

УДК: 616.233-002:616-008.852:001.891.3

СТАН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ

Федотов Є.Р., к.б.н., доцент, Лисиця Л. Є., магістрант

Запорізький національний університет, Україна, 69600, м. Запоріжжя, вул. Жуковського, 66

yakov8@rambler.ru

Об'єктами дослідження були 30 клінічно здорових осіб, 70 хворих на ХОБ. Матеріал дослідження – венозна кров.

Мета роботи – дослідити особливості кількісного вмісту та функціональний стан тромбоцитів в периферичній крові хворих на ХОБ; визначити рівень фактору фон Вілебранту у крові при перебігу ХОБ.

Методи дослідження: внутрішньосудинноактивовані тромбоцити визначали за морфофункціональним методом, вміст vWf – за ступенем агрегації ліофілізованих тромбоцитів людини.

Результати Встановлено підвищений вміст тромбоцитів та їх внутрішньосудинна активація, підвищений рівень vWf. Вперше сформульовано положення про те, що ХОБ є захворювання при якому має місце системне перманентне порушення мікроциркуляторного гемостазу. У підсумку активовані нейтрофіли синтезують надмірну кількість вільних радикалів кисню, що ушкоджують ендотеліальні клітини, які секретують фактор фон Вілебранда, який грає ключову роль у адгезії тромбоцитів, тромбозу та можливого розвитку кардіальної смерті.

Висновки. Перебіг ХОБ здійснюється на тлі системної внутрішньосудинної активації тромбоцитів, ступень прояву якої визначається фазою перебігу ХОБ. При загостренні захворювання вміст Тр достовірно підвищено; ступень підвищення складає 10%, ТрАкт практично у 2 рази перевищує контроль та у 1,4 разів – у фазу ремісії. Фази перебігу високо достовірно впливають на показник vWf та відображують високо достовірне підвищення вмісту vWf у хворих на ХОБ на 60% у фазу загострення та на 30% у фазу ремісії. За даними кореляційного аналізу у фазах ХОБ між вмістом vWf, вмістом тромбоцитів та вмістом внутрішньосудинно активованих тромбоцитів виявляються прямі, сильні, високо достовірні зв'язки; в той час як між вмістом vWf та дискоїдними тромбоцитами має місце сильний негативний, статистично достовірний зв'язок.

Ключові слова: хронічний обструктивний бронхіт, тромбоцит, агрегація ліофілізованих тромбоцитів, фактор фон Вілебранта, активований нейтрофіл, мікроциркуляторний гемостаз, біомаркер

СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫМИ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

Федотов Е.Р., к.б.н., доцент, Лисица Л. Е., магістрант

Запорожский национальный университет, Украина, 69600,., Запорожье, ул. Жуковського, 66

Объектами исследования были 30 клинически здоровых лиц, 70 больных ХОБ. Материал исследования - венозная кровь.

Цель работы - исследовать особенности количественного содержания и функциональное состояние тромбоцитов в периферической крови больных ХОБ; определить уровень фактора фон Виллебранту в крови при течении ХОБ.

Методы исследования: внутрисосудистые активированные тромбоциты определяли по морфофункциональным методом, содержание vWf - по степени агрегации лиофилизированных тромбоцитов человека.

Установлено повышенное содержание тромбоцитов и их внутрисосудистая активация, повышенный уровень vWf. Впервые сформульовано положение о том, что ХОБ является заболеванием при котором имеет место системное перманентное нарушение микроциркуляторного гемостаза. В итоге активированные нейтрофилы синтезируют избыточное количество свободных радикалов кислорода, которые повреждают эндотелиальные клетки, которые секретируют фактор фон Виллебранда, который играет ключевую роль в адгезии тромбоцитов, тромбоза и возможного развития кардиальной смерти.

Выводы. Течение ХОБ осуществляется на фоне системной внутрисосудистой активации тромбоцитов, степень проявления которой определяется фазой течения ХОБ. При обострении заболевания содержание мая достоверно повышен; степень повышения составляет 10%, тракт практически в 2 раза превышает контроль и в 1,4 раз - в фазу ремиссии. Фазы течения высоко достоверно влияют на показатель vWf и отражают высоко достоверное повышение содержания vWf у больных ХОБ на 60% в фазу обострения и на 30% в фазу ремиссии.

