



## Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: можливості немедикаментозного лікування (огляд літератури та власний досвід)

Н. В. Вантюх  \*<sup>B,C,D</sup>, О. І. Лемко  <sup>A,C,E,F</sup>

ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» Міністерства охорони здоров'я України», м. Ужгород

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

### Ключові слова:

хронічне обструктивне захворювання легень, ендотеліальна дисфункція, галоаерозоль-терапія.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 708-714

\*E-mail: natalyvan1@gmail.com

**Мета роботи** – вивчити можливості застосування немедикаментозних лікувальних факторів для корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

**Результати.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – системне захворювання, однією з патогенетичних ланок якого є ендотеліальна дисфункція (ЕД), що спричиняє розвиток коморбідної серцево-судинної патології. Базове лікування хворих на ХОЗЛ передбачає застосування медикаментів, що можуть негативно впливати на неї, а деякі препарати для лікування кардіальної патології можуть посилювати бронхообструкцію. Отже, особливо поза гострим періодом хвороби, постає питання пошуку немедикаментозних методів корекції ЕД. Серед апаратних методів застосовують озонотерапію, синглетно-кисневу терапію та її поєднання з магнітотерапією, низькоінтенсивне лазерне випромінювання (НІЛВ), ультразвукову терапію, поєднання лазеротерапії з балнеолікуванням. Ці методи чинять антиоксидантний, бронхолітичний і протизапальний впливи, сприяють поліпшенню гемодинаміки, реологічних властивостей крові та мікроциркуляції. Застосовують також інтервальну гіпокситерапію, оскільки у відповідь на гіпоксичний стимул включаються механізми регуляції системи дихання, газообміну та кровообігу.

Перспективним є використання галоаерозольтерапії (ГАТ), що завдяки посиленню дренажної функції бронхів та ефекту санування зумовлює гальмування активності місцевого запалення, сприяє поліпшенню вентиляції та газообміну, зменшенню інтенсивності оксидантного стресу, зумовлюючи гальмування активності системного запалення та пов'язаної з ним ЕД. Цей ефект проявляється як зниження рівня едотеліну-1 та експресії лімфоцитами молекул адгезії (CD54\*).

**Висновки.** Призначення засобів немедикаментозного впливу на ендотелій може істотно підвищити ефективність комплексного лікування хворих на ХОЗЛ, не збільшуючи медикаментозне навантаження на організм, що дасть змогу уникнути небажаних побічних ефектів. Використання ГАТ у відновлювальному лікуванні хворих на ХОЗЛ сприяє не тільки гальмуванню активності місцевого та системного запального процесу, але й супроводжується певною корекцією ЕД. Однак конкретні рекомендації щодо включення тих чи інших немедикаментозних впливів у комплекс відновлювального лікування хворих на ХОЗЛ, враховуючи наявність ЕД, не розроблені.

### Key words:

chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, haloaerosoltherapy.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (5), 708-714

## Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: feasibility of non-medicamental treatment (literature review and personal experience)

N. V. Vantiukh, O. I. Lemko

**The aim of the work** was to study the feasibility of the use of non-medicamental factors for the correction of endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

**Results.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is considered as a systemic disease, one of the pathogenetic components of which is endothelial dysfunction (ED), which contributes to the development of comorbid cardiovascular pathology. At the same time, the basic treatment of patients with COPD includes drugs that may adversely influence it, and some medicines for the cardiac pathology treatment can increase the bronchial obstruction. Therefore, a question of non-medicamental methods of ED correction is actual, especially beyond the acute period of the disease. Methods of hardware physiotherapy, including ozone therapy, singlet oxygen therapy and its combination with magnetic therapy, low-intensity laser radiation, ultrasound therapy, a combination of laser therapy with balneotherapy, are widely employed. These methods have antioxidant, bronchodilating and anti-inflammatory effects, promote improvement of hemodynamics, as well as rheological properties of blood and microcirculation. Interval hypoxic therapy is also used, because in response to the hypoxic stimulation, the mechanisms of the respiratory system regulation, gas exchange and blood circulation are activated.

It is also promising to use haloaerosoltherapy (HAT), which due to the increase of bronchs drainage function and sanitizing effect leads to the inhibition of local inflammation, improves ventilation and gas exchange, and reduces the intensity of oxidative stress, which promotes decrease of systemic inflammation and ED, associated with it. Particularly, this effect is manifested by lowering of edothelin-1 level and the expression of adhesion molecules by lymphocytes (CD54\*).

**Conclusions.** The analysis shows that the inclusion of methods with non-medicamental influence on the endothelium can significantly increase the effectiveness of complex treatment of patients with COPD, without increasing the medicinal load on the organism, which helps to avoid undesirable side effects. The use of HAT in the rehabilitation treatment of COPD patients contributes not only to decreasing the activity of local and systemic inflammatory processes, but also is accompanied by a certain correction of ED. However, specific recommendations for the use of certain non-medicamental effects in the complex rehabilitation treatment of patients with COPD, taking into account the presence of ED, have not been developed.

## Эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью лёгких: возможности немедикаментозного лечения (обзор литературы и собственный опыт)

Н. В. Вантюх, О. И. Лемко

**Цель работы** – изучить возможности применения немедикаментозных лечебных факторов для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью лёгких.

**Результаты.** Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – системное заболевание, одним из патогенетических звеньев которого является эндотелиальная дисфункция (ЭД), способствующая развитию коморбидной сердечно-сосудистой патологии. Базовое лечение больных ХОБЛ включает медикаменты, которые могут негативно влиять на неё, а некоторые препараты для лечения кардиальной патологии могут усиливать бронхообструкцию. В связи с этим, особенно вне острого периода болезни, возникает вопрос поиска немедикаментозных методов коррекции ЭД. Среди аппаратных методов применяют озонотерапию, синглетно-кислородную терапию и её сочетание с магнитотерапией, низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), ультразвуковую терапию, сочетание лазеротерапии с бальнеолечением. Эти методы характеризуются антиоксидантным, бронхолитическим и противовоспалительным действиями, способствуют улучшению гемодинамики, реологических свойств крови и микроциркуляции. Применяют также интервальную гипокситерапию, поскольку в ответ на гипоксический стимул включаются механизмы регуляции системы дыхания, газообмена и кровообращения.

