



Патогенетична роль змін інтенсивності експресії біомаркерів апоптозу при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією (огляд літератури)

О. В. Крайдашенко¹, О. С. Тягла², Р. Л. Кулинич³, О. О. Солов'юк⁴,
В. В. Якименко⁵, М. О. Панасенко⁶

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і артеріальна гіпертензія (АГ) – мультифакторіальні захворювання, що виникають внаслідок складної взаємодії генетичних факторів і чинників довкілля. І внутрішні, і зовнішні впливи можуть стати причиною активації апоптозу, який є чинником прискореної деградації та загибелі клітин із формуванням структурних і функціональних порушень органів. Процеси апоптозу активуються в клітинах уражених органів задовго до маніфестації клінічних проявів захворювання. Дослідження пускових факторів і патобіології апоптозу при АГ і ХОЗЛ може допомогти оптимізувати скринінгові програми для виявлення цих захворювань на ранніх доклінічних стадіях і розробити новітні ефективні таргетні схеми лікування, що ґрунтуються на блокуванні окремих ланок апоптозу в клітинах.

Мета роботи – вивчення особливостей синтезу, метаболізму та регуляції молекул, рецепторів і лігандів, які беруть участь в апоптозі, у пацієнтів із ХОЗЛ та АГ.

Матеріали і методи. Для систематичного огляду наукової літератури відібрано та проаналізовано рецензовані наукові статті, індексовані у провідних наукометричних базах (PubMed, Scopus, Google Scholar і Web of Science).

Результати. Апоптоз є складним і багатокомпонентним процесом запрограмованої загибелі клітин. Доведено, що процеси апоптозу в ендотеліоцитах судин, епітеліоцитах бронхів, клітинах гладком'язових волокон судинної та бронхіальної стінок значно прискорюються та масштабуються в умовах коморбідного перебігу ХОЗЛ та АГ. У реалізації каскаду апоптотичних змін беруть участь різноманітні молекули, ліганди та рецептори, а саме каспази 3, 7, 8, 9 типів, активні форми кисню, кальційзалежні протеази, цитохром С, паркін-4, білки родини Bcl-2, фактор-1 активації апоптотичних протеаз (APAF-1), білки теплового шоку, фактор некрозу пухлин, Fas-ліганд, білки Вах і р53, розчинні білки-месенджери (MFG-E8).

Висновки. Встановлено взаємозв'язок між динамікою маркерів активності апоптотичних процесів і виразністю респіраторних, гемодинамічних порушень при ХОЗЛ у коморбідності з АГ. Детальне вивчення механізмів ініціації й регуляції апоптозу нейтрофілів за участю цистеїнових протеїназ та інших маркерів апоптозу у пацієнтів із коморбідною патологією ХОЗЛ та АГ є перспективним напрямом сучасних досліджень. Такі дані можуть стати підґрунтям для корекції терапевтичних схем і сприятимуть оптимізації лікування пацієнтів із ХОЗЛ та АГ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, апоптоз, каспази, цитокіни.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 1(50). С. 107-114

Pathogenetic role of apoptosis biomarker expression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant arterial hypertension: a literature review

O. V. Kraidashenko, O. S. Tiahla, R. L. Kulynych, O. O. Soloviuk, V. V. Yakymenko, M. O. Panasenko

It is well known that chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and arterial hypertension (AH) are multifactorial diseases that develop as a result of complex interactions between genetic and environmental factors. Both internal and external factors can cause the activation of apoptosis, which is considered to be the key factor in the accelerated degradation and death of cells, leading to structural and functional disorders in organs. Apoptosis processes are initiated in the cells of affected organs long before the clinical manifestations of the disease become noticeable. Research and study of the triggering factors and pathobiology of apoptosis in AH and COPD can help to optimise screening programmes for the detection of these diseases in the early preclinical stages and develop new effective targeted treatment regimens based on blocking individual apoptosis pathways in cells.

ARTICLE INFO



UDC 616.24-036.12-008.64:616.12-008.331]-092
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.1.350736

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):107-114

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, apoptosis, caspases, cytokines.

Received: 21.11.2025 // Revised: 09.01.2026 // Accepted: 19.01.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

The aim of the study is to investigate the characteristics of the synthesis, metabolism and regulation of molecules, receptors and ligands involved in apoptosis in patients with COPD and AH.

Materials and methods. For a systematic review of the literature, reviewed scientific articles indexed in leading scientometric databases (PubMed, Scopus, Google Scholar, and Web of Science) were used.

Results. Apoptosis is a complex and multi-component process of programmed cell death. It has been proven that the processes of apoptosis in vascular endothelial cells, bronchial epithelial cells, and smooth muscle cells of the vascular and bronchial walls are significantly accelerated and scaled up in conditions of comorbid COPD and AH. Various molecules, ligands, and receptors are involved in the cascade of apoptotic changes, namely caspases 3, 7, 8, and 9, active forms of oxygen, calcium-dependent proteases, cytochrome C, parkin-4, Bcl-2 family proteins, apoptosis-related protein activator factor 1 (APAF-1), heat shock proteins, tumour necrosis factor, Fas ligand, Bax and p53 proteins, and soluble messenger proteins such as MFG-E8.