По данным корреляционного анализа в фазах ХОБ между содержанием vWf, содержанием тромбоцитов и содержанием внутрисосудисто активированных тромбоцитов оказываются прямые, сильные, высоко достоверные связи; в то время как между содержанием vWf и Дискоидная тромбоцитами имеет город сильное негативное, статистически достоверная связь.

Ключевые слова: хронический обструктивный бронхит, тромбоцит, агрегация лиофилизированных тромбоцитов, фактор фон вилебранта, активированный нейтрофил, микроциркуляторный гемостаз, биомаркер

STATE MICROCIRCULATORY HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

Fedotov E.R., Lysytsya L.E.

Zaporizhzhya National University, Ukraine, 69600, m. Zaporizhzhya, vul..Zhukovskoho 66

In the world of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - chronic obstructive bronchitis (COB) and bronchial asthma (BA) is one of the main problems of the health system due to the progressive nature of the pathological changes in the respiratory and cardiovascular systems, leading to disability, impaired quality of life and life expectancy, disability and death.

The main mechanism for the development and progression of COB is a permanent inflammatory response, pathogenesis of which remains unclear. The modern concept of the pathogenesis of COPD sees it as environmentally mediated chronic inflammatory disease with a primary lesion of the distal airways, lung parenchyma and formation of emphysema, resulting in bronchial obstruction.

The development of COPD is accompanied by systemic changes that include oxidative stress and changes in levels of inflammatory mediators and acute-phase proteins. The main cells of inflammation in patients with COPD are the neutrophils, macrophages and T lymphocytes CD8 +, increased amounts are found in sputum, bronchoalveolar lavage and histological examination of lung tissue. The inflammatory process in the lungs harakterizuyetsya increasing concentrations of pro-inflammatory mediators and cytokines, high levels of which may be a reflection of the activity and severity of the disease process. Activated smoke cigarettes and infectious agents immunocompetent cells produce large amounts of inflammatory mediators, including tumor necrosis factor, interleukin -8 -6 and other chemokines, monocyte chemotactic peptide-1, leukotriene B 4 and reactive oxygen species, neutrophil elastase, which are causing implementation cellular mechanisms of inflammation in COPD. Another important source of inflammatory mediators such as endothelin-1 in patients with COPD may be epithelial cells.

The main mechanism for the development and progression of COB is a permanent inflammatory response, pathogenesis of which remains unclear. The modern concept of the pathogenesis of COPD sees it as environmentally mediated chronic inflammatory disease with a primary lesion of the distal airways, lung parenchyma and formation of emphysema, resulting in bronchial obstruction.

The development of COPD is accompanied by systemic changes that include oxidative stress and changes in levels of inflammatory mediators and acute-phase proteins. The main cells of inflammation in patients with COPD are the neutrophils, macrophages and T lymphocytes CD8 +, increased amounts are found in sputum, bronchoalveolar lavage and histological examination of lung tissue. The inflammatory process in the lungs harakterizuyetsya increasing concentrations of pro-inflammatory mediators and cytokines, high levels of which may be a reflection of the activity and severity of the disease process. Activated smoke cigarettes and infectious agents immunocompetent cells produce large amounts of inflammatory mediators, including tumor necrosis factor, interleukin -8 -6 and other chemokines, monocyte chemotactic peptide-1, leukotriene B 4 and reactive oxygen species, neutrophil elastase, which are causing implementation cellular mechanisms of inflammation in COPD. Another important source of inflammatory mediators such as endothelin-1 in patients with COPD may be epithelial cells.

The objects of the study were 30 clinically healthy individuals and 70 patients with COB.

Material research - venous blood. Purpose - to investigate the quantitative content features and functional status of platelets in the peripheral blood of patients with COB; determine the level of background Vilebrantu factor in blood flow in the COB.

Methods: vnutrishnosudynnoaktyvovani Morphofunctional platelets was determined by the method, content vWf - the degree of platelet aggregation lyophilized human.

Established high content of intravascular platelet activation and an increased level of vWf. First position that the COB is a disease in which there is a permanent systematic abuse of microcirculatory hemostasis. As a result, activated neutrophils synthesize excessive amounts of oxygen free radicals that damage endothelial cells that secrete background Vilebranda factor that plays a key role in platelet adhesion, thrombosis and the possible development of cardiac death.