Перспективно использование галоаэрозольтерапии (ГАТ), которая благодаря усилению дренажной функции бронхов и saniрующему эффекту приводит к торможению активности местного воспаления, способствует улучшению вентиляции и газообмена, уменьшению интенсивности оксидантного стресса, ведёт к торможению активности системного воспаления и связанной с ним ЭД. В частности, этот эффект проявляется снижением уровня эндотелина-1 и экспрессии лимфоцитами молекул адгезии (CD54<sup>+</sup>).

**Выводы.** Назначение средств немедикаментозного воздействия на эндотелий может значительно повысить эффективность комплексного лечения больных ХОБЛ, не увеличивая медикаментозную нагрузку на организм, что позволит избежать нежелательных побочных эффектов. Использование ГАТ в восстановительном лечении больных ХОБЛ способствует не только торможению активности местного и системного воспалительного процесса, но и сопровождается определенной коррекцией ЭД. Однако конкретные рекомендации о включении тех или иных немедикаментозных воздействий в комплекс восстановительного лечения больных ХОБЛ с учётом имеющейся ЭД не разработаны.

### Ключевые слова:

хроническая обструктивная болезнь лёгких, эндотелиальная дисфункция, галоаэрозоль-терапия.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 708-714

Сучасний етап вивчення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) характеризується кардиальною трансформацією уявлень про цю нозологію [1]. Якщо раніше ХОЗЛ вважали тільки бронхо-легеневим захворюванням, то зараз його розглядають як мультидисциплінарну проблему, коли місцеве запалення в дихальних шляхах із залученням легеневої паренхіми є лише початковим патогномонічним проявом системного запального процесу [2–4]. Запалення, що персистує, вже від початкових стадій захворювання впливає не тільки на прогресування бронхіальної обструкції, але й зумовлює розвиток інших порушень: метаболічного синдрому, раннього атеросклерозу та ушкодження ендотелію – високоспеціалізованого шару епітеліальних клітин судинної стінки, здатного регулювати тонус судин [1, 5, 6]. Тому саме серцево-судинні хвороби – найчастіші коморбідні стани, що супроводжують ХОЗЛ [6–8].

В основі прогресування патологічного процесу при ХОЗЛ і під час формування серцево-судинних ускладнень – інсулінорезистентність і дисліпідемія [6, 9]. Ці патологічні процеси ще більше поглиблюють ендотеліальну дисфункцію (ЕД), призводячи до гемореологічних порушень, розвитку хронічної гіпоксії, потенціювання дихальної недостатності та прогресування фіброзоутворення в легенях [10]. Тому перспективи успішного контролю за перебігом ХОЗЛ полягають не тільки в усуненні хронічного запалення, але й супутньої ендотеліальної дисфункції [11, 12].

Базове лікування хворих на ХОЗЛ включає інгаляційні препарати тривалої дії (М-холінолітики і  $\beta_2$ -агоністи), які сприяють зменшенню симптомів захворювання та поліпшенню якості життя, але мають слабкий вплив на патогенетичні механізми системного запалення та

оксидативний стрес [2]. Застосування деяких бронхолітиків, зокрема  $\beta_2$ -агоністів у великих дозах і теофіліну, може зумовлювати розвиток аритмій, що посилює прояви гіпоксемії в таких хворих [11, 13], а окремі групи медикаментів, які призначають при серцево-судинній патології, можуть посилювати бронхообструктивні явища при ХОЗЛ.

Отже, обираючи тактику ведення хворих на ХОЗЛ із коморбідною кардиальною патологією, потрібно враховувати, що певні препарати, які традиційно застосовують під час лікування серцево-судинної патології, негативно впливають на перебіг ХОЗЛ, а бронхолітики можуть негативно діяти на серцево-судинну систему, тому вибір фармпрепаратів для лікування ЕД у хворих на ХОЗЛ ускладнений [9]. Слід також зауважити: за протоколами лікування ХОЗЛ, фармакотерапія має тривати повік, що може потенціювати небажані ефекти [2].

На противагу дорогим лікам, пошук немедикаментозних методів впливу на системне запалення та функцію ендотелію, особливо поза загостренням на етапі відновлювального лікування – одне з перспективних завдань сучасної терапії [9, 14]. Природні та преформовані фізичні фактори (основа немедикаментозного лікування) здебільшого є елементами довкілля, до них у процесі індивідуального розвитку пристосовувався людський організм. Тому дія фізичних факторів реалізується за тими самими чи аналогічними шляхами і механізмами, що склалися в результаті взаємодії організму з зовнішнім середовищем. Тобто ці фактори фізіологічні для людського організму та мають нормалізуючий гомеостатичний характер. Отже, актуальним та економічно обґрунтованим є розроблення технологій відновлювального лікування з залученням немедикаментозних

впливів, які в разі адекватного дозування майже позбавлені побічних дій, не загрожують розвитком алергічних ускладнень і здатні істотно зменшити частоту загострень захворювання та кількість днів непрацездатності [14].

### Мета роботи

Вивчити можливості застосування немедикаментозних лікувальних факторів для корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Корекція ендотеліальної дисфункції передусім має включати модифікацію способу життя: усунення шкідливих звичок (куріння, надмірне вживання алкоголю), збільшення фізичної активності, обмеження вживання солі, регуляція ваги [15, 16]. Регулярні фізичні тренування у хворих на ХОЗЛ сприяють вираженішому зниженню жорсткості артерій порівняно з пацієнтами, які не займаються фізкультурою. Вважають, що регулярні фізичні тренування сприяють зниженню рівня С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 (одного з найсильніших прозапальних цитокінів), що свідчить про зменшення системних ефектів захворювання. Крім того, тривалі фізичні тренування у хворих на ХОЗЛ приводять до покращення індексу седиментації [5], зниження ригідності артерій, яке корелює зі збільшенням пройденої дистанції в тесті з шестихвилинною ходьбою та підвищенням насиченості крові киснем [17].