Conclusions. There is a correlation between the dynamics of markers of apoptotic processes on the one hand and the severity of respiratory and haemodynamic disorders in COPD comorbidity with AH on the other. A detailed study of the mechanisms of initiation and regulation of neutrophil apoptosis involving cysteine proteases and other markers of apoptosis in patients with comorbid COPD and AH is a promising area of current research. Such data may form the basis for the correction of therapeutic regimens and allow for the optimisation of treatment.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, apoptosis, caspases, cytokines.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1): 107-114

Останніми десятиліттями в усьому світі учені активно досліджують роль загибелі клітин організму в розвитку серцево-судинних і легеневих захворювань. Уже накопичено чимало експериментальних доказів посилення апоптозу в міокарді при ішемії, гострому і хронічному перевантаженнях, міокардитах, артеріальній гіпертензії, а також у дихальних шляхах при бронхіальній астмі та хронічному обструктивному захворюванні легень. Разом з тим, незважаючи на дослідження, які здійснюють у цій галузі, багато аспектів, що стосуються ініціації та реалізації апоптотичної програми в серцево-судинній і дихальній системах, залишаються не до кінця вивченими.

Нині пропонують різні способи прямого пригнічення активності апоптозу для запобігання загибелі клітин уражених органів, у тому числі блокада каспаз та Fas-рецепторів. Проте неселективна супресія апоптотичної загибелі може призвести до збереження в організмі генетично дефектних і функціонально неповноцінних клітин. Слід враховувати і те, що посилення апоптозу вказує на суттєві порушення фізіологічних внутрішньоклітинних процесів, тому доцільнішим буде дослідження можливості запобігання не власне загибелі клітин, а механізмів, що створюють умови для індукції цього процесу.

Отже, для розробки нових підходів до лікування потрібно детальніше вивчати молекулярні механізми, що залучені до реалізації апоптозу. У цьому контексті вивчення механізмів взаємодії клітинних факторів імунної системи, молекул адгезії та компонентів апоптозу в розвитку ендотеліальної дисфункції при легеневих захворюваннях у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) є актуальним завданням сучасної медицини.

Мета роботи

Вивчення особливостей синтезу, метаболізму та регуляції молекул, рецепторів і лігандів, які беруть участь у процесі апоптозу, у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією.

Матеріали і методи дослідження

Під час підготовки огляду здійснили всебічний аналіз рецензованих наукових статей, індексованих у провідних наукометричних базах: PubMed, Scopus, Google Scholar та Web of Science. До аналізу залучали публікації, у яких наведено результати експериментальних, рандомізованих клінічних досліджень, а також метааналізи.

Добираючи публікації, керувались актуальністю та науковою новизною матеріалів, перевагу віддавали статтям із детальним описом експериментальних методик та інтерпретацією статистично достовірних даних. Пошук здійснили за ключовими словами в назві, анотації та переліку ключових слів за формулою: COPD OR «Chronic Obstructive Pulmonary Disease» AND Hypertension OR «Arterial Hypertension» AND Apoptosis OR «Programmed Cell Death» AND Biomarkers OR «Gene Expression» OR «Protein Expression».

До дослідження залучали статті українською та англійською мовою. Глибина наукового пошуку становила 5 років (2020–2025 pp.).

Результати

Апоптоз – найпоширеніший тип клітинної загибелі, запрограмований і контрольований природний процес для видалення старих, пошкоджених або нефункціональних клітин. Він регульований, супроводжується зміною експресії певних генів і формуванням специфічного клітинного фенотипу, що забезпечує тканинний гомеостаз і сталість генетичного матеріалу [1]. Відомо, що певні захворювання і патологічні стани можуть змінювати природний перебіг клітинної загибелі, стимулюючи та прискорюючи процеси апоптозу. Порушення механізмів ініціації та реалізації апоптотичної загибелі клітин можуть спричиняти розвиток різних патологічних процесів, особливо якщо це стосується клітин із низьким проліферативним потенціалом [2].

Зауважимо, що реалізація ефектів апоптозу впливає не тільки на виявлення та видалення клітин із дефектним генетичним апаратом. Він також бере участь в усуненні

лімфоцитів, що не пройшли клітинну селекцію, а отже, – у формуванні аутолерантності, у регуляції спрямованості, тривалості та масштабів імунної реактивності [3]. До того ж апоптоз є регуляторним чинником ефекторної функції CD8+ Т-лімфоцитів та NK-клітин. Доведено, що порушення функціонування Т-лімфоцитів і зміна темпів апоптичних процесів у них лежать в основі розвитку багатьох захворювань. При цьому і посилення, і послаблення апоптозу спричиняє патологічні стани, що є діаметрально протилежними в аспекті патофізіологічних механізмів їх формування. Ослаблення апоптозу часто спричиняє розвиток аутоімунних і лімфопроліферативних процесів, а посилення апоптозу через індукцію клітинної загибелі стає причиною розвитку різних цитопенічних станів [1,3].

Імунопатологію апоптозу при захворюваннях респіраторної та кардіоваскулярної систем досліджено недостатньо, хоча розуміння певних основ цього процесу дає підстави вважати, що апоптоз часто є рушійною силою в процесі клітинної і тканинної деградації, порушенні функціонування уражених органів [4].

Апоптоз може активуватися під впливом широкого спектра зовнішніх і внутрішніх факторів за різних патологічних умов. Водночас провідну роль у його ініціації відіграє ішемія, що є ключовим пусковим механізмом апоптичних процесів. Ішемічне ушкодження супроводжується інтенсифікацією утворення активних форм кисню й азоту, зокрема оксиду азоту (NO), що призводить до розвитку оксидативного та нітрозативного стресу [1,5].

На фоні цих змін відбувається порушення мітохондріальної функції, зниження мембранного потенціалу та вивільнення проапоптичних факторів [6]. Одночасно визначають істотне підвищення концентрації вільних іонів кальцію в цитоплазмі ушкоджених клітин, що спричиняє активацію кальційзалежних протеаз, зокрема кальпаїнів. Активація цих ферментів запускає каскад внутрішньоклітинних реакцій, що призводить до стимуляції каспаз – спеціалізованих цистеїнових протеаз, центральних виконавців апоптозу. Каспази здійснюють протеолітичне розщеплення ключових клітинних білків, що врешті зумовлює морфологічні та біохімічні зміни, характерні для апоптозу, включаючи фрагментацію ядерної ДНК [2,7].