Established high content of intravascular platelet activation and an increased level of vWf. First position that the COB is a disease in which there is a permanent systematic abuse of microcirculatory hemostasis. As a result, activated neutrophils synthesize excessive amounts of oxygen free radicals that damage endothelial cells that secrete background Vilebranda factor that plays a key role in platelet adhesion, thrombosis and the possible development of cardiac death.

Conclusions. The course COB carried out against the background of systemic intravascular platelet activation, degree of manifestation is determined by the phase flow COB. In acute diseases significantly increased content in May; degree of increase is 10%, paths almost 2 times higher than the control and 1.4 times - in the phase of remission. Phases of course highly significantly affect the rate and vWf reflect highly significant increase in vWf content in patients with COB 60% in the acute phase and 30% in the phase of remission. According to the correlation analysis in phases between COB vWf content, content and content intravascular platelet activated platelets are straight, strong, highly reliable communications; while between content and discoid platelets vWf city has a strong negative and statistically significant relationship.

The course COB carried out against the background of systemic intravascular platelet activation, degree of manifestation is determined by the phase flow COB. In acute diseases significantly increased content in May; degree of increase is 10%, paths almost 2 times higher than the control and 1.4 times - in the phase of remission. Phases of course highly significantly affect the rate and vWf reflect highly significant increase in vWf content in patients with COB 60% in the acute phase and 30% in the phase of remission. According to the correlation analysis in phases between COB vWf content, content and content intravascular platelet activated platelets are straight, strong, highly reliable communications; while between content and discoid platelets vWf city has a strong negative and statistically significant relationship.

Keywords: chronic obstructive bronchitis, platelet aggregation lyophilized platelets, factor von vilebranta, activated neutrophils, microcirculatory hemostatic, biomarker

ВСТУП

Аналіз сучасної літератури свідчить про те, що взаємодія клітин крові і судинної стінки є початковим і найважливішим чинником розвитку різноманітних фізіологічних і патологічних реакцій [1]. Зокрема, воно лежить в основі імунного захисту організму, забезпечуючи постійну транссудинну міграцію лімфоцитів в тканини і лімфатичні вузли з метою виявлення чужорідних антигенів. В умовах пошкодження тканин, оксидантного стресу, дії прозапальних медіаторів - цитокінів та хемокінів – експресія адгезивних молекул на ендотелії і лейкоцитах є початковим етапом їх рекрутування у вогнище запалення, що супроводжується виникненням широкого спектру реакцій, що мають у своїй основі захисний характер, але призводять при надмірній тривалості або інтенсивності до додаткового розвитку дистрофічних і некротичних змін [1, 8, 9].

В світі хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) – хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) та бронхіальна астма (БА) є однією з основних проблем системи охорони здоров'я у зв'язку з прогресуючим характером патологічних змін дихальної та серцево-судинної систем, які призводять до стійкої втрати працездатності, погіршення якості та тривалості життя, інвалідизації та смерті [2, 10, 12].

Головним механізмом розвитку та прогресування ХОБ є реакція перманентного запалення, патогенез якого залишається не з'ясованим. Сучасна концепція патогенезу ХОЗЛ розглядає його як екологічно опосередковане хронічне запальне захворювання з переважною поразкою дистальних відділів дихальних шляхів, паренхіми легенів і формуванням емфіземи, результатом якого є бронхіальна обструкція [3, 11, 13].

В GOLD (Global initiative for chronic obstructive lung disease) для позначення цього запалення обраний термін abnormal inflammatory response - патологічна запальна відповідь на фактори

екологічної агресії - вплив диму, пилу і газів, частіше всього паління тютюну. Аномальна запальна реакція в легенях у відповідь на вплив шкідливих часток і газів носить хронічний характер і неухильно прогресує, незалежно від припинення впливу як основного етіопатогенетичного фактора - паління, так і інших факторів біологічного (бактерії, віруси, паразити), фізичного (травми, опромінення), хімічного або метаболічного (гіпоксія, порушення метаболізму) характеру. Запалення супроводжується продукцією біологічних маркерів, визначення рівнів яких має важливе клінічне значення в діагностиці різних захворювань легень [4, 14].