Перспективний метод немедикаментозного лікування з впливом на судинний ендотелій у хворих на ХОЗЛ – озонотерапія (внутрішньовенна, неінвазивна, у формі інгаляцій). Так, внутрішньовенне вливання озонowanego фізіологічного розчину (концентрація озону 1000 мкг/л) щодня курсом 10 процедур на тлі базисної терапії ХОЗЛ дає змогу коригувати рівні стабільних метаболітів оксиду азоту, поліпшуючи ендотеліальну вазодилататорну та діастолічну функцію правого шлуночка серця. Під впливом озонотерапії спостерігають також зниження рівня середнього тиску у легеневій артерії, поліпшення вентиляційної здатності легень, зниження гемодинамічного навантаження на праві відділи серця, поліпшення психоемоційного статусу та якості життя хворих на ХОЗЛ, що ускладнене хронічним легенеvim серцем [18].

Кисневі інгаляції та синглетно-киснева терапія (СКТ) – альтернатива внутрішньовенній озонотерапії. Ці методи неінвазивні, а тому дешевші та безпечніші, характеризуються вираженим антиоксидантним, бронхолітичним і протизапальним ефектами [19]. Терапевтичний вплив СКТ забезпечується пероральним прийманням синглетно-кисневої суміші, що містить синглетний кисень ( $O_3$ ) та оксид азоту (NO). Синглетна форма кисню вливає на перебіг перекисного окиснення ліпідів та окиснювально-відновних процесів, забезпечуючи підтримку сталості гомеостазу, окиснення та детоксикацію екзо- й ендогенних сполук, а також має бактерицидні властивості [19]. Додаткове введення кисню сприяє зниженню рівня маркерів апоптозу ендотеліальних клітин і захищає від стрес-індукованої ЕД [20]. Ефективним у хворих на ХОЗЛ з ЕД є також поєднання СКТ з іншими видами фізіотерапії, як-от із загальною франклінізацією та магнітотерапією [19].

Синглетний кисень утворюється в організмі також під впливом дії низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НІЛВ), яке сприяє активації саногенетичних процесів [21]. На думку дослідників, НІЛВ має анальгетичну та протизапальну дію, сприяє поліпшенню гемодинаміки, реологічних властивостей крові та мікроциркуляції, гіпокоагуляційному зсуву у згортальній ланці гомеостазу, інтенсифікації окисно-відновних процесів, активації антиоксидантної системи та підвищенню стійкості мембран до продуктів перекисного окиснення ліпідів, корекції клітинного й гуморального імунітету, а також нормалізації обмінних і регенераторних процесів. Ці ефекти роблять лазерне випромінювання особливо перспективним для застосування у хворих на ХОЗЛ [21, 22]. Так, у дослідженні, в якому взяли участь 40 пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ віком 55–65 років, котрі отримували низькоінтенсивну лазерну терапію як акупунктурну стимуляцію протягом 8 тижнів, спостерігали вірогідне зниження прозапального інтерлейкіну-6 у сироватці та зростання імунорегуляторного співвідношення  $CD4^+/CD8^+$ . Виявили, що вплив НІЛВ вірогідно кращий, ніж застосування фізичних вправ і дихальної гімнастики [22]. Акупунктурне застосування НІЛВ при ХОЗЛ сприяє поліпшенню функції лівого шлуночка, збільшенню фракції викиду та вірогідному збільшенню дистанції, яку хворі долають під час тесту 6-хвилинної ходьби [23].

Для посилення названих ефектів доцільно поєднувати НІЛВ з ультразвуковою терапією, що передбачає сумарний вплив на легенеvu тканину механічного, теплового та фізико-хімічного факторів. Останні зумовлюють клінічні ефекти: бронхолітичний, протизапальний, знеболювальний, спазмолітичний, десенсибілізуючий, метаболічний, бактерицидний, регенеруючий [21]. Також під впливом ультразвуку спостерігають позитивний вплив на розрідження та виведення мокротиння, зменшуються прояви запалення, фіброзу та бронхообструкції [21].

Поєднане застосування ультразвуку та НІЛВ сприяє суттєвому посиленню клінічного ефекту. Спочатку призначають сеанс ультразвукової терапії, що поліпшує місцеву мікроциркуляцію та потенціює наступний лазерний вплив. Завдяки цьому відбувається істотне поліпшення функції зовнішнього дихання, зниження активності системного запалення, а отже спостерігають вираженішу нормалізацію системного артеріального тиску (АТ) на тлі базисної терапії ХОЗЛ і артеріальної гіпертензії (АГ), а також зниження потреби в бронхолітиках короткої дії [21].

Розроблені методики поєданого застосування природних і преформованих лікувальних факторів, що впливають на вазомоторні функції ендотелію. Так, застосування грязьових аплікацій в поєднанні з лазеротерапією (НІЛВ) зумовлює небажаний дії у хворих на ХОЗЛ вазоконстрикторний ефект із ремоделюванням судин, а при поєднаному застосуванні бальнеолікування (хлоридно-натрієві ванни) та лазеротерапії спостерігають вазодилататорний ефект із покращенням процесів мікроциркуляції [24].

Цікавим є застосування магнітолазероультразвукової терапії та ВЧ-пунктури на ділянку печінки й підшлункової залози для поліпшення ліпідного й вуглеводного обміну, а також корекції метаболічного синдрому, який може поглиблювати ендотеліальну

дисфункцію та є частим коморбідним станом у хворих на ХОЗЛ [25].