Ключова подія, що ініціює активацію каспазного каскаду при апоптозі, – вивільнення цитохрому С із мітохондрій у цитозоль клітини [1,7]. Як важливий молекулярний маркер підвищеної схильності клітин до апоптичної загибелі визначають швидке зростання експресії білка паркіну-4, що характеризує запуск внутрішньоклітинних програмованих механізмів смерті.

Крім мітохондріального, є альтернативний шлях індукції апоптозу, пов'язаний із дією позаклітинних факторів. Так, секреція лейкоцитами фактора некрозу пухлин та інших проапоптичних цитокінів призводить до активації відповідних рецепторів на поверхні клітин-мішеней, що активує рецепторзалежний апоптичний каскад.

Додатковим механізмом активації апоптозу є денатурація клітинних білків, яка супроводжується зниженням рівня вільних білків теплового шоку, що в нормі виконують цитопротекторну функцію [8].

Отже, порушення цілісності ДНК, структурних і функціональних білків або мембранних ліпідів є універсальним сигналом для переходу клітини на програмований шлях загибелі. Визначальну роль у стимуляції апоптичних процесів відіграє також зниження активності ендогенних антиоксидантних систем. Порушення рівноваги між активними формами кисню та антиоксидантами, а також зміни співвідношення АТФ/АДФ спричиняють деполаризацію мітохондріальних мембран. Унаслідок цього відбувається вивільнення проапоптичних білків, активація каспаз і реалізація апоптозу через специфічні молекулярні медіатори [1,9].

Згідно із найновішими експериментальними і клінічними даними, апоптично змінені клітини гладеньких м'язів можуть вивільняти широкий спектр біологічно активних молекул, серед них – і мітогенні фактори, зокрема основний фактор росту фібробластів, і прозапальні медіатори, як-от моноцитарний хемотаксичний білок MCP-1. Ці сигнальні молекули відіграють важливу роль у підтриманні проліферативних процесів і перешкоджають зворотному розвитку гіперплазії інтими судин. Крім того, прозапальні цитокіни сприяють активній рекрутації моноцитів і макрофагів у зону ураження судинної стінки, що підтримує хронічне запалення та ремоделювання судин [10].

Ефективність елімінації апоптичних клітин знижується в умовах хронічного ушкодження, що створює умови для накопичення клітинних детритів і прогресування апоптозу в стінці судин, зокрема серед гладеньком'язових клітин, що має велике клінічне значення в перебігу АГ та атеросклерозу [10,11].

Згідно з результатами численних досліджень, у регуляції апоптозу гладеньких м'язових клітин судин ключову роль відіграють білки родини Bcl-2. За фізіологічних умов ці клітини характеризуються відносно низьким рівнем експресії антиапоптичного білка Bcl-2. За результатами експериментальних спостережень *in vivo*, у гладеньких м'язах щурів базальний рівень Bcl-2 мінімальний, однак при ушкодженні судинної стінки відбувається різке підвищення експресії білка Bcl-X, що свідчить про активацію компенсаторних механізмів клітинного виживання [8,12].

Разом із тим, показано підвищення експресії проапоптичного білка Bax на межі інтими та медії у щурів лінії SHR порівняно з нормотензивними тваринами, що поєднується зі зниженням імунореактивності до Bcl-2 [13]. Таке співвідношення про- та антиапоптичних факторів свідчить про зростання індексу потенційної програмованої клітинної загибелі.

За даними інших авторів, виявлено протилежну тенденцію – збільшення експресії антиапоптичного білка Bcl-2 у клітинах гладеньких м'язів дрібних інтраміокардіальних артерій у SHR-щурів порівняно з

нормотензивними особинами [14]. Аналогічні зміни експресії апоптоз-регулювальних молекул зафіксовано у біопсійному матеріалі пацієнтів з атеросклеротичним ураженням судин.

Отже, активність апоптозу в судинній стінці й у щурів лінії SHR, і нормотензивних тварин, а також у хворих на артеріальну гіпертензію та осіб із нормальним артеріальним тиском має виражений гетерогенний характер. Її визначає баланс експресії про- і антиапоптотичних молекул, який формується під впливом цитокінів, продуктів міжклітинної взаємодії, контактів із компонентами сполучної тканини та, ймовірно, генетичних детермінант [9,15].

Ініціація апоптозу тісно асоціюється з формуванням міжклітинного фіброзу, що супроводжується підвищенням жорсткості судинної стінки та зниженням її еластичних властивостей. Ці структурно-функціональні зміни зумовлюють зменшення судинної податливості та, як наслідок, спричиняють системне підвищення артеріального тиску.

Отже, роль апоптотичних процесів у патогенезі артеріальної гіпертензії не викликає сумнівів [16]. Втім, залишається дискусійним питання про те, чи є активація апоптозу первинною ланкою розвитку захворювання, чи вона переважно бере участь у його прогресуванні та формуванні уражень органів-мішеней. Одним із перспективних підходів до вирішення цієї проблеми є аналіз поліморфних маркерів генів, задіяних у регуляції апоптозу, у пацієнтів з АГ [15].

Процес ініціації програмованої клітинної загибелі за участю специфічних рецепторів деструкції конвертує універсальний для всіх типів тканин каспазний каскад, що являє собою ієрархічну систему протеолітичних ферментів. Ці білкові структури персистують у цитоплазматичному матриці у формі інертних зимогенів, що характеризуються мінімальною базальною каталітичною активністю, проте після біохімічної трансформації вони стають ключовими детермінантами початкової та ефекторної стадій апоптозу [1,7].