Розвиток ХОЗЛ супроводжується системними змінами, які включають оксидативний стрес і зміну рівнів запальних медіаторів та гостро-фазових білків. Головними клітинами запалення у хворих ХОЗЛ виступають нейтрофіли, макрофаги і Т-лімфоцити CD8+, підвищену кількість яких знаходять у мокротинні, бронхоальвеолярному лаважі та при гістологічному дослідженні легеневої тканини. Запальний процес в легенях характеризується підвищенням концентрації прозапальних медіаторів та цитокінів, високий рівень яких може бути відображенням активності та важкості перебігу патологічного процесу. Активовані димом цигарок та інфекційними агентами імунокомпетентні клітини продукують велику кількість запальних медіаторів, включаючи фактор некрозу пухлин, інтерлейкін -8, -6 та інші хемокіни, моноцитарний хемотаксичний пептид -1, лейкотрієн В-4 і активні форми кисню, нейтрофільну еластазу, які і обумовлюють реалізацію клітинних механізмів запалення при ХОЗЛ. Також важливим джерелом запальних медіаторів, наприклад, ендотеліну-1 при ХОЗЛ можуть бути і епітеліальні клітини [5, 15, 16].

В даний час актуальність проблеми запальних захворювань бронхолегеневої системи зростає, тому що росте захворюваність і смертність від цієї патології, що пов'язано з погіршенням екології, широким поширенням паління, зниженням матеріального рівня життя населення, наслідками аварії на ЧАЕС та інше. Несвоєчасна діагностика, неадекватне лікування призводять до інвалідизації та смертельного наслідку у таких хворих. В сучасних джерелах стосовно ХОБ практично не висвітлено питання про напрямок змін маркерів стану ендотелію мікроциркуляторного русла та тромбоцитів, у фазах загострення та ремісії ХОБ [6, 7].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На базі клініко-діагностичної лабораторії Обласної клінічної лікарні м. Запоріжжя досліджували венозну кров хворих на ХОБ у фазу загострення (35 осіб, чоловіки та жінки, середній вік $43,8 \pm 1,56$) – 1 група та в фазу ремісії (35 пацієнтів, чоловіки та жінки, середній вік $47,1 \pm 3,70$) – 2 група, що госпіталізували у відділення пульмонології. Контрольну групу склали 30 клінічно здорових чоловіків та жінок того ж віку, що й хворі – 3-я група; забір крові здійснювали в відділенні переливання крові ОКЛ м. Запоріжжя. Взяття крові здійснювали між 7 – 8 годинами ранку з попередньою згодою пацієнтів.

Визначення внутрішньосудинної активації тромбоцитів (ВАТ) проводили за морфофункціональним методом щодо зміни форми кров'яних пластинок і кількістю агрегатів. Вміст vWf визначали за ступенем агрегації ліофілізованих тромбоцитів людини [11]. Матеріал дослідження: венозна кров.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати визначення вмісту тромбоцитів та їхнього морфофункціонального стану в судинах хворих на ХОБ відображено у таблиці 1.

Таблиця 1 – Вміст та морфофункціональний стан тромбоцитів у судинах пацієнтів у фазу загострення та ремісії ХОБ у порівнянні з клінічно здоровими

Показник	Група	N	Середнє	Стандартне відхилення	Стандартна помилка середнього	Мін.	Макс.
Тр	1	35	264,00	73,01	6,96	120	560
	2	35	235,35	60,64	7,46	110	380
	3	30	228,24	69,04	11,84	110	385
ТрДск	1	35	56,60	22,03	2,100	10	92
	2	35	68,85	10,576	1,302	40	85
	3	30	74,94	14,430	2,475	21	96
ТрАкт	1	35	43,41	22,013	2,099	18	90
	2	35	30,98	10,645	1,310	15	60
	3	30	23,12	10,831	1,858	4	45

Примітки: тут і далі Тр – тромбоцити; ТрДск – дискоїдні форми тромбоцитів; ТрАкт – внутрішньосудинно активовані тромбоцити.

Вплив фази перебігу ХОБ на досліджувані показники тромбоцитів – одно факторний дисперсійний аналіз за Фішером, ANOVA – відображено у таблиці 2.

