, що істотний вплив на загибель серцевих міоцитів надає гіпертрофія міокарда, що розвивається при АГ. Разом з тим, незважаючи на дослідження, що проводяться в цій галузі, багато аспектів, що стосуються ініціації та реалізації апоптотичної програми в серцево-судинній і легеневої системах, залишаються не до кінця вивченими. Так, зокрема, практично немає відомостей про вплив хронічного гемодинамічного пе-

ревантаження лівого шлуночка на програмовану загибель клітин міокарда правого шлуночка [10].

Для розробки нових підходів до лікування захворювань серцево-судинної системи потрібно більш детальне вивчення молекулярних механізмів, залучених в програмовану загибель клітин [11]. В даний час пропонуються різні способи прямого придушення апоптозу, в тому числі пригнічення каспаз і блокада Fas-рецепторів. Проте, неселективна супресія апоптотичної загибелі може привести до збереження в організмі генетично дефектних і функціонально неповноцінних клітин. Слід враховувати і той факт, що посилення апоптозу вказує на суттєві порушення фізіологічних внутрішньоклітинних процесів, тому більш доцільним буде дослідження можливості придушення не самої загибелі клітин, а механізмів, що створюють умови для індукції даного процесу [12].

Мета роботи

Дослідження змін параметрів варіабельності серцевого ритму в залежності від рівня стану апоптотичних процесів у хворих із артеріальною гіпертензією на тлі хронічного обструктивного захворювання легень.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 25 чоловіків з діагнозом гіпертонічна хвороба (ГХ) II стадії і ХОЗЛ II стадії без клінічно значущої супутньої патології, середній вік $51,72 \pm 1,22$, більше 80% активні курці, індекс пачко-років $17,06 \pm 2,41$, на шкідливий професійний фактор (виробничий) вказали 1/4 осіб.

Ключові критерії включення у дослідження: наявність реєстрації синусового ритму у осіб із АГ та об'єктивними даними ХОЗЛ III-IV стадії (ОФВ₁ < 50% та ОФВ₁/ФЖЄЛ < 70%).

Всі пацієнти дали письмову добровільну згоду на участь в дослідженні та отримували традиційну терапію, відповідно до рекомендацій ВООЗ та локальних протоколів МОЗ.

Діагностика ХОЗЛ проводилася на підставі загальноприйнятих критеріїв. Хворі, які брали участь в дослідженні, мали переважно ХОЗЛ середнього і важкого ступеня (по GOLD). Оцінювали рівень обсягу форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) і величину співвідношення обсягу форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень (ОФВ₁ / ФЖЄЛ). Визначення функції зовнішнього дихання здійснювалося за стандартною методикою на спірографічному апараті «СПІРОКОМ» з використанням програмного забезпечення відповідно до рекомендацій Американської торакальної та Європейської респіраторної спільноти. При аналізі показників функції зовнішнього дихання ступінь бронхообструктивного синдрому оцінювали згідно з рекомендаціями Європейського респіраторного товариства [13], як легкий при об'ємі форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) більше ніж 70% від належного, середній – 50 – 69%, тяжкий

– менше ніж 50%.

Верифікацію АГ проводили згідно з Наказом МОЗ України від 24.05.2012 № 384. У всіх хворих діагностовано II стадію гіпертонічної хвороби. Ступінь АГ була у 12% перша, у 28% друга та у 60%, відповідно, третя.

Дослідження ВСР проводили в умовах, максимально наближених до стану основного обміну. Використовували прилад «DiaCard 2.0» (Сольвейг, Україна) для добового моніторингу ЕКГ. Реєстрація ЕКГ проводилася в кімнаті, ізольованій від сторонніх шумів і надлишкового освітлення, в один і той же час (з 8.00 до 10.00), пацієнт перебував у положенні лежачи на спині з закритими очима протягом 10 хвилин, після чого він вів звичайний, характерний для нього спосіб життя. Вивчали 5-хвилинний відрізок запису кардіоінтервалограм. Користувалися тимчасовими та спектральними показниками, прийнятими Робочою групою Європейського товариства кардіологів по вивченню варіабельності серцевого ритму. Оцінювали наступні показники:

SDNN – стандартне відхилення повного масиву кардіоінтервалів, відображає сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу

- RMSSD – квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар NN інтервалів, виражений в мс;

- PNN50% – відсоток NN інтервалів від загальної кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мс, виражений в %;

- LF – потужність низькочастотного спектра кардіоінтервалограм в діапазоні 0,04-0,15 Гц, розрахована методом швидкого перетворення Фур'є виражена в $ms^2/Гц$;

- HF – потужність високочастотного спектра кардіоінтервалограм в діапазоні 0,15-0,4 Гц, розрахована методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в $ms^2/Гц$;

- LF_n – потужність низькочастотного спектра кардіоінтервалограм, виражена в нормалізованих одиницях, розраховували за формулою: $LF_n = 100 \times LF / (LF + HF)$, де LF – потужність низькочастотного спектра, виражена в $ms^2/Гц$; HF – потужність високочастотного спектра, виражена в $ms^2/Гц$;

- HF_n – потужність високочастотного спектра кардіоінтервалограм, виражена в нормалізованих одиницях, розраховували за формулою: $HF_n = 100 \times HF / (LF + HF)$, де LF – потужність низькочастотного спектра, виражена в $ms^2/Гц$; HF – потужність високочастотного спектра, виражена в $ms^2/Гц$;

- LF/HF – відношення симпатовагального балансу, розраховували шляхом ділення значення потужності низькочастотного спектра на значення потужності високочастотного спектра.