Для немедикаментозної корекції ЕД застосовують також інтервальну гіпокситерапію – інтервальні нормобаричні гіпоксичні тренування (ІНГТ). Це немедикаментозний метод лікування, що передбачає періодичне вдихання гіпоксичної суміші при нормобаричному тиску [26,27]. Застосування ІНГТ ґрунтується на розвитку в організмі хворого комплексу адаптивних реакцій на гіпоксію [27]. Так, у відповідь на гіпоксичний стимул включаються механізми адаптації та регуляції системи дихання, газообміну та кровообігу. Посилюється ефективність усіх ланок транспорту кисню: активується дихання, легеневий газообмін, системний кровообіг, покращується мікроциркуляція, підвищується активність дихальних ферментів та антиоксидантних систем, збільшується життєва ємність легень, пригнічуються процеси перекисного окиснення ліпідів [13].

Інший немедикаментозний метод, що показаний хворим на ХОЗЛ із супутньою ЕД, – загальна аерокріотерапія (ЗАКТ). Це короточасний вплив на шкірні покриви холодною сухою повітряно-газовою сумішшю. Мета цієї процедури – охолодження шкірних покривів пацієнта без поширення переохолодження вглиб тіла. Спостерігають короточасний реактивний спазм поверхневих судин із наступною постреактивною гіперемією та компенсаторним підвищенням температури шкірних покривів протягом 1,5 години. Реактивні зміни судинного тону сприяють посиленню скоротливої здатності міокарда, зниженню АТ, нормалізації функціонування вегетативної нервової системи, підвищенню кровонаповнення органів і тканин, посиленню метаболізму [26].

У контексті комплексного впливу на перебіг ХОЗЛ із можливою корекцією ЕД перспективна галоаерозольотерапія (ГАТ), що передбачає використання аерозольних середовищ кам'яної солі з певними параметрами концентрації та дисперсності у формі групових інгаляцій. Доведено протизапальний ефект цих процедур у хворих на ХОЗЛ [28,29]. Унаслідок гіперосмолярного впливу поліпшуються реологічні властивості мокротиння, відбувається стимуляція в'язкого епітелію, що викликає посилення дренажної функції бронхів. Галоаерозоль забезпечує також бактерицидний вплив, який спричиняє санацію бронхіального дерева, що разом із поліпшенням дренажної функції бронхів знижує активність місцевого запального процесу та сприяє зменшенню бронхообструкції. Комплекс названих факторів зумовлює покращення вентиляції та газообміну в легенях, зменшення вираженості тканинної гіпоксії та сприяє гальмуванню інтенсивності оксидативного стресу, а також корекції всіх пов'язаних із ним метаболічних порушень [28–30]. Санація бронхіального дерева, зменшення інтенсивності оксидативного стресу та вираженості тканинної гіпоксії викликають зниження активності системного запалення, що, беззаперечно, має значення для вираженості ЕД та опосередковано сприяє поліпшенню імунологічної реактивності, передусім фагоцитозу та лімфоцитарної ланки [28,30,31].

Розвиток ЕД у хворих на ХОЗЛ істотно впливає на функціонування імунітету, особливо його клітинної ланки, що проявляється посиленою презентацією антигенів Т-лімфоцитам, зв'язуванням їх із рецепторами

ендотеліоцитів за допомогою молекул адгезії (ICAM – intracellular adhesion molecules), діapedезом через ушкоджений ендотелій у вогнище запалення та підтримкою хронічного запального процесу [32,33]. Тому доцільно визначати співвідношення між відсотком активованих Т-лімфоцитів, котрі експресували молекули адгезії, щоб покинути русло крові через ушкоджений ендотелій (CD54<sup>+</sup>), та загальною кількістю найбільш зрілих і функціонально спроможних Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів). Це дає змогу уточнити вираженість ЕД, котра пов'язана з залученням імунних механізмів.

Під час власного дослідження у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів (n = 73) навіть у фазі ремісії порівняно з групою практично здорових осіб (n = 24) спостерігали вірогідне зниження рівня загальних Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>) (58,41 ± 0,43 % і 66,18 ± 0,60 % відповідно; p < 0,001) на тлі істотного збільшення відносної кількості активованих Т-лімфоцитів, які експресують маркер клітинної адгезії (CD54<sup>+</sup>) (29,32 ± 0,46 % проти 18,54 ± 0,72 % у нормі відповідно; p < 0,001). Це підтверджується вірогідним підвищенням індексу адгезії CD54<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup> до 0,53 ± 0,02 проти 0,28 ± 0,01 у контролі (p < 0,001) та загалом є безпосереднім свідченням вираженості активації Т-лімфоцитів, пов'язаної з дисфункцією ендотелію. Після застосування ГАТ (курс лікування – 18–21 сеанс) виявили вірогідне зниження індексу адгезії (CD54<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>) з 0,53 ± 0,02 до 0,38 ± 0,01 відповідно (p < 0,001), яке поєднувалося з гальмуванням активності системного запального процесу, що пов'язано зі зменшенням інтенсивності антигенного навантаження на організм внаслідок згасання запального процесу з одночасним корегуванням дисфункції ендотелію.

Визначали також рівень прямого маркера ЕД – ендотеліну-1. У хворих на ХОЗЛ до курсу лікування рівень ендотеліну-1 вірогідно вищий щодо контролю (практично здорових осіб) і становив 9,71 ± 0,59 пг/мл проти 6,29 ± 0,54 пг/мл (p < 0,001). Після курсу ГАТ рівень ендотеліну вірогідно знижувався до 7,39 ± 0,46 пг/мл (p < 0,01), хоча залишався дещо вищим за контрольні показники.

Отже, відновлювальне лікування на основі ГАТ унаслідок зниження активності запального процесу, а також через опосередковану корекцію імунних порушень сприяє зменшенню проявів ЕД, а при повторних періодичних курсах такого лікування в комплексі з коректною базовою медикаментозною терапією може гальмувати пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією розвиток коморбідної патології серцево-судинної системи, а отже сприяти стабілізації патологічного процесу загалом.