Таблиця 2 – Дані ANOVA впливу перебігу ХОБ на показники тромбоцитів

Показники	Порівняння	F	p
Тр, Г/л	Між групами	5,475	0,005
ТрДск, %	Між групами	16,431	0,000
ТрАкт, %	Між групами	19,854	0,000

Відповідно до даних, що відображені у таблиці 2, фази перебігу ХОБ високодостовірно впливають на морфофункціональний стан тромбоцитів у кровоплинні.

Напрямок змін показників вмісту тромбоцитів та їхніх морфологічних форм у групах і достовірність відмінностей відображено на рис.1 та 2.

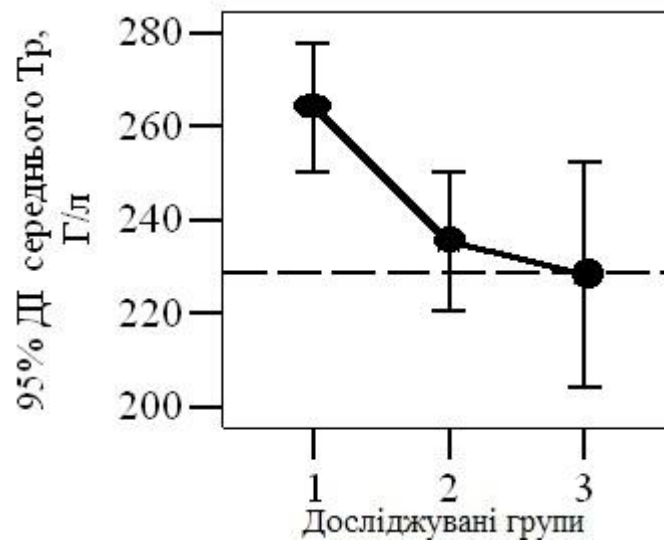


Рисунок 1 – Вміст тромбоцитів у фазі загострення та ремісії ХОБ (р 1-2 < 0,01; р 1-3 < 0,01; р 2-3 > 0,05).

Дані, що відображені на рис. 1, свідчать про те, що у фазу загострення вміст тромбоцитів (Гр) достовірно підвищено; ступень підвищення складає 10%.

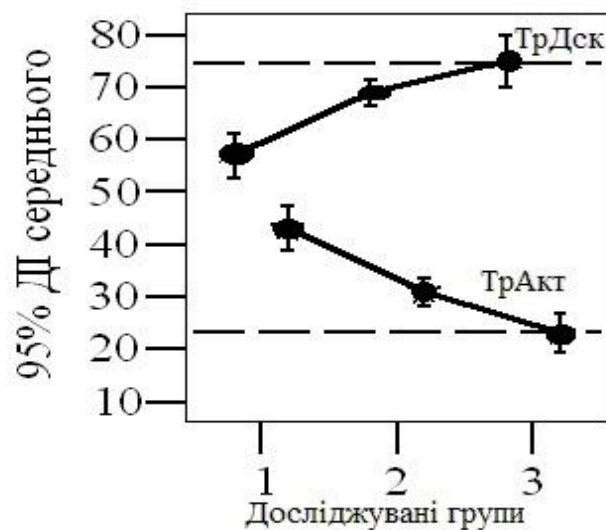


Рисунок 2 – Відсоток морфологічних форм тромбоцитів у фазі загострення та ремісії ХОБ (р 1-2<0,01; р 1-3<0,01; р 2-3<0,01).

У кровообігу при ХОБ ГрАкт; ступень активації визначається фазою перебігу ХОБ (табл. 3, рис. 3). При загостренні захворювання вміст ГрАкт практично у 2 рази перевищує контроль та у 1,4 разів – у фазу ремісії. Раніше морфофункціональні властивості циркулюючих тромбоцитів при ХОБ не досліджувались.

У зв'язку з наявністю підвищеного вмісту ГрАкт у хворих на ХОБ, теоретичний и практичний інтерес представляло визначення фактору Вілебранду (vWf) у цих хворих. Відомо що, підвищений вміст в сироватці крові vWf є найважливішим маркером альтерації ендотелію і активованого стану мікроциркуляторного гемостазу.

Напрям змін показників вмісту vWf і достовірність відмінностей відображено у таблиці 3.