Вміст CASPASE-9 в плазмі крові визначали з використанням відповідних тест-систем ІФА (виробник - Bender Medsystems, Австрія) в Навчальному медико-лабораторному центрі ЗДМУ згі-

дно з доданою до набору інструкцією (зав. проф. Абрамов А.В.).

Використовували в рамках статистичної обробці даних ліцензійну програму «STATISTICA for Windows 6.1» (StatSoft Inc., США, серійний номер RGXR412D674002FWC7). Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критерієм Shapiro-Wilk (W). Дані представлені у вигляді середнього і стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення (95% довірчий інтервал (95% ДІ)). Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частоти зустрічі показників проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості. До-

стовірними вважали відмінності при рівні значущості менше 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці розглянуті особливості ВСР у пацієнтів основної групи залежно від степеню активності реалізації апоптозної програми у хворих із ХОЗЛ при ГХ. З цією метою ми розподілили хворих на 2 підгрупи в залежності від ступеня експресії цистеїнової протеази 9 типу: I-III vs IV квартиля.

При аналізі часових показників у хворих, яких обстежували в рамках цієї роботи, ми виявили наступні зміни ВСР (таблиця).

Таблиця
Характеристика параметрів варіабельності серцевого ритму в обстежених осіб в залежності від інтенсивності процесів апоптозу

Показники	Рівень каспази 9		Різниця між групами
	Менше IV квартиль (<Q75)	Більше IV квартиль (\geq Q75)	
	1	2	
Часовий аналіз			
index SDNN, мс	42,53 \pm 3,41 (35,84-49,22)	36,71 \pm 2,96 (30,92-42,51)*	-13,68%
SDNN, мс	87,47 \pm 11,39 (65,15-109,78)	84,43 \pm 10,61 (63,64-105,22)	-3,48%
SDANN, мс	118,73 \pm 15,32 (88,7-148,77)	148,43 \pm 30,3 (89,05-207,81)	25,01%
RMSSD, мс	19,2 \pm 1,63 (16-22,4)	13,14 \pm 1,24 (10,71-15,58)*	-31,56%
pNN50, %	1,95 \pm 0,62 (0,75-3,16)	0,44 \pm 0,12 (0,21-0,68)*	-77,44%
Спектральний аналіз			
LF, мс ² /Гц	511,73 \pm 105,5 (304,95-718,52)	344,57 \pm 80,34 (187,1-502,04)*	-32,67%
LFn, н.од.	81,34 \pm 0,59 (80,19-82,49)	86,33 \pm 0,89 (84,59-88,08)	6,13%
HF, мс ² /Гц	114,67 \pm 24,2 (67,24-162,09)	58,57 \pm 18,02 (23,26-93,88) *	-48,92%
HFn, н.од.	18,66 \pm 0,59 (17,51-19,81)	13,67 \pm 0,89 (11,92-15,41) *	-26,74%
LF/HF, ум.од.	4,47 \pm 0,26 (3,97-4,97)	6,46 \pm 0,37 (5,73-7,2) *	44,52%
TP, мс ² /Гц	1929,13 \pm 293,66 (1353,55-2504,71)	1435 \pm 199,6 (1043,79-1826,21) *	-25,61%

Примітка: * - відмінності з 1 підгрупою достовірні (p<0,05).

Так, індекс стандартного відхилення всіх інтервалів NN – index SDNN статистично достовірно (p<0,05) паралельно із елевацією значень маркера апоптозу каспази-9 знижувався на 13,68%, порівнюючи між групами пацієнтів менше і більше IV квартиля згідно значень каспази-9. Стандартне відхилення всіх інтервалів NN – SDNN при цьому зменшилось із 87,47 \pm 11,39 до 84,43 \pm 10,61 мс, тобто на 3,48% із збільшенням значень каспази-9.

Стандартне відхилення середніх значень NN інтервалів, обчислених за всіма 5-хвилинними сегментами протягом всього запису (SDANN) збільшилось на 25,01% відповідно до підвищення рівня каспази-9 у пацієнтів більше IV квартиля порівняно із пацієнтами менше IV квартиля.

Квадратний корінь з середньої суми квадратів

різниць між суміжними NN інтервалами – RMSSD із ростом значень каспази-9 у когортах досліджуваних пацієнтів зменшився на третину – 31,56% статистично достовірно (p<0,05).