В організмі людини верифіковано 11 ізоформ каспаз, які диференціюють за функціональним призначенням та рівнем субстратної специфічності. Першу категорію формують ініціаторні ферменти, зокрема каспази 8, 9 і 10, що забезпечують первинну рецепцію та подальшу ампліфікацію проапоптотичного сигналу. До другої групи належать функціональні аналоги білка CED-3, а саме каспази 2, 3, 6 і 7, що залучаються до інтенсивної фази деградації структурних компонентів і систем життєзабезпечення клітини. Третя функціональна група, що включає каспази 1, 4, 5 та 13, поєднує властивості медіаторів клітинної смерті та регуляторів запальної відповіді [17]. За аналогією з кінетикою активації системи комплементу або каскаду коагуляції, каспазний цикл реалізується за аутокаталітичним принципом, що дає змогу експоненціально посилювати вихідний стимул до апоптозу. Ця багатоступінчаста реакція підлягає жорсткому регуляторному контролю з боку специфічних кофакторів, таких як фак-

тор-1 активації апоптотичних протеаз (APAF-1), а також інгібіторів на посттрансляційному рівні та складних систем білок-білкової інтеракції [8,9,18].

За результатами сучасних клініко-генетичних досліджень, у пацієнтів із детермінованою спадковою схильністю до АГ визначено інтенсифікацію процесів апоптозу, що корелює з віковою динамікою та нерідко маніфестує ще до вираженої клінічної реєстрації стабільно високих показників артеріального тиску [4,19]. Крім того, варіабельність поліморфних маркерів гена CASP9 (каспази 9) має достовірну асоціацію з іонотранспортними характеристиками мембран еритроцитів, зокрема зі швидкістю Na^+ - Li^+ -антипереносу. Результати багатофакторного аналізу свідчать, що наявність GA-поліморфізму в гені CASP9 є одним із провідних прогностичних предикторів ефективності антигіпертензивної фармакотерапії [17].

Патоморфологічні деструкції в структурах серцево-судинної та дихальної систем супроводжуються різкою акумуляцією білків теплового шоку (HSP70), фібриногену та фібронектину [20]. Ці сполуки відіграють роль ендogenous лігандів для Toll-подібних рецепторів 4-го типу (TLR4), що є фундаментальними медіаторами вродженої імунної відповіді, ініціюючи транскрипцію прозапальних цитокінів і сигнальних молекул. Ключовим ефектором у цьому сигнальному шляху є фактор некрозу пухлин-альфа, і його взаємодія з рецепторами 1 типу (TNFR1) та Fas-рецепторами модулює тригерні механізми апоптозу [21].

Реакція апоптозу набуває важливого практичного значення при комплексному оцінюванні імунного статусу, виконуючи важливу роль у діагностиці, прогнозуванні та моніторингу перебігу захворювань. Порушення експресії Fas/FasL та дисфункція Fas-опосередкованого апоптозу виявляють при лімфопроліферативних захворюваннях, ВІЛ-інфекції, мікобактеріозах та аутоімунних розладах [22].

Діагностично значущі зміни апоптотичної реакції зумовлені участю таких клітинних маркерів, як CD16 (NK-клітини), CD25 (IL-2) та CD95 (Fas). Зокрема, маркер активації Т- та В-лімфоцитів CD25+ наістотніше знижувався у хворих на АГ з ожирінням і розвитком інсулінорезистентності. Зі збільшенням метаболічних факторів ризику визначають порушення апоптотичної реактивності периферичних лімфоцитів, що виявляють за зменшенням їхньої чутливості до апоптозу та зниженням інтенсивності Fas-опосередкованого апоптозу після активації. Найбільш виражені порушення апоптозу виявляють, коли в пацієнта діагностовано інсулінорезистентність і цукровий діабет [1,23].

Про зміни функції ендотелію свідчить порушення субпопуляційного складу клітинного імунітету, зокрема зниження кількості Т-лімфоцитів і підвищення експресії CD95+, а також зміни показників міжклітинної адгезії (sVCAM-1, sICAM-2, sP-селектин та фактор Віллебранда). Це свідчить про багатофакторну природу ендотеліальної дисфункції, що включає комплекс імунних і метаболічних порушень і є ключовим патогенетичним чинником при поєднанні АГ і метаболічних розладів [5,24].

Згідно з гіпотезою дослідників, енергетичний дефіцит клітин може бути одним із факторів індукції апоптозу при АГ. Підвищення артеріального тиску асоційоване з хронічним перевантаженням серця, що призводить до помірного дефіциту енергії, зумовленого і підвищеним споживанням АТФ клітинами внаслідок збільшеного навантаження на міокард і розвитку гіпертрофії, і певною гіпоксією тканин, що спричинена зміною коронарного кровотоку. Недостатнє поповнення енергетичних ресурсів клітин може також бути зумовлене кальцієвим перевантаженням мітохондрій, що призводить до роз'єднання дихального ланцюга та порушення процесів окисного фосфорилування. Дефіцит АТФ порушує функціонування іонних насосів і в поєднанні з кальцієвим перевантаженням спричиняє зниження мембранного потенціалу мітохондрій, відкриття пор і вивільнення проапоптотичних факторів. Отже, гіпоксія та зміни енергетичного балансу клітин можуть відігравати ключову роль у порушенні рівноваги між виживанням і загибеллю клітин міокарда при АГ та ендотеліальній дисфункції іншого генезу [25,26].