Ще один напрям у немедикаментозній корекції ЕД – використання фітопрепаратів. Так, рекомендують використовувати екстракти гінґко білоба, які характеризуються всебічним лікувальним спектром, зокрема сприяють нормальному функціонуванню ендотелію [34]. Особливістю є повноцінна корекція ЕД як на етапі функціональних (доклінічних), так і структурних змін судинної стінки [34]. Спостерігають зниження рівня прозапальних цитокінів, пригнічення активності еластази лейкоцитів [35] і нормалізацію показників згортання крові [36].

## Висновки

1. Аналіз джерел фахової літератури підтверджує актуальність порушеної проблеми та свідчить, що включення засобів немедикаментозного впливу на ендотелій може суттєво підвищити ефективність комплексного лікування хворих на ХОЗЛ, не збільшуючи медикаментозне навантаження на організм, а отже можна уникнути небажаних побічних ефектів. Це зумовлює також зменшення економічних витрат на лікування пацієнта.

2. Використання ГАТ у відновлювальному лікуванні хворих на ХОЗЛ не тільки сприяє гальмуванню активності місцевого та системного запального процесу, але й супроводжується певною корекцією ЕД, що підтверджується зниженням рівня ендотеліну-1, експресії маркера молекулярної адгезії CD54<sup>+</sup> та індексу адгезії CD54<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>.

3. Кількість досліджень із використанням немедикаментозних методів корекції ЕД у хворих із хронічною бронхообструкцією є недостатньою, тому залишаються актуальними питання щодо розроблення тривалих програм ведення пацієнтів із ХОЗЛ, особливо поза загостренням, що включало б комплексний вплив на бронхообструктивний синдром, ендотеліальну дисфункцію та системні позалегеневі прояви, як-от метаболічний синдром.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробленні конкретних рекомендацій щодо застосування певних немедикаментозних впливів у тривалих програмах ведення пацієнтів, враховуючи особливості перебігу ХОЗЛ (важкість, інтенсивність клінічних проявів, швидкість прогресування) та наявність ендотеліальної дисфункції, серцево-судинної патології.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» Міністерства охорони здоров'я України»: «Деякі закономірності розвитку коморбідних станів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості їх немедикаментозної корекції», № держреєстрації 0120U101711.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflict of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.01.2021

Після доопрацювання / Revised: 15.02.2021

Прийнято до друку / Accepted: 22.02.2021

## Відомості про авторів:

Вантюх Н. В., канд. мед. наук, науковий співробітник, ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» Міністерства охорони здоров'я України», м. Ужгород. ORCID ID: [0000-0002-1609-3657](https://orcid.org/0000-0002-1609-3657)

Лемко О. І., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник, ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» Міністерства охорони здоров'я України», м. Ужгород. ORCID ID: [0000-0001-7668-9498](https://orcid.org/0000-0001-7668-9498)

## Information about authors:

Vantiukh N. V., MD, PhD, Researcher, GI "Scientific and Practical Medical Centre "Rehabilitation" of the Ministry of Healthcare of Ukraine", Uzhhorod.

Lemko O. I., MD, PhD, DSc, Professor, Senior Researcher, GI "Scientific and Practical Medical Centre "Rehabilitation" of the Ministry of Healthcare of Ukraine", Uzhhorod.

## Сведения об авторах:

Вантюх Н. В., канд. мед. наук, научный сотрудник, ГУ «Научно-практический медицинский центр «Реабилитация» Министерства здравоохранения Украины», г. Ужгород. Лемко О. И., д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, ГУ «Научно-практический медицинский центр «Реабилитация» Министерства здравоохранения Украины», г. Ужгород.

## Список літератури

- Wouters E., Franssen F. M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Shifting the Paradigm to the Vasculature. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019. Vol. 199. Issue 3. P. 258-259. <https://doi.org/10.1164/rccm.201808-1542ED>
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 REPORT. *GOLD COPD*, 2020. URL : <https://goldcopd.org/gold-reports/>
- Кароли Н. А., Ребров А. П. Маркеры дисфункции эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91. № 3. С. 22-26. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000061>
- Ni L., Dong C. Roles of Myeloid and Lymphoid Cells in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 1431. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01431>
- Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article / B. Szucs, C. Szucs, M. Petrekanits, J. T. Varga. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. Issue 18. P. 44329. <https://doi.org/10.3390/ijms20184329>
- Лемко О. І., Вантюх Н. В. Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (Частина I). *Український терапевтичний журнал*. 2017. № 2. С. 91-97.
- Endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of studies using flow mediated dilatation / A. W. Vaes et al. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2017. Vol. 11. Issue 12. P. 1021-1031. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1389277>
- Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis / P. Ambrosino et al. *Internal and Emergency Medicine*. 2017. Vol. 12. Issue 6. P. 877-885. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1690-0>
- Клиническая эффективность применения комплексной программы легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с метаболическим синдромом / А. В. Будневский, А. В. Чернов, Я. В. Исаева, Е. Ю. Малыш. *Пульмонология*. 2015. Т. 25. № 4. С. 447-455. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-447-455>
- Polverino F., Celli B. R., Owen C. A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulmonary Circulation*. 2018. Vol. 8. Issue 1. P. 204589018758528. <https://doi.org/10.1177/2045894018758528>
- Ватулин Н. Т., Смирнова А. С. Коморбидность ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения. *Пульмонология*. 2016. Т. 26. № 3. С. 364-371. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-364-371>
- Acute tetrahydrobiopterin improves endothelial function in patients with COPD / P. Rodriguez-Miguel et al. *Chest*. 2018. Vol. 154. Issue 3. P. 597-606. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.04.028>
- Вентиляція легких и легочный газообмен у больных пожилого возраста с ХОЗЛ: влияние гипоксических тренировок / Э. О. Асанов, И. А. Дыба, Е. Д. Осьмак, Л. Г. Полягушко. *Український пульмонологічний журнал*. 2016. № 3. С. 35-38. URL : <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upi/16/pdf16-3/35.pdf>
- Physiotherapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A. Dimitrova et al. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2017. Vol. 5. Issue 6. P. 720-723. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.176>
- Сычева М. Г. Физическая реабилитация больных хроническими респираторными заболеваниями: оптимальная организация при ограниченных ресурсах. *Пульмонология*. 2018. Т. 28. № 1. С. 110-117. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-110-117>
- Supervised exercise training improves endothelial function in COPD patients: a method to reduce cardiovascular risk? / C. Merlo et al. *ERJ Open Research*. 2020. Vol. 6. Issue 2. P. 00304-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00304-2019>