Відсоток різниці між суміжними NN інтервалами, що відрізняються більш ніж на 50 мс – pNN50 демонстрував найбільшу різницю між групами пацієнтів менше і більше IV квартиля згідно значень каспази-9, адже депресія даного показника ВСР із збільшенням активності апоптотичних процесів у пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ та ГХ становила 77,44%, будучи при цьому статистично значимою (p<0,05).

Отже, чим вище активність процесів апоптозу в організмі пацієнтів із поєднаним захворюванням легеневої та серцево-судинної системи, тим менше показники часового аналізу ВСР, що сві-

дчить про високий ризик розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій у даної когорти хворих.

Також був проведений спектральний аналіз ВСР пацієнтів із різними значеннями каспази-9. Досліджували, зокрема, низькочастотний (low frequency – LF) показник, на потужність в цьому діапазоні має вплив зміна тонуусу обох компонентів вегетативної нервової системи (ВНС) – симпатичної та парасимпатичної. Згідно з даними більшості досліджень, потужність низькочастотного компонента відображає рівень тонуусу симпатичного відділу ВНС. Значення LF у пацієнтів когорт менше і більше IV квартиля згідно значень каспази-9 демонструвало зниження на третину – 32,67% статистично достовірно ($p < 0,05$). LFn% - нормована потужність низьких частот при цьому збільшилася на 6,13%.

Високочастотний показник (high frequency – HF) – потужність в цьому частотному діапазоні визначається в основному парасимпатичним впливом і обумовлена дихальною аритмією. HF при наростанні активності процесів апоптозу згідно значень каспази-9 знизився найбільш суттєво – на 48,92% статистично достовірно ($p < 0,05$) порівняно між пацієнтами менше і більше IV квартиля рівня каспази-9. HFn% - нормована потужність високих частот статистично достовірно ($p < 0,05$) знизилась на 26,74%.

Індекс LF/HF, що є маркером співвідношення симпатичного і парасимпатичного впливів на серцево-судинну систему, збільшився на 44,52% при елевації каспази-9 до IV квартиля. При цьому TP – загальна спектральна потужність зменшилась на 25,61% статистично достовірно ($p < 0,05$).

Отримані результати спектрального аналізу ВСР свідчать про значну активацію симпатичного відділу ВНС при одночасному зниженні тонуусу парасимпатичного відділу ВНС у пацієнтів із більш високими значеннями маркеру активності апоптозу – каспази-9, що в майбутньому може призвести до обтяження перебігу АГ на фоні ХОЗЛ та до виникнення цілого ряду кардіальних ускладнень.

Причому, слід зазначити, що у когорті осіб із високими концентраційними показниками рівня каспази-9, достовірно частіше реєструвалися хворі із низькими значеннями показника SDANN, предиктору негативного прогнозу ($\chi^2=4,1$ при $p < 0,05$).

Таким чином, у пацієнтів із ХОЗЛ на тлі АГ виявлена елевація стану симпатичного відділу вегетативної нервової системи і зниження активності парасимпатичної частини вегетативного забезпечення, що може потенційно асоціюватися із підвищенням ризиком появи серйозних кардіоваскулярних кейсів у пацієнтів із даною коморбідністю

Далі, для оцінки спрямованості, тісноти та характеру пов'язаності між показниками між досліджуваними змінними, був проведений регре-

сійний аналіз з метою побудови функціональної залежності. В якості незалежного аргументу (X) розглядали рівень активності каспази-9, а в якості залежної змінної (Y) – показник LF/HF. Отримані дані свідчили про те, що взаємозв'язок між числовими змінними у пацієнтів із рівнем каспази-9 менше 4 квартиля мала недостовірний характер, при цьому у хворих високою експресією даної цистеїнової протеази отримане співвідношення з високим ступенем точності і адекватності апроксимувалось моделлю експоненціального вигляду, а саме: $Y = 4,0578 \cdot \exp(0,0901 \cdot X)$ при $R = 0,547$, $R^2 = 0,30$, нормований $R^2 = 0,29$, $p = 0,0083$). Таким чином, був продемонстрований достовірний щільний взаємозв'язок між значеннями представника сигнального ланцюга апоптозу, ефекторної каспази, і ступенем порушення відношення низькочастотного і високочастотного компонентів варіабельності серцевого ритму, причому ця модель пояснює близько 30% всієї дисперсії ключового показника активації симпатичної системи, що свідчить про потенційно високий ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Таким чином, проведений регресійний аналіз показав наявність змін параметрів варіабельності серцевого ритму в залежності від рівня експресії каспази-9 у хворих із АГ на тлі ХОЗЛ, що свідчить про можливу нову «мішень» терапевтичної стратегії при ХОЗЛ – модуляція апоптотичної регуляції