Характер загибелі клітин визначається ступенем невідповідності між енергетичними потребами клітини та продукцією АТФ у процесі мітохондріального окисного фосфорилування. Показано, що тимчасове та оборотне зниження рівня АТФ стимулює апоптоз, який реалізується через активацію білка p53, формування апоптосом та каспазний каскад, а значне виснаження енергетичних запасів клітини призводить до некрозу [17,23]. За даними експериментальних досліджень, макроергічні препарати, антиоксиданти та селективні антагоністи ЕТА-рецепторів мають певний інгібувальний ефект на різні ланки апоптотичної програми. Аналіз гістологічних та імуногістохімічних даних у спонтанно гіпертензивних щурів дав змогу встановити, що застосування цих препаратів найбільше впливало на загальну інтенсивність апоптозу, визначену таким показником, як індекс апоптозу, а також на рівень експресії білків Вах і p53 [13,27,28].

Зауважимо, що досі не встановлено чіткої залежності між рівнем маркерів ендотеліальної дисфункції та апоптозу в периферичній крові та тяжкістю стану пацієнтів з АГ, що ускладнена хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Питання про те, який саме фактор визначає прогресування ендотеліальної дисфункції та її ускладнень, залишається відкритим. Важливим механізмом розвитку апоптозу є порушення фізико-хімічних властивостей клітинних мембран. Апоптоз ендотеліоцитів судин або клітин периферичної крові може призводити до підвищення в'язкості крові, формування тромбів і прогресування локального запалення у стінці судин, що також потенційно спричиняє атерогенез [2,11].

Встановлено, що непротеолітичні аероалергени rDP2 знижують життєздатність людських бронхіальних епітеліальних клітин BEAS-2B шляхом індукції апоптозу [29]. Припускають, що rDP2 не лише викликають імунну відповідь, але й можуть безпосередньо ушкоджувати епі-

телій дихальних шляхів. Високий рівень rDP2 підвищує внутрішньоклітинний рівень активних форм кисню, що спричиняє збільшення співвідношення Вах/Bcl-2 та вивільнення цитохрому С у клітинах BEAS-2B. Це підтверджує, що rDP2 можуть зумовлювати гіперреактивність дихальних шляхів через підвищення внутрішньоклітинного окиснювального стресу та активацію проапоптотичних сигналів в епітеліальних клітинах [13,20,30].

Апоптоз клітин регулюється тонким балансом про-, антиапоптотичних білків. Мітохондріальний шлях апоптозу контролюється ранньою транслокацією антиапоптотичних (Bcl-2, Bcl-XL) і проапоптотичних (Bak, Bax) членів родини Bcl-2 у середину або назовні з мітохондрій, що модулює вивільнення проапоптотичних компонентів, як-от цитохрому С, які активують апоптосоми, ефекторні каспази та ДНКазу, призводячи до фрагментації ДНК і розщеплення полі(АДФ-рибоза)-полімераз (PARP). Розщеплена форма PARP (p85) визначена як важливий маркер раннього апоптозу в бронхіальному епітелії [13,14,30]. Встановлено, що вплив rDP2 призводить до зниження експресії Bcl-2 та одночасного підвищення рівнів Вах і Bak у клітинах BEAS-2B, а також до збільшення кількості p85 PARP, що свідчить про активацію внутрішнього мітохондріального апоптозу та порушення балансу між проапоптотичними й антиапоптотичними факторами в епітеліоцитах бронхіального дерева.

Розпізнавання й усунення апоптотичних клітин здійснюється за участю різних молекул, включаючи рецептори на поверхні фагоцитів і розчинні білки-месенджери, як-от MFG-E8 (Milk fat globule-EGF factor 8 protein), тромбоспондин-1 та білок S. Збільшення кількості апоптотичних клітин і порушення процесу ефероцитозу відіграють важливу роль у патогенезі ХОЗЛ, проте точний внесок цих механізмів у розвиток захворювання залишається недостатньо вивченим [8,31].

Доведено, що дефіцит експресії таких поверхневих рецепторів фагоцитів, як CD31, CD91 та CD44, є ключовим чинником, який зумовлює порушення ефероцитозу при ХОЗЛ [32]. За результатами досліджень, плазмові рівні MFG-E8 у пацієнтів із ХОЗЛ значно нижчі порівняно з контрольною групою здорових осіб. Крім того, концентрація MFG-E8 зменшувалася поступово від стадії GOLD I до GOLD IV, що дає змогу припускати негативну кореляцію між рівнем цього білка та тяжкістю захворювання. У результаті множинного регресійного аналізу підтверджено позитивну кореляцію між концентрацією MFG-E8 у плазмі та показником ОФВ1 у відсотках, що свідчить про потенційну придатність MFG-E8 як маркера тяжкості ХОЗЛ. Крім того, аналіз ROC-кривої показав, що встановлене граничне значення MFG-E8 може бути ефективним діагностичним показником для ХОЗЛ [31,32].

За даними наукової літератури, зниження експресії MFG-E8 визначають і при інших патологіях, асоційованих з дефектним ефероцитозом, зокрема при атеросклерозі. Встановлено, що плазмові рівні MFG-E8 знижені в пацієнтів з ішемічною хворобою серця атеросклеротич-

ного генезу, а експресія білка зменшена в атеросклеротичних бляшках [33].

Згідно з результатами інших досліджень, MFG-E8 полегшує фагоцитарне видалення апоптотичних клітин: у мишей з атеросклерозом і дефіцитом MFG-E8 встановлено значне накопичення апоптотичних клітин і збільшення розміру атеросклеротичного ушкодження [34]. Можливо, у пацієнтів із ХОЗЛ зниження експресії MFG-E8 асоційоване з підвищенням споживання білка під час видалення великої кількості апоптотичних клітин у легенях і бронхіальній тканині, що свідчить про активну участь цього білка в підтриманні гомеостазу клітинної загибелі [31,32].