[17] Pulmonary rehabilitation, physical activity and aortic stiffness in COPD / Y. S. Aldabayan et al. *Respiratory Research*. 2019. Vol. 20. Issue 1. P. 166. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1135-6>

[18] Аляви А. Л., Рахимова Д. А., Сабиржанова З. Т. Ранняя диагностика и адекватное лечение больных с легочным сердцем. *Український терапевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 27-32.

[19] Chukhraiev N. et al. Singlet-oxygen therapy / eds. N. Chukhraiev, A. Vladimirov, W. Zukow. Kyiv : Radom, 2018. 124 p. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1161333>

[20] Disturbed blood flow worsens endothelial dysfunction in moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease / O. F. Barak et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. Issue 1. P. 16929. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17249-6>

[21] Оценка эффективности лазерно-ультразвуковой терапии в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей артериальной гипертензией / В. А. Никитин, Л. В. Васильева, Е. П. Карпухина, А. В. Попов. *Пульмонология*. 2019. Т. 29. № 1. С. 43-51. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-43-51>

[22] Mehani S. Immunomodulatory effects of two different physical therapy modalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Physical Therapy Science*. 2017. Vol. 29. Issue 9. P. 1527-1533. <https://doi.org/10.1589/jpts.29.1527>

[23] Low-level laser therapy in chronic obstructive lung disease / M. A. Sayed, R. M. El-Sherif, A. R. Mohamed, A. A. El-Sherif. *Egyptian Journal of Bronchology*. 2018. Vol. 12. Issue 3. P. 317-322. <https://doi.org/10.4103/ejb.ejb.110.17>

[24] Федоров С. М. Сучасні погляди на магнітолазерну і фотоманітну терапію та їх застосування в неврологічній практиці. *Фотобіологія та фотомедицина*. 2016. Т. 12. № 1-2. С. 38-50.

[25] Low-intensity physical factors in the treatment of and medical rehabilitation of patients with type 2 diabetes and their effects on lipid metabolism / I. Samosiuk, E. Chukhraeva, N. Samosiuk, W. Zukow. *Journal of Health Science*. 2012. Vol. 2. P. 27-37. URL : <https://www.semanticscholar.org/paper/Low-intensity-physical-factors-in-the-treatment-of-Samosiuk-Chukhraeva/afd6cd5313cb3a4a4878c52e756b84034c436f47#paper-header>

[26] Победенная Л. П., Чумак Ю. Ю. Механизмы регуляции бронхиальной проходимости у больных бронхиальной астмой. *Український пульмонологічний журнал*. 2012. № 2. С. 67-71.

[27] Физиобальнеотерапия в профилактике погодообусловленных обострений у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А. И. Уянаева и др. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2015. Т. 92. № 6. С. 17-22. <https://doi.org/10.17116/kurort2015617-22>

[28] Лемко О. І. Клініко-патогенетичне обґрунтування принципів галоаерозольтерапії та імунореабілітації у відновлювальному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.27 / Науково-дослідний інститут фізичних методів лікування і медичної кліматології імені І. М. Сеченова. Ялта, 2011. 48 с.

[29] Габор М. Л., Лемко О. І. Стан антиоксидантного захисту, процеси перекисного окислення ліпідів та цитокиновий статус у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Український медичний альманах*. 2010. Т. 13. № 3. С. 40-42.

[30] Галоаерозольтерапія при хронічному обструктивному захворюванні легень: особливості лікувального впливу / О. І. Лемко, Д. В. Решетар, Н. В. Вантюх, І. І. Копинець. *Астма та алергія*. 2018. № 2. С. 34-36.

[31] Лемко О. І., Вантюх Н. В. Вплив галоаерозольтерапії на клітинний імунітет та процеси апоптозу лімфоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2010. № 3. С. 7-10.

[32] Бичкова Н. Г., Бичкова С. А. Імунний статус хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із хронічною хворобою нирок та метаболічними розладами. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2015. № 1. С. 8-13.

[33] Лемко О. І., Вантюх Н. В. Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень. *Частина II. Український терапевтичний журнал*. 2017. № 3. С. 71-77.

[34] Малярська Н. В., Калініченко М. А. Ендотеліальна дисфункція як універсальний предиктор розвитку серцево-судинної патології та можливості її корекції в практиці сімейного лікаря. *Ліки України*. 2017. № 1. С. 38-41.

[35] Evaluation of the anti-inflammatory properties of the active constituents in Ginkgo biloba for the treatment of pulmonary disease / Z. Tao et al. *Food & Function*. 2019. Vol. 10. Issue 4. P. 2209-2220. <https://doi.org/10.1039/c8fo02506a>

[36] Ginkgo leaf extract and dipyrdamole injection for chronic cor pulmonale: a PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials / J. Qiu et al. *Bioscience Reports*. 2020. Vol. 40. Issue 3. P. BSR20200099. <https://doi.org/10.1042/BSR20200099>

## References

[1] Wouters, E., & Franssen, F. M. (2019). Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Shifting the Paradigm to the Vasculature. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 199(3), 258-259. <https://doi.org/10.1164/rccm.201808-1542ED>

[2] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2020). *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 REPORT. GOLD COPD*. <https://goldcopd.org/gold-reports/>

[3] Karoli, N. A., & Rebrov, A. P. (2019). Markery disfunktsii endotelija u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi boleznyu legkikh i ishemiicheskoi boleznyu serdtsa [Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease]. *Terapevticheskii arkhiv*, 91(3), 22-26. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000061> [in Russian].