Згідно літературних даних, для хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ХОЗЛ характерні значні коливання клінічних вимірювань артеріального тиску, особливо систолічного, який знижується на тлі медикаментозної терапії тільки в денний час, залишаючись без істотних коливань в нічний час, у зв'язку з чим, можна розцінити цей фактор, як такий, що має причинно-наслідковий зв'язок із розвитком резистентності до терапії. Перебіг артеріальної гіпертензії характеризується більш раннім (від моменту маніфестації артеріальної гіпертензії) проявом уражень органів-мішеней і асоціацією факторів ризику (дисметаболических і гемодинамічних), серед яких особливо виділяються підвищення індексу талія / стегно, зниження фракції викиду і порушення діастолічної функції лівого шлуночка, гіперліпідемія і гіперкоагуляція. Ураження серця при артеріальній гіпертензії в поєднанні з ХОЗЛ проходить в своєму розвитку ряд етапів: прихована дисфункція діастолічного лівого шлуночка, діастолічна дисфункція лівого шлуночка в спокої по гіпертрофічному типу, декомпенсація серцевої діяльності та розвиток діастолічної форми хронічної серцевої недостатності. Зміни субпопуляційних співвідношень Т-лімфоцитів – зниження експресії CD4-позитивних і збільшення експресії CD8-позитивних Т-клітин з інверсією імунорегуляторного індексу у хворих резистентною артеріальною гіпертензією свідчать про наявність імунопатологічних зрушень [14]. Про підвищення антигенного навантаження у хворих з артеріаль-

ною гіпертензією свідчить підвищення відносно-го і абсолютного вмісту натуральних кілерів і моноцитів / макрофагів. Збільшення вмісту ІЛ-2 (на тлі відсутності зміни СД-4) при артеріальній гіпертензії свідчить про вибіркове підвищення активності Th1 субпопуляції Т-хелперних клітин при розвитку резистентності до антигіпертензивної терапії. Підвищення вмісту інтерлейкіну ІЛ-2 (що сприяє зниженню чутливості лімфоцитів до апоптозу) та ІЛ-8 (є протизапальним цитокином, що стимулює адгезивні властивості нейтрофілів) при відсутності істотних зрушень вмісту цитокину ФНПа у хворих з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ХОЗЛ вказує на можливість існування причинно-наслідкового взаємозв'язку між прогресуючим перебігом органних уражень і особливістю цитокинового профілю при даній патології. Посилення експресії Fas-рецептора при зниженні індексу реалізації апоптозу при артеріальній гіпертензії може свідчити про наявність імунозалежних аутоагресивних реакцій. Підвищення вмісту фактора Вілебранда на тлі гіперліпопротеїнемії у хворих з артеріальною гіпертензією свідчить про виражену ендотеліальну дисфункцію, що сприяє збільшенню ризику розвитку судинних ускладнень. Для артеріальної гіпертензії характерна стимуляція неспецифічної запальної реакції з порушенням медіаторної рівноваги, що веде до зрушень у вмісті білків гострої фази, дисфункції ендотелію судин і розвитку тромбофілічних станів, які підвищують ризик розвитку судинних ускладнень і посилюють органні ураження [15].

Артеріальна гіпертензія в поєднанні з ХОЗЛ, незалежно від варіанту підвищення артеріального тиску, супроводжується ремоделюванням лівого шлуночка переважно за типом концентричної гіпертрофії (53%) з прогресуванням вікзалежного порушення його діастолічної функції, в основному, по рестриктивному типу (85%), а також збільшенням кінцевого діастолічного розміру лівого передсердя. Незалежними факторами формування гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію в даній категорії пацієнтів є підвищення середньоденного систолічного артеріального тиску і відносне значення потужності низьких частот, а предикторами прогресування порушення його діастолічної функції – відсутність адекватного зниження діастолічного артеріального тиску в нічні години і збільшення холестерину ліпопротеїнів низької щільності [16].

Аналіз ВСР свідчить про наявність асоціації зниження ВСР з розвитком АГ. У ряді досліджень показано, що АГ характеризується зростанням низькочастотних (переважно симпатичних) впливів на серцевий ритм. Інші автори відзначають у хворих на артеріальну гіпертензію зниження високочастотного (вагусного) компонента спектру, що свідчить про зменшення тону-су парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. У Фремінгемському дослідження

найбільш прогностично значущим в плані розвитку АГ був низькочастотний параметр спектру, але тільки у чоловіків. Виявлено відмінності характеристик ВСР при I і II стадіях гіпертонічної хвороби (ГХ), що може служити неспецифічними диференційно-діагностичними маркерами функціональних порушень судинного тону-су і процесів кардіоваскулярного ремоделювання [17].

Результати досліджень свідчать про те, що при збільшенні ступеня АГ знижується загальна ВРС. Проте ряд авторів вважає, що на тимчасові показники ВСР впливає не ступінь АГ, а наявність у хворих високого і дуже високого ризику серцево-судинних ускладнень. Виявлено істотне зниження ВСР в групі пацієнтів із вираженою, переважно нічною, АГ і високим ступенем ризику. Вивчення кореляційних зв'язків часових показників ВСР і рівня артеріального тиску показало більш низьку варіабельність ритму серця у осіб з високими цифрами діастолічного тиску. У той же час, приблизно у кожного четвертого хворого спостерігається невідповідність між ступенем тяжкості АГ і показниками спектральної потужності ВСР [18].