Отже, зменшення об'єму легеневої тканини при ХОЗЛ може бути зумовлене поступовою втратою ендотелію капілярів та епітеліальних клітин через запрограмовану клітинну загибель – апоптоз [31,35]. У пацієнтів із ХОЗЛ показано зниження рівня протективного чинника VEGF, що реалізує свої ефекти через два тирозинкіназні рецептори, які містяться на ендотеліоцитах судин, – VEGFR-1 (FLT-1) та VEGFR-2 (KDR/Flk-1). У легенях визначено щільну локалізацію VEGF, припустили, що передача сигналів через VEGF, ймовірно, є необхідною для підтримки нормальної альвеолярної структури. Згідно з даними найновіших досліджень, у легенях пацієнтів із ХОЗЛ визначають підвищення септальної загибелі клітин, що корелює зі зниженням експресії VEGF і VEGFR-2 (KDR/Flk-1) [9,29,35].

Апоптоз при коморбідності АГ і ХОЗЛ може активуватися і внутрішніми, і зовнішніми тригерами. Одним із найбільш досліджених внутрішньоклітинних механізмів є мітохондріально-залежний апоптоз у клітинах хребетних, що чітко регулюється білками родини Bcl-2 [6]. Ці білки можуть функціонувати як промотори апоптозу (наприклад, Bax) або як інгібітори (Bcl-2). Аберрантна експресія членів сімейства Bcl-2 порушує нормальну програму апоптозу, що особливо актуально при поєднанні гіпертонічної хвороби і ХОЗЛ. Підвищені коефіцієнти Bcl-2/Bax, зумовлені посиленням активності Bcl-2 і/або пригніченням Bax, частіше визначають у VSMC (vascular smooth muscle cells) при гіпертензії [10,13].

Отже, апоптоз у VSMC можна індукувати шляхом зниження співвідношення антиапоптозного та проапоптозного білка Bcl-2/Bax, що підтверджено на моделях спонтанно гіпертензивних щурів (SHR) [20]. У разі судинного ремоделювання VSMC часто виявляють підвищену проліферативну та гіпертрофічну активність, що зумовлено підвищенням фосфорилування позаклітинної сигнальної регуляторної кінази 1/2. Індукція апоптозу у VSMC може відігравати важливу роль у механізмах лікування гіпертензії на фоні ХОЗЛ через регуляцію судинного ремоделювання [10,15,36].

Визначено низку інших сигнальних механізмів, що підтримують баланс між апоптозом і проліферацією VSMC, серед них – білковий ядерний фактор, пов'язаний із фактором 2 (Nrf2), який утримується в цитоплазмі за допомогою Kelch-ECH-асоційованого білка 1 (Keap1);

фосфатаза з подвійною субстратною специфічністю, продукт гена PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10); протеїнкінази B (Akt pathway apoptosis) та Ras-гомолог сімейства генів A (RhoA)/Rho-асоційований протеїнкіназний (ROCK) шлях [2,18,37].

Активація клітин під час періодів загострення ХОЗЛ у поєднанні з АГ підвищує чутливість клітин до Fas-опосередкованого апоптозу. Ймовірно, ступінь чутливості визначається не лише рівнем експресії Fas-антигену, але й його функціональним станом, балансом цитокінів і внутрішньоклітинними регуляторами апоптозу. Крім того, апоптоз при ХОЗЛ може реалізовуватися також через інші рецептори, включно з TNF-рецепторами, або за допомогою рецептор-незалежних механізмів [29,32].

Незважаючи на значний прогрес, досі майже немає даних щодо ролі ініціаторної каспази 9 та ефекторної каспази 3 в апоптозі нейтрофілів у пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ і гіпертонічної хвороби. Каспаза 3 – ключовий фермент, що активує ендонуклеазу CAD, яка у проліферуючих клітинах перебуває у комплексі з інгібітором ICAD (Inhibitor of Caspase Activated DNase). В апоптотичних клітинах активна каспаза 3 розриває ICAD, що призводить до вивільнення CAD і деградації хромосомальної ДНК, конденсації хроматину та формування апоптотичних тіл. Крім того, ферментативна активність каспази 3 призводить до реорганізації цитоскелету, що забезпечує структурну перебудову клітини в процесі апоптозу [38].

Висновки

1. Результати аналізу даних наукової літератури свідчать про потенційний асоціативний зв'язок між динамікою маркерів активності апоптотичних процесів і виразністю респіраторних, гемодинамічних порушень при ХОЗЛ у коморбідності з АГ.

2. Показано достовірне прогностичне значення підвищеної експресії каспаз і катепсину як основних маркерів апоптозу щодо тяжкості бронхообструктивних порушень при ХОЗЛ у поєднанні з профілем артеріального тиску й ураженнями органів-мішеней при АГ.

3. Встановлено достовірне прогностичне значення підвищеної експресії каспази 7 та каспази 9 щодо тяжкості респіраторних порушень у пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні з АГ.

Перспективи подальших досліджень. Детальне вивчення механізмів ініціації та регуляції апоптозу нейтрофілів за участю каспаз 7 і 9 у пацієнтів із коморбідною патологією ХОЗЛ і АГ є перспективним напрямом сучасних досліджень. Такі дані можуть стати підґрунтям для корекції терапевтичних схем і сприятимуть оптимізації лікування таких пацієнтів для досягнення стабільної та тривалої ремісії захворювання.

Фінансування

Стаття є фрагментом ініціативної НДР «Клініко-біохімічні та морфологічні аспекти діагностики та можливості фармако-терапевтичної корекції кардіоваскулярної патології у осіб різних вікових груп», державний реєстраційний № 0114U001393 (2014–2017).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Крайдашенко О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8727-8889

Тягла О. С., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2807-6846

Кулинич Р. Л., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8416-0639

Солов'юк О. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна; лікар-ендокринолог вищої категорії.