Таблиця 3 – Описова статистика вмісту vWf у групах

Група	N	Середнє	Стандартне відхилення	Стандартна помилка середнього	Мін.	Макс.
1	35	143,21	28,81	3,63	93,27	208,91
2	35	125,22	27,87	2,43	79,00	232,00
3	30	92,56	21,02	2,09	63,00	141,00

Фази перебігу ХОБ за Фішером, ANOVA високо достовірно впливають на показник vWf ($F = 83,937$, $p = 0,000$).

Графічний аналіз значень вмісту vWf у досліджуваних групах при перебігу ХОБ порівняно з контролем і достовірність відмінностей між ними відображено на рис.3.

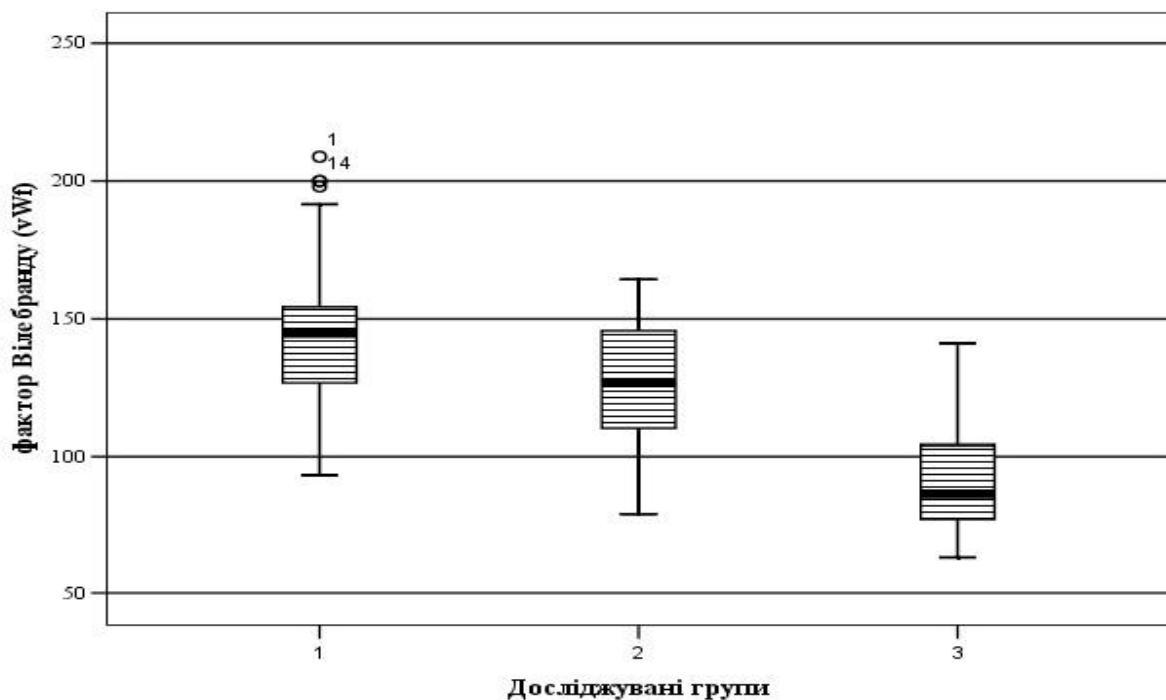


Рисунок 3. – Вміст FW при перебігу ХОБ ($p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$).

Дані табл.3 та рис.3 відображують високо достовірне підвищення вмісту vWf у хворих на ХОБ на 60% у фазу загострення та на 30% у фазу ремісії. Підвищений вміст тромбоцитів та їх внутрішньосудинна активація, підвищений рівень vWf дозволяють характеризувати стан мікроциркуляторного гемостазу в хворих на ХОБ як активований. Активований стан мікроциркуляторного гемостазу пояснює ускладнення перебігу ХОБ артеріальними та венозними тромбозами, які часто є причиною летальності хворих.

Кореляційний аналіз дозволяє виявити взаємодію клітин, що приймають участь у забезпеченні гомеостазу в умовах норми та тієї чи іншої патології. Сума значень коефіцієнтів кореляції в аналізованих системах характеризує ступень напруги мікроциркуляторного гомеостазу У таблиці 4 відображені дані кореляційного аналізу вивчених показників та вага кореляційних графів.