В даний час відсутність адекватного фізіологічного нічного зниження АТ розглядається в якості самостійного прогностичного фактора в плані розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих АГ, однак причини порушення добового ритму у вигляді монофазної кривої без зниження АТ вночі до кінця не вивчені. Є дані про підвищення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи у хворих АГ у випадках стабільного підвищення АТ без його нічного зниження. У той же час в ряді досліджень показано, що циркадні параметри артеріального тиску визначаються активністю парасимпатичного відділу нервової системи. Підвищена варіабельність АТ також може бути відображенням надлишкової реактивності симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Однак ряд дослідників не знайшли зв'язку вегетативної регуляції ритму серця і добової динаміки АТ і констатують виражену індивідуальність відношення показників ВСР і АТ у конкретного пацієнта [19].

Оцінка вихідного вегетативного статусу у хворих на ГХ і спрямованості його змін після прийому антигіпертензивних препаратів, проведена в рамках гострих медикаментозних проб, дозволяє говорити про можливість адекватно здійснити вибір медикаментозної терапії та прогнозувати її ефективність. Разом з тим даних, що свідчать про позитивний вплив антигіпертензивної фармакотерапії на варіабельність ритму серця та можливості корекції вегетативної дисфункції, недостатньо [20].

В останні роки отримані дані, що свідчать про зв'язок АГ з дихальними порушеннями під час сну, зокрема з синдромом обструктивного апное уві сні, який зустрічається приблизно у 30% пацієнтів з ГХ і призводить до збільшення варіабельності і порушення добового ритму АТ, рефра-

ктерності до антигіпертензивної терапії. Причиною спотвореного нічного профілю АТ у даної групи пацієнтів можуть бути часті повторні мікропробудження після закінчення нападу апное, що призводять до вираженої стимуляції симпатoadреналових механізмів, особливо в ранковий час. Відзначено високу симпатичну активність не тільки в нічний, але і в денний час, що пов'язано з наявністю денного гіпопное у даної групи хворих [21].

Існують дані про те, що у хворих з генетично обумовленою гіпертонією відбувається посилення апоптозу з віком. Причому воно передуює значним змінам артеріального тиску. Так, у дослідженні показано, що в осіб з обтяженим сімейним анамнезом по АГ і хворих на гіпертонічну хворобу більш високий систолічний АТ і діастолічний АТ асоційований з носійством генотипу Т3 в гені апоптоз-індукуючого фактора АІФ. Поліморфні маркери гена каспаз 9 CASP9 у хворих ГБ асоційовані з різними діапазонами (квартилями) швидкості Na⁺- Li⁺ -антитранспорту в мембрані еритроцита. Також поліморфізм GA в гені CASP9, за даними багатофакторного аналізу, є одним з основних факторів, що формує прогноз антигіпертензивної терапії [22].

При пошкодженні тканин серцево-судинної і легеневої систем значно підвищується концентрація білків теплового шоку-70 (HSP70), фібриногену, фібронектину, які є ендогенними лігандами для T₀11-подібних рецепторів-4 (TLR4) – ключових рецепторів вродженого імунітету, активіація яких супроводжується експресією генів цитокінів та інших сигнальних пептидів. Одним з основних ефекторних цитокінів активації TLR4 є фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП-альфа), ефекторні рецептори якого (ФНП-рецептор 1-го типу, Fas-рецептор) беруть участь, в тому числі, і в регуляції апоптозу. Осередок гострого ішемічного пошкодження тканини стає джерелом матриксних металопротеїназ, а також різних білків і молекул, які ініціюють аутоімунну відповідь, що супроводжується продукцією імуноглобулінів з аномальною температурною розчинністю, здатних утворювати імунні комплекси з кровлястостями [23].

У ранній фазі інфекції запальна відповідь залучає в осередок інфекції неспецифічні фактори захисту, зокрема, запальні клітини: гранулоцити і макрофаги. Пізніше в осередок запалення проникають ефекторні клітини специфічної імунної відповіді – Т-лімфоцити. Підвищена проникність судин дозволяє виходити в інфіковані тканини антитілам-імуноглобулінам і компонентам комплексу. Антитіла ізо типу імуноглобуліну Е здатні зв'язуватися з високоафінними рецепторами на мембранах опасистих клітин і базофілів. Надалі вони взаємодіють з полівалентними молекулами антигену, відбувається викид попередньо синтезованих медіаторів запалення і «запуск» запальної відповіді. Хронічні запальні процеси підтримуються за участю Т-лімфоцитів, які

своїми продуктами – цитокінами активують макрофаги.