ORCID ID: 0000-0002-1503-4559

Якименко В. В., канд. мед. наук, асистент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8867-6501

Панасенко М. О., PhD, асистент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2619-3846

Information about the authors:

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

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

Kulynych R. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Soloviuk O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 1, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Yakymenko V. V., MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Panasenko M. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Роман Кулинич (Roman Kulynych)
cardiolog1978@gmail.com

References

- Mustafa M, Ahmad R, Tantry IQ, Ahmad W, Siddiqui S, Alam M, et al. Apoptosis: A Comprehensive Overview of Signaling Pathways, Morphological Changes, and Physiological Significance and Therapeutic Implications. *Cells*. 2024;13(22):1838. doi: [10.3390/cells13221838](https://doi.org/10.3390/cells13221838)
- Chaves SR, Rego A, Santos-Pereira C, Sousa MJ, Côte-Real M. Current and novel approaches in yeast cell death research. *Cell Death Differ*. 2025;32(2):207-18. doi: [10.1038/s41418-024-01298-2](https://doi.org/10.1038/s41418-024-01298-2)
- Mahajan A, Sharma G, Thakur K, Raza K, Singh G, Katara OP. Autoimmune diseases and apoptosis: Targets, challenges, and innovations. In: *Clinical Perspectives and Targeted Therapies in Apoptosis*. Elsevier; 2021. p. 285-327. Available from: [10.1016/B978-0-12-815762-6.00009-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815762-6.00009-3)
- Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res*. 2021;128(7):864-86. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.121.318061](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318061)
- Almanzar G, Alarcon JC, Garzon R, Navarro AM, Ondo-Méndez A, Prelog M. Hypoxia and activation of hypoxia inducible factor alpha as influencers of inflammatory helper T cells in autoimmune disease – a link between cancer and autoimmunity. *Front Immunol*. 2025;16:1633845. doi: [10.3389/fimmu.2025.1633845](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1633845)
- Lalier L, Vallette F, Manon S. Bcl-2 Family Members and the Mitochondrial Import Machineries: The Roads to Death. *Biomolecules*. 2022;12(2):162. doi: [10.3390/biom12020162](https://doi.org/10.3390/biom12020162)
- Nguyen T, Gillet G, Popgeorgiev N. Caspases in the Developing Central Nervous System: Apoptosis and Beyond. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:702404. doi: [10.3389/fcell.2021.702404](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.702404)
- Green DR. The Death Receptor Pathway of Apoptosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2022;14(2):a041053. doi: [10.1101/cshperspect.a041053](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041053)
- Voss AK, Strasser A. The essentials of developmental apoptosis. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-148. doi: [10.12688/f1000research.21571.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.21571.1)
- Macri F, Vigorito I, Castiglione S, Faggiano S, Casaburo M, Fanotti N, et al. High Phosphate-Induced JAK-STAT Signalling Sustains Vascular Smooth Muscle Cell Inflammation and Limits Calcification. *Biomolecules*. 2023;14(1):29. doi: [10.3390/biom14010029](https://doi.org/10.3390/biom14010029)
- Cao Y, Cao Y, Liu J, Ye Y, Jiang M. Comprehensive Review of Mechanisms and Translational Perspectives on Programmed Cell Death in Vascular Calcification. *Biomolecules*. 2025;15(12):1640. doi: [10.3390/biom15121640](https://doi.org/10.3390/biom15121640)
- Gagliardi M, Ashizawa AT. Making Sense of Antisense Oligonucleotide Therapeutics Targeting Bcl-2. *Pharmaceutics*. 2022;14(1):97. doi: [10.3390/pharmaceutics14010097](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010097)
- Guedes JP, Mendes F, Machado BO, Manon S, Côte-Real M, Chaves SR. Yeast NatB Regulates Cell Death of Bax-Expressing Cells. *Biomolecules*. 2025 Dec 12;15(12):1731. doi: [10.3390/biom15121731](https://doi.org/10.3390/biom15121731)
- Gupta VA, Ackley J, Kaufman JL, Boise LH. BCL2 Family Inhibitors in the Biology and Treatment of Multiple Myeloma. *Blood Lymphat Cancer*. 2021;11:11-24. doi: [10.2147/BLCTT.S245191](https://doi.org/10.2147/BLCTT.S245191)
- Li M. The role of P53 up-regulated modulator of apoptosis (PUMA) in ovarian development, cardiovascular and neurodegenerative diseases. *Apoptosis*. 2021;26(5-6):235-47. doi: [10.1007/s10495-021-01667-z](https://doi.org/10.1007/s10495-021-01667-z)
- Dabravolski SA, Markin AM, Andreeva ER, Eremin II, Orekhov AN, Melnichenko AA. Emerging role of pericytes in therapy of cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother*. 2022;156:113928. doi: [10.1016/j.biopha.2022.113928](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113928)
- Guedes JP, Boyer JB, Elurbide J, Carte B, Redeker V, Sago L, et al. NatB Protects Procaspase-8 from UBR4-Mediated Degradation and Is Required for Full Induction of the Extrinsic Apoptosis Pathway. *Mol Cell Biol*. 2024;44(9):358-71. doi: [10.1080/10985549.2024.2382453](https://doi.org/10.1080/10985549.2024.2382453)
- Zykova SS, Gessel T, Galembikova A, Mozhaitev ES, Borisevich SS, Igidov N, et al. Hypoxia-Inducible Factor-1 α , a Novel Molecular Target for a 2-Aminopyrrole Derivative: Biological and Molecular Modeling Study. *Cancers (Basel)*. 2025;18(1):115. doi: [10.3390/cancers18010115](https://doi.org/10.3390/cancers18010115)
- Yang L, Dai R, Wu H, Cai Z, Xie N, Zhang X, et al. Unspliced XBP1 Counteracts β -Catenin to Inhibit Vascular Calcification. *Circ Res*. 2022;130(2):213-29. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.121.319745](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319745)
- Guedes JP, Baptista V, Santos-Pereira C, Sousa MJ, Manon S, Chaves SR, et al. Acetic acid triggers cytochrome c release in yeast heterologously expressing human Bax. *Apoptosis*. 2022;27(5-6):368-81. doi: [10.1007/s10495-022-01717-0](https://doi.org/10.1007/s10495-022-01717-0)
- Feoktistova M, Makarov R, Yazdi AS, Panayotova-Dimitrova D. RIPK1 and TRADD Regulate TNF-Induced Signaling and Ripoptosome Formation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12459. doi: [10.3390/ijms22212459](https://doi.org/10.3390/ijms22212459)
- Xue C, Yao Q, Gu X, Shi Q, Yuan X, Chu Q, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):204. doi: [10.1038/s41392-023-01468-7](https://doi.org/10.1038/s41392-023-01468-7)
- Engeland K. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling. *Cell Death Differ*. 2022;29(5):946-60. doi: [10.1038/s41418-022-00988-z](https://doi.org/10.1038/s41418-022-00988-z)
- Rego A, Ribeiro A, Côte-Real M, Chaves SR. Monitoring yeast regulated cell death: trespassing the point of no return to loss of plasma membrane integrity. *Apoptosis*. 2022;27(9-10):778-86. doi: [10.1007/s10495-022-01748-7](https://doi.org/10.1007/s10495-022-01748-7)
- Zhang C, Liu J, Wang J, Zhang T, Xu D, Hu W, et al. The Interplay Between Tumor Suppressor p53 and Hypoxia Signaling Pathways in Cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:648808. doi: [10.3389/fcell.2021.648808](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.648808)
- Vidavsky N, Kunitake J, Estroff LA. Multiple Pathways for Pathological Calcification in the Human Body. *Adv Healthc Mater*. 2021;10(4):e2001271. doi: [10.1002/adhm.202001271](https://doi.org/10.1002/adhm.202001271)
- Qian S, Wei Z, Yang W, Huang J, Yang Y, Wang J. The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy. *Front Oncol*. 2022;12:985363. doi: [10.3389/fonc.2022.985363](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.985363)