[4] Ni, L., & Dong, C. (2018). Roles of Myeloid and Lymphoid Cells in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Immunology*, 9, Article 1431. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01431>

[5] Szucs, B., Szucs, C., Petrekani, M., & Varga, J. T. (2019). Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), Article 4329. <https://doi.org/10.3390/ijms20184329>

[6] Lemko, O. I., & Vantukh, N. V. (2017). Endotelialna dysfunktsiia ta yii mistse v patohenezi khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen (Chastyna I). [Endothelial dysfunction and its role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (Chapter I)]. *Український терапевтичний журнал*, (2), 91-97. [in Ukrainian].

[7] Vaes, A. W., Spruijt, M. A., Theunis, J., Goswami, N., Vanfleteren, L. E., Franssen, F., Wouters, E., & De Boever, P. (2017). Endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of studies using flow mediated dilatation. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 11(12), 1021-1031. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1389277>

[8] Ambrosino, P., Lupoli, R., Iervolino, S., De Felice, A., Pappone, N., Storino, A., & Di Minno, M. (2017). Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Internal and Emergency Medicine*, 12(6), 877-885. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1690-0>

[9] Budnevskiy, A. V., Chernov, A. V., Isaeva, Ya. V., & Malyshe, E. Yu. (2015). Klinicheskaya effektivnost' primeneniya kompleksnoi programy legochnoi reabilitatsii u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi boleznyu legkikh v sochetanii s metabolicheskim sindromom [Clinical efficacy of pulmonary rehabilitation program in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome]. *Pul'monologiya*, 25(4), 447-455. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-447-455> [in Russian].

[10] Polverino, F., Celli, B. R., & Owen, C. A. (2018). COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulmonary Circulation*, 8(1), Article 2045894018758528. <https://doi.org/10.1177/2045894018758528>

[11] Vatutin, N. T., & Smirnova, A. S. (2016). Komorbidnost' KhOBL i serdечно-sosudistoi patologii: osobennosti lecheniya [Treatment of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease]. *Pul'monologiya*, 26(3), 364-371. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-364-371> [in Russian].

[12] Rodriguez-Miguel, P., Gregg, J., Seigler, N., Bass, L., Thomas, J., Pollock, J. S., Sullivan, J. C., Dillard, T. A., & Harris, R. A. (2018). Acute tetrahydrobiopterin improves endothelial function in patients with COPD. *Chest*, 154(3), 597-606. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.04.028>

[13] Asanov, E. O., Dyba, I. A., Osmak, E. D., & Polyagushko, L. G. (2016). Ventilatsiya legkikh i legochnyi gazoobmen u bol'nykh pozhilogo vuzrasta s KhOZL: vliyaniye gipoksicheskikh trenirovok [Ventilation and pulmonary gas exchange in elderly patients with COPD: influence of hypoxic training]. *Український пульмонологічний журнал*, (3), 35-38. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/16/pdf16-3/35.pdf> [in Russian].

[14] Dimitrova, A., Izov, N., Maznev, I., Vasileva, D., & Nikolova, M. (2017). Physiotherapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 5(6), 720-723. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.176>

[15] Sycheva, M. G. (2018). Fizicheskaya reabilitatsiya bol'nykh khronicheskimi respiratornymi zabolevaniyami: optimal'naya organizatsiya pri ogranichennykh resursakh [Physical rehabilitation of patients with chronic respiratory diseases: the optimal organization under limited resources]. *Pul'monologiya*, 28(1), 110-117. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-110-117> [in Russian].

[16] Merlo, C., Bernardi, E., Bellotti, F., Pomidori, L., & Cogo, A. (2020). Supervised exercise training improves endothelial function in COPD patients: a method to reduce cardiovascular risk? *ERJ Open Research*, 6(2), Article 00304-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00304-2019>

[17] Aldabayan, Y. S., Ridsdale, H. A., Alrajeh, A. M., Aldahir, A. M., Lemson, A., Alqahtani, J. S., Brown, J. S., & Hurst, J. R. (2019). Pul-