Активовані макрофаги викликають місцеве пошкодження тканин за рахунок секреції цитокінів. Клітини і молекули імунної системи беруть безпосередню участь в запальних реакціях, взаємодіючи з клітинами ендотелію судин, сполучної тканини та іншими. Всі ці клітини продукують і секретиують медіатори запалення, прозапальні цитокіни та інші молекули, які беруть участь в запаленні [24].

Поряд із місцевими ефектами прозапальні цитокіни викликають ряд системних реакцій. Одним із системних ефектів прозапальних цитокінів є індукція лейкоцитозу, тобто збільшення кількості циркулюючих лейкоцитів за рахунок прискорення їх виходу з кісткового мозку і депо, де вони можуть тривалий час зберігатися в стані адгезії. Прозапальні цитокіни рекрутують у вогнище запалення не тільки фагоцитуючі клітини, але і лімфоцити, зокрема Т-лімфоцити, які під впливом цитокінів активуються і починають продукувати і секретувати цитокіни: IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, IFN і інші. Протизапальні цитокіни (IL-4, IL-10) можуть пригнічувати продукцію та секрецію прозапальних цитокінів на більш пізніх етапах запалення, коли включаються механізми негативної регуляції зі зворотним зв'язком [25].

Реакція апоптозу в комплексній оцінці імунного статусу набуває велику практичну значимість для діагностики, прогнозування та моніторингу захворювання. У зв'язку з цим вивчення механізму участі клітинних факторів, імунної системи в цілому, молекул адгезії, учасників реакції апоптозу в розвитку дисфункції ендотелію при легневих захворюваннях у хворих АГ є важливим актуальним завданням. Механізми, що регулюють імунну відповідь при АГ в поєднанні з ХОЗЛ, мало вивчені, до кінця не з'ясована роль реакції апоптозу в перебігу захворювання. Дослідження процесів, які контролюють проліферативні і апоптотичні механізми при АГ в поєднанні з ХОЗЛ можуть бути цінними в діагностиці уражень органів-мішеней, що має важливе прогностичне значення і дозволить уточнити деякі ланки патогенезу.

Висновки

1. У пацієнтів із ХОЗЛ на тлі АГ виявлена елевация стану симпатичного відділу вегетативної нервової системи і зниження активності парасимпатичної частини вегетативного забезпечення, що може потенційно асоціюватися із підвищеним ризиком появи серйозних кардіоваскулярних кейсів у пацієнтів із даною коморбідністю.

2. Інтенсифікація апоптотичних процесів достовірно спряжена із активацією симпатичного відділу вегетативної нервової системи, про що свідчить статистично значуще зростання показника симпато-вагального балансу LF/HF на 44,52%.

3. У когорті осіб із високими концентраційними показниками рівня каспази-9, достовірно частіше реєструвалися хворі із низькими значеннями показника SDANN ($\chi^2=4,1$ при $p<0,05$).

4. Проведений регресійний аналіз показав наявність змін параметрів варіабельності серцевого ритму в залежності від рівня експресії каспази-9 у хворих із АГ на тлі ХОЗЛ, що свідчить про можливу нову «мішень» терапевтичної стратегії при ХОЗЛ – модуляція апоптотичної регуляції.

Перспективою для подальших досліджень є оцінка динаміки клінічного ефекту терапії хворих з розглянутої коморбідністю в залежності від коваріати – початкового рівня каспази-9, як потенційного предиктора позитивності лікування.