Таблиця 4 – Кореляції досліджуваних груп та вага кореляційних графів

Клінічно здорові особи			ХОБ		
Тр	-0,998	ТрАкт ТрДиск	vWf	0,500	Тр
				0,734	ТрАкт
				-0,680	ТрДиск
Вага ребра корелограми	-0,586		1,914		

За даними таб.4 у фазах ХОБ між вмістом vWf, вмістом тромбоцитів та вмістом внутрішньосудинно активованих тромбоцитів виявляються прямі, слабкі, але високо достовірні зв'язки ($r = 0,734$, $p = 0,003$ та $r = 0,500$, $p = 0,004$ відповідно); в той час як між вмістом vWf та дискоїдними тромбоцитами має місце негативний, статистично достовірний зв'язок ($r = -0,680$, $p < 0,01$).

На наш погляд ці дані свідчать про те, що підвищення вмісту vWf та внутрішньосудинна активація тромбоцитів не є причинно-наслідкові, а паралельні процеси, обумовлені різними чинниками.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг ХОБ здійснюється на тлі системної внутрішньосудинної активації тромбоцитів, ступень прояву якої визначається фазою перебігу ХОБ. При загостренні захворювання вміст Тр достовірно підвищено; ступень підвищення складає 10%, ТрАкт практично у 2 рази перевищує контроль та у 1,4 разів – у фазу ремісії.
2. Фази перебігу високо достовірно впливають на показник vWf та відображують високо достовірне підвищення вмісту vWf у хворих на ХОБ на 60% у фазу загострення та на 30% у фазу ремісії.
3. За даними кореляційного аналізу у фазах ХОБ між вмістом vWf, вмістом тромбоцитів та вмістом внутрішньосудинно активованих тромбоцитів виявляються прямі, сильні, високо достовірні зв'язки; в той час як між вмістом vWf та дискоїдними тромбоцитами має місце сильний негативний, статистично достовірний зв'язок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO

workshop report. Publication Number 2701, Updated 2008 [Электронный ресурс] // GOLD website <http://www.goldcopd.com/>

2. Halpin David M.G. Defining Disease Modification in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / David M.G Halpin, Donald P. Tashkin // Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - 2009. -№ 6. - P. 211-225.
3. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть II. ХОБЛ и некардиальные поражения // РМЖ. — 2008. — Т. 16, № 5. — С. 246—250
4. Дзюблик А.Я. Хроническое обструктивное заболевание легких современная концепция патогенеза, подходы к терапии [Текст] / А.Я. Дзюблик, А.А. Мухин, Е.И. Бялик // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. - 2010- №1.- С. 27-35.
5. Фещенко Ю.И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких // Фещенко Ю.И.- Укр. пульмонол. журн. — 2010. — № 1. — С. 6.
6. August A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 21. — P. 347—360.
7. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Y. Higashimoto [at al.] // Respir Med. - 2009. - Vol. 2103, № 8. - P. 1231-1238.
8. Перцева Т. О. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію / колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна // Укр. пульмонол. журн. - 2007. - № 1. - С. 22-26.
9. Кароли Н.А. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Пульмонология. - 2004. № 2. - С. 70-75.
10. Scefler S. I., Eigen H. Cigarette smoking potentates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patient with COPD //Eur. Respir. J. — 2013 — V. 54. — P. 346-354.
11. Зарубина Е.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сердечно-легочных заболеваний [Текст] / Е.Г. Зарубина, Е.А. Мишина, М.А. Осадчук // Клиническая медицина. - 2006. - № 5. - С. 31-34
12. Лисенко Г. І. Цитокиновий дисбаланс у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості його корекції індукторами інтерферону [Текст] / Г. І. Лисенко, Т. О. Ситюк // Укр. пульмонологічний журн. - 2008. - № 1. - С. 22-25.
13. Copeptin C-Reactive Protein, and Procalcitonin as Prognostic Biomarkers in Active Exacerbation of COPD [Text] / D. Stolz [et al.] // Chest. - 2007. - Vol. 131. - P. 1058-1067.
14. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary diseases [Text] / A. Noguera [et al] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1998. - № 158. - P. 1664-1668.
15. Curtis J.L. The immunopathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / J.L. Curtis, C.M. Freeman. J.C. Hogg // The Proceedligns of the American Hyoracis Society. - 2007. - №4. - P. 512-521.
16. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. В кн.: Респираторная медицина. Под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; №1. – С. 597–650.

REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, Updated 2008 [Электронный ресурс] // GOLD website <http://www.goldcopd.com/>
2. Halpin David M.G. Defining Disease Modification in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / David M.G Halpin, Donald P. Tashkin // Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - 2009. -№ 6. - P. 211-225.
3. Chuchalyn A.H. Khronycheskaya obstruktyvnaya bolezni' lehkykh y soputstvuyushchye zabolevannya. Chast' II. KhOBL y nekardyal'nye porazhenyya // RMZh. — 2008. — Т. 16, # 5. — S. 246—250
4. Dzyublyk A.Ya. Khronycheskoe obstruktyvnoe zabolevanye lehkykh sovremennaya kontseptsyya patogeneza, podkhody k terapiyu [Tekst] / A.Ya. Dzyublyk, A.A. Mukhyn, E.Y. Byalyk // Klynycheskaya ymmunolohyya. Allerholohyya. Ynfektolohyya. - 2010- #1.- S. 27-35.
5. Feshchenko Yu.Y. Aktual'nye voprosy khronycheskoho obstruktyvnogo zabolevannya lehkykh // Feshchenko Yu.Y.- Ukr. pul'monol. zhurn. — 2010. — # 1. — S. 6.
6. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Y. Higashimoto [at al.] // Respir Med. - 2009. - Vol. 2103, № 8. - P. 1231-1238.
7. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Y. Higashimoto [at al.] // Respir Med. - 2009. - Vol. 2103, # 8. - R. 1231-1238.
8. Pertseva T. O. Rol' systemnykh markeriv zapalennya u formuvanni imunolohichnoyi vidpovidi na infektsiyu / kolonizatsiyu u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen' [Tekst] / T. O. Pertseva, L. I. Konopkina // Ukr. pul'monol. zhurn. - 2007. - # 1. - S. 22-26.
9. Karoly N.A. Vlyyanye kurenyya na razvytye endotelial'noy dysfunksyy u bol'nykh khronycheskoy obstruktyvnoy bolezni'yu lehkykh [Tekst] / N.A. Karoly, A.P. Rebrov // Pul'monolohyya. - 2004. # 2. - S. 70-75.
10. Scefler S. I., Eigen H. Cigarette smoking potentates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patient with COPD //Eur. Respir. J. — 2013 — V. 54. — P. 346-354.
11. Zarubyna E.H. Rol' endotelial'noy dysfunksyy v patogeneze serdechno-lehochnykh zabolevanny [Tekst] / E.H. Zarubyna, E.A. Myshyna, M.A. Osadchuk // Klynycheskaya medytsyna. - 2006. - # 5. -S. 31-34
12. Lysenko H. I. Tsytokinovy dysbalans u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen' ta mozhyvosti yoho korektsiyi induktoramy interferonu [Tekst] / H. I. Lysenko, T. O. Sytyuk // Ukr. pul'monolohichnyy zhurn. - 2008. - # 1. - S. 22-25.
13. Copeptin C-Reactive Protein, and Procalcitonin as Prognostic Biomarkers in Active Exacerbation of COPD [Text] / D. Stolz [et al.] // Chest. - 2007. - Vol. 131. - P. 1058-1067.
14. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary diseases [Text] / A. Noguera [et al] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1998. - # 158. - P. 1664-1668.
15. Curtis J.L. The immunopathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / J.L. Curtis, C.M. Freeman. J.C. Hogg // The Proceedings of the American Thoracic Society. - 2007. - #4. - P. 512-521.

16. Shmelev E.Y. Khronycheskaya obstruktyvnaya bolezn' lehkykh. V kn.: Respyratornaya medytsyna. Pod red. A.N.Chuchalya. M.: НЭОТАР-Medya, 2007; 1: 597–650.

Рецензенти: Войтович О.В. – к.б.н., асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ;

Кучковський О.М. – к.б.н., доцент кафедри імунології, фізіології та біохімії з курсом ЦЗ та медицини ЗНУ.