28. Liang J, Zhao W, Tong P, Li P, Zhao Y, Li H, et al. Comprehensive molecular characterization of inhibitors of apoptosis proteins (IAPs) for therapeutic targeting in cancer. *BMC Med Genomics*. 2020;13(1):7. doi: [10.1186/s12920-020-0661-x](https://doi.org/10.1186/s12920-020-0661-x)
29. Shi X, Yan K, Ding R, Ma Y, Liang Q, Sun Z. Long-term exposure to silica nanoparticles induces DNA damage by activating ferritinophagy in the lungs. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2026;310:119723. doi: [10.1016/j.ecoenv.2026.119723](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2026.119723)
30. Liu N, Meng B, Zeng L, Yin S, Hu Y, Li S, et al. Discovery of a novel rice-derived peptide with significant anti-gout potency. *Food Funct*. 2020;11(12):10542-53. doi: [10.1039/d0fo01774d](https://doi.org/10.1039/d0fo01774d)
31. Cui Y, Luo L, Zeng Z, Liu X, Li T, He X, et al. MFG-E8 stabilized by deubiquitinase USP14 suppresses cigarette smoke-induced ferroptosis in bronchial epithelial cells. *Cell Death Dis*. 2023;14(1):2. doi: [10.1038/s41419-022-05455-8](https://doi.org/10.1038/s41419-022-05455-8)
32. Heinbockel L, Marwitz S, Schromm AB, Watz H, Kugler C, Ammerpohl O, et al. Identification of novel target genes in human lung tissue involved in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2255-9. doi: [10.2147/COPD.S161958](https://doi.org/10.2147/COPD.S161958)
33. Wang D, Liu W, Wang L, Zhang N, Huang X, Chen H. Association of the single-nucleotide polymorphism in the MFG-E8 gene with coronary heart disease in Chinese Han population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2025;25(1):397. doi: [10.1186/s12872-025-04860-z](https://doi.org/10.1186/s12872-025-04860-z)
34. Ruotsalainen SE, Surakka I, Mars N, Karjalainen J, Kurki M, Kanai M, et al. Inframe insertion and splice site variants in MFG8 associate with protection against coronary atherosclerosis. *Commun Biol*. 2022;5(1):802. doi: [10.1038/s42003-022-03552-0](https://doi.org/10.1038/s42003-022-03552-0)
35. Aliyar AA, Eldar AS, Sadig SA, Mubariz GT, Adil MN, Aydın AS. Advances in the Study of Bronchial and Vascular Architecture of Lungs in the Rat's Model: from Morphogenesis to Disease Modelling. *Cell Physiol Biochem*. 2025;59(6). doi: [10.33594/000000834](https://doi.org/10.33594/000000834)
36. Jiang A, Li J, He Z, Liu Y, Qiao K, Fang Y, et al. Renal cancer: signaling pathways and advances in targeted therapies. *MedComm* (2020). 2024;5(8):e676. doi: [10.1002/mco2.676](https://doi.org/10.1002/mco2.676)
37. Citi V, Fallica AN, Salerno L, Virzi NF, Ciaffaglione V, Intagliata S, et al. Semi-Synthetic H₂S Releasing Compounds with Antioxidant and Vasorelaxant Properties. *ACS Med Chem Lett*. 2025;17(1):199-210. doi: [10.1021/acsmchemlett.5c00624](https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.5c00624)
38. Unnisa A, Greig NH, Kamal MA. Inhibition of Caspase 3 and Caspase 9 Mediated Apoptosis: A Multimodal Therapeutic Target in Traumatic Brain Injury. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(4):1001-1012. doi: [10.2174/1570159X20666220327222921](https://doi.org/10.2174/1570159X20666220327222921)