Література

- Huang YL, Min J, Li GH, Zheng YQ, Wu LH, Wang SJ, et al. The Clinical Study of Comorbidities and Systemic Inflammation in COPD. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2019 Jan; 50(1): 88-108.
- Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Sci (Lond). 2019 Apr 12; 133(7): 885-904. doi: 10.1042/CS20180316
- Eriksson B, Backman H, Ekerljung L, Axelsson M, Lindberg A, Rönmark E, et al. Pattern of Cardiovascular Comorbidity in COPD in a Country with Low-smoking Prevalence: Results from Two-population-based Cohorts from Sweden. COPD. 2018 Oct; 15(5): 454-63. doi: 10.1080/15412555.2018.1535580
- Arslan S, Yildiz G, Özdemir L, Kaysoydu E, Özdemir B. Association between blood pressure, inflammation and spirometry parameters in chronic obstructive pulmonary disease. Korean J Intern Med. 2019 Jan; 34(1): 108-15. doi: 10.3904/kjim.2017.284
- Hong Y, Graham MM, Southern D, McMurtry MS. The Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography. COPD. 2019 Mar 22; 1-6. doi: 10.1080/15412555.2019.1566894
- Aramburu A, Arostegui I, Moraza J, Barrio I, Aburto M, García-Loizaga A, et al. COPD classification models and mortality prediction capacity. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019 Mar 7; 14: 605-13. doi: 10.2147/COPD
- Witte C, Meyer Zur Heide Genannt Meyer-Arend JU, Andrié R, Schrickel JW, Hammerstingl C, Schwab JO, et al. Heart Rate Variability and Arrhythmic Burden in Pulmonary Hypertension. Adv Exp Med Biol. 2016; 934: 9-22. doi: 10.1007/5584_2016_18
- Volchkova EA, Zateishchikova AA, Shavrin IV, Kiselev DG, Brazhnik VA, Privalov DV, et al. Association of parameters of heart rate variability with severity of bronchial obstruction and presence of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Kardiologiya. 2012; 52(7): 42-9.
- Bubnova VS. Gypertonycheskaya bolezn u muzhchyn mladogo vozrasta: vozmozhnosty lechenyya [Hypertension in young men: treatment options]. Arteryalnaya gypertenzya. 2010; 1: 62-5. [Russian]
- Burmasova AV, Karpyn VA, Shuvalova OY. Kompleksnaya terapiya bolnykh rannymy formamy arterialnoy gypertenzyi [Combined therapy of patients with early forms of arterial hypertension]. Lechashchyy vrach. 2012; 2: 27-31. [Russian]
- Sauler M, Bazan IS, Lee PJ. Cell Death in the Lung: The Apoptosis-Necroptosis Axis. Annu Rev Physiol. 2019 Feb 10; 81: 375-402. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114320
- Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV. Ynnovatsyonnye podkhody k lechenyyu arterialnoy gypertenzyi [Innovative approaches to the treatment of arterial hypertension]. Vrach. 2010; 4: 2-7. [Russian]
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. Eur Respir J. 1995; 8: 1398-420.
- Mitchell GF, Hwang SJ, Vasani RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events Study: the Framingham Heart. Circulation. 2010; 121(4): 505-11.
- Fujita M, Ouchi H, Ikegame S, Harada E, Matsumoto T, Uchino J, et al. Critical role of tumor necrosis factor receptor 1 in the pathogenesis of pulmonary emphysema in mice. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Jul 28; 11: 1705-12. doi: 10.2147/COPD.S108919
- Aksenova TA, Gorbunov VV, Tsarenok SY. Pulse wave velocity and other indicators of arterial stiffness in hypertension comorbidity and chronic obstructive pulmonary disease. Ter Arkh. 2018 Apr 19; 90(3): 10-5. doi: 10.26442/terarkh201890310-15
- Rasheedy D, Taha HM. Cardiac autonomic neuropathy: The hidden cardiovascular comorbidity in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease attending primary care settings. Geriatr Gerontol Int. 2016 Mar; 16(3): 329-35. doi: 10.1111/ggi.12473
- Iturriaga R, Moya EA, Del Rio R. Cardiorespiratory alterations induced by intermittent hypoxia in a rat model of sleep apnea. Adv Exp Med Biol. 2010; 669: 271-4. doi: 10.1007/978-1-4419-5692-7_55
- Courtney R, Cohen M, van Dixhoorn J. Relationship between dysfunctional breathing patterns and ability to achieve target heart rate variability with features of "coherence" during biofeedback. Altern Ther Health Med. 2011 May-Jun; 17(3): 38-44.
- Dalal J, Dasbiswas A, Sathyamurthy I, Maddury SR, Kerkar P, Bansal S, et al. Heart Rate in Hypertension: Review and Expert Opinion. Int J Hypertens. 2019 Feb 19; 2019: 2087064. doi: 10.1155/2019/2087064
- Hill LK, Thayer JF. The Autonomic Nervous System and Hypertension: Ethnic Differences and Psychosocial Factors. Curr Cardiol Rep. 2019 Feb 28; 21(3): 15. doi: 10.1007/s11886-019-1100-5
- Burgel PR, Bourdin A, Pilette C, Garcia G, Chanez P, Tillie-Leblond I. Structural abnormalities and inflammation in COPD: a focus on small airways. Rev Mal Respir. 2011 Jun; 28(6): 749-60. doi: 10.1016/j.rmr.2011.01.009
- Belolapenko YA, Abdrashytova AT. Narusheniye regulyatsyy apoptoza pry starenyy [Dysregulation of apoptosis during aging]. Astrakhanskiy meditsynskiy zhurnal. 2010; 2: 26-31. [Russian]
- Yu WC, Guo CH. Apoptosis versus proliferation activities of pulmonary artery smooth muscle cells in pulmonary arterial hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2007 Sep; 30(9): 657-61.
- Luo L, Liu Y, Chen D, Chen F, Lan HB, Xie C. CD30 Is Highly Expressed in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Induces the Pulmonary Vascular Remodeling. Biomed Res Int. 2018 Jun 10; 2018: 3261436. doi: 10.1155/2018/3261436

Реферат

ПАРАМЕТРЫ СПЕКТРАЛЬНОГО И ВРЕМЕННОГО АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В УСЛОВИЯХ ДИСРЕГУЛЯЦИИ АПОПТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ В КОМОРБИДНОСТИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Тяглая О.С.

Ключевые слова: симпатовагальный баланс, каспаза-9, временной и спектральный анализ, коморбидность, апоптоз.