- monary rehabilitation, physical activity and aortic stiffness in COPD. *Respiratory Research*, 20(1), Article 166. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1135-6>
- [18] Alyavi, A. L., Rahimova, D. A., & Sabirzhanova, Z. T. (2017). Rannaya diagnostika i adekvatnoe lechenie bol'nykh s legochnym sertsem [Early diagnosis and adequate treatment of patients with cor pulmonale]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, (1), 27-32. [in Russian].
- [19] Chukhraiev, N., Chukhraieva, E., Gun'ko, M., Kurik, L., Lomeiko, S., Marushko, Y., Samosyuk, N., Tkalina, A., Vladimirov, A., Unichenko, A., Zavorotnaya, R., & Zukow, W. (2018). *Singleoxygen therapy* (N. Chukhraiev, A. Vladimirov, W. Zukow, Eds.). Radom. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1161333>
- [20] Barak, O. F., Mladinov, S., Hoiland, R. L., Tremblay, J. C., Thom, S. R., Yang, M., Mijackica, T., & Dujic, Z. (2017). Disturbed blood flow worsens endothelial dysfunction in moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Scientific Reports*, 7(1), Article 16929. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17249-6>
- [21] Nikitin, V. A., Vasil'eva, L. V., Karpukhina, E. P., & Popov, A. V. (2019). Otsenka effektivnosti lazerno-ul'trazvukovoi terapii v kompleksnom lechenii khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh s soputstvuyushchei arterial'noi gipertenziei [Efficacy of laser and ultrasonic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension comorbidity]. *Pul'monologiya*, 29(1), 43-51. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-43-51> [in Russian].
- [22] Mehani, S. (2017). Immunomodulatory effects of two different physical therapy modalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Physical Therapy Science*, 29(9), 1527-1533. <https://doi.org/10.1589/jpts.29.1527>
- [23] Sayed, M. A., El-Sherif, R. M., Mohamed, A. R., & El-Sherif, A. A. (2018). Low-level laser therapy in chronic obstructive lung disease. *Egyptian Journal of Bronchology*, 12(3), 317-322. [https://doi.org/10.4103/ejb.ejb\\_110\\_17](https://doi.org/10.4103/ejb.ejb_110_17)
- [24] Fiodorov, S. M. (2016). Suchasni pohliady na mahnitolazernu i fotomahnitnu terapiu ta yikh zastosuvannya v nevrolohichnii praktitsii [The modern concept of magnetic-laser and photomagnetic therapy and its use in neurological practice]. *Fotobiologia ta fotomedycyna*, 12(1-2), 38-50. [in Ukrainian].
- [25] Samosiuk, I., Chukhraeva, E., Samosiuk, N., & Zukow, W. (2012). Low-intensity physical factors in the treatment of and medical rehabilitation of patients with type 2 diabetes and their effects on lipid metabolism. *Journal of Health Science*, 2, 27-37. <https://www.semanticscholar.org/paper/Low-intensity-physical-factors-in-the-treatment-of-Samosiuk-Chukhraeva/afd6cd5313cb3a4a4878c52e756b84034c436f47#paper-header>
- [26] Pobedennaya, L. P., & Chumak, Yu. Yu. (2012). Mekhanizmy regulyatsii bronkhial'noi prokhodimosti u bol'nykh bronkhial'noi astmoi [Mechanisms of bronchial patency regulation in patients with bronchial asthma]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, (2), 67-71. [in Russian].
- [27] Uyanaeva, A. I., Airapetova, N. S., Badalov, N. G., Tupitsina, Yu. Yu., L'vova, N. V., Nitchenko, O. V., Uyanaeva, M. A., & Ksenofontova, I. V. (2015). Fiziobal'neoterapiya v profilaktike pogodoobuslovlennykh obostrenii u bol'nykh s khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'yu legkikh [The role of physiotherapy in the prevention of weather-dependent exacerbations in the patients presenting with chronic obstructive pulmonary disease]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury*, 92(6), 17-22. <https://doi.org/10.17116/kurort2015617-22> [in Russian].
- [28] Lemko, O. I. (2011). *Kliniko-patohenychnye obruntuvannya pryntsyypiv haloaerolterapii ta imunoreabilitatsii u vidhovliuvalnomu likuvanni khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen*. (Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk). [Clinical-pathogenic substantiation of haloaeroltherapy and immunorehabilitation principles in the rehabilitation of chronic obstructive pulmonary disease patients]. (Extended abstract of doctoral thesis). Yalta. [in Ukrainian].
- [29] Gabor, M. L., & Lemko, O. I. (2010). Stan antyoksydantnoho zakhystu, protsesy perekysnoho oksylennia lipidiv ta tsytokinovy status u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen [Antioxidant defense, lipids' peroxidation and cytokin status at patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 13(3), 40-42. [in Ukrainian].
- [30] Lemko, O. I., Reshetar, D. V., Vantiukh, N. V., & Kopynets, I. I. (2018). Haloaerolterapiya pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni lehen: osoblyvosti likuvalnoho vplyvu [Haloaeroltherapy in chronic obstructive pulmonary disease: the features of therapeutic effect]. *Astma ta alerhiia*, (2), 34-36. [in Ukrainian].
- [31] Lemko, O. I., & Vantiukh, N. V. (2010). Vplyv haloaerolterapii na klitynni imunitet ta protsesy apoptozu limfotsytiv u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen [The influence of haloaeroltherapy on cellular immunity and lymphocyte apoptosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Medychna reabilitatsiia, kurortolohiia, fizioterapiia*, (3), 7-10. [in Ukrainian].
- [32] Bychkova, N. G., & Bychkova, S. A. (2015). Imunnyi status khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen, poiednane iz khronich-
- noiu khvoroboiu nyrok ta metabolichnymy rozladamy [Immune status of patients with chronic obstructive pulmonary disease, accompanied with chronic kidney disease and metabolic disturbances]. *Ukrainskyi zhurnal nefrolohii ta dializu*, (1), 8-13. [in Ukrainian].
- [33] Lemko, O. I., & Vantiukh, N. V. (2017). Endotelialna dysfunktsiia ta yii mistse v patohenezi khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannya lehen. Chastyna II [Endothelial dysfunction and its role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Chapter II]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, (3), 71-77. [in Ukrainian].
- [34] Malyarska, N. V., & Kainichenko, M. A. (2017). Endotelialna dysfunktsiia yak universalnyi predyktor rozvytku sertsevo-sudynnoi patolohii ta mozhyvosti yii korektsii v praktitsii simeinoho likaria [Endothelial dysfunction as a universal predictor of cardiovascular disease and the possibility of its correction in the family doctor's practice]. *Liky Ukrainy*, (1), 38-41. [in Ukrainian].
- [35] Tao, Z., Jin, W., Ao, M., Zhai, S., Xu, H., & Yu, L. (2019). Evaluation of the anti-inflammatory properties of the active constituents in Ginkgo biloba for the treatment of pulmonary diseases. *Food & Function*, 10(4), 2209-2220. <https://doi.org/10.1039/c8fo02506a>
- [36] Qiu, J., Guo, Y., Xu, X., Yue, H., & Yang, Y. (2020). Ginkgo leaf extract and dipyridamole injection for chronic cor pulmonale: a PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials. *Bioscience Reports*, 40(3), Article BSR20200099. <https://doi.org/10.1042/BSR20200099>