Согласно исследованиям целого ряда ученых, частота возникновения системной артериальной гипертензии у хронических пульмонологических больных варьирует от 0,4 до 27,7%. Цель: исследование изменений параметров вариабельности сердечного ритма в зависимости от уровня состояния апоптотических процессов у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического obstructивного заболевания легких. Материалы и методы. Было обследовано 25 мужчин с диагнозом гипертоническая болезнь II стадии и хроническое obstructивное заболевание легких II стадии без клинически значимой сопутствующей патологии, средний возраст 51,72±1,22, более 80% активные курильщики, индекс пачко-лет 17,06±2,41, на вредный профессиональный фактор (производственный) указали 1/4 человек. Результаты. Index SDNN статистически достоверно ($p<0,05$) параллельно с элевацией значений маркера апоптоза каспазы-9 снижался на 13,68%, сравнивая между группами пациентов меньше и более IV квартиля согласно значений каспазы-9. Значение LF у пациентов когорт меньше и более IV квартиля согласно значений каспазы-9 демонстрировало снижение на треть – 32,67% статис-

тически достоверно ($p < 0,05$). HF при нарастании активности процессов апоптоза согласно значений каспазы-9 снизился наиболее существенно – на 48,92% статистически достоверно ($p < 0,05$). Вывод. У пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких на фоне артериальной гипертензии выявлена элевация состояния симпатического отдела вегетативной нервной системы и снижение активности парасимпатической части вегетативного обеспечения, которое может потенциально ассоциироваться с повышенным риском появления серьезных сердечно-сосудистых кейсов у пациентов с данной коморбидностью.

Summary

PARAMETERS OF SPECTRAL AND TEMPORAL ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY IN THE CONDITIONS OF DISREGULATION OF APOPTOTIC ACTIVITY IN BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY AND COMORBIDITY WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Тягала О.С.

Key words: sympathovagal balance, caspase-9, temporal and spectral analysis, comorbidity, apoptosis.

According to numerous reports, the prevalence rate of systemic arterial hypertension in patients with chronic pulmonary diseases varies from 0.4 to 27.7%. The number of authors have shown a decrease in heart rate variability against the background of hypertension, mainly due to the SDNN (the standard deviation of the normal-to-normal RR intervals) and RMSSD (the root mean square of successive RR-interval differences), indicating a decrease in parasympathetic effects on the heart rhythm and a relative increase in sympathetic tone.

Objective: to study changes in heart rate variability parameters depending on the level of apoptotic processes in patients with arterial hypertension against the background of chronic obstructive pulmonary disease.

Materials and methods. We examined 25 men with a diagnosis of arterial hypertension stage II and chronic obstructive pulmonary disease stage II without clinically significant comorbidities, whose average age was 51.72 ± 1.22 ; more than 80% of them were active smokers, pack-years index was 17.06 ± 2.41 , the harmful professional factor were indicated by 1/4 people.

The verification of arterial hypertension was carried out in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated May 24, 2012 № 384. All patients were diagnosed with stage II of hypertension. Arterial hypertension degree was diagnosed in 12% patients – first, in 28% patients – second and in 60% patients, respectively, third. Participants expressed their willingness to be included in medical research.

Results. Index SDNN statistically significantly ($p < 0.05$) in parallel with the elevation of the values of the marker of apoptosis of caspase-9 decreased by 13.68%, comparing between groups of patients less and more than IV quartile according to the values of caspase-9. The LF (Low Frequency power: frequency activity in the 0.04 - 0.15Hz range) value in patients with a cohort of less and more than IV quartile according to the values of caspase-9 showed a statistically significant decrease by 32.67% ($p < 0.05$). HF (High Frequency power: frequency activity in the 0.15 - 0.40Hz range) with an increase in the activity of apoptosis processes according to the values of caspase-9 decreased most significantly significant, by 48.92% ($p < 0.05$).

To assess the direction, the tightness and the nature of the relationship between the indices between the studied variables, a regression analysis was conducted to construct a functional dependence. As independent argument (X) considered the level of caspase-9 activity, and as a dependent variable (Y) considered the indicator LF / HF (LF/HF Ratio: A ratio of Low Frequency to High Frequency). The obtained data indicated that the correlation between numerical variables in patients with caspase-9 level less than 4 quartiles had an unreliable character, while in patients with high expression of this cysteine protease the correlation obtained with a high degree of accuracy and adequacy was approximated by the model of exponential form, and namely: $Y = 4,0578 * \exp(0,0901 * X)$ at $R = 0,547$, $R^2 = 0,30$, normalized $R^2 = 0,29$, $p = 0,0083$.

Conclusion. Elevation of the state of the sympathetic part of the autonomic nervous system and a decrease in the activity of the parasympathetic part of the autonomic support, which can potentially be associated with an increased risk of serious cardiovascular cases in patients with this comorbidity, were found in patients with chronic obstructive pulmonary disease against the background of arterial hypertension.