

# Исследование показателей оксидативного стресса у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких

Н.И.Кубышева<sup>1</sup>, С.К.Соодаева<sup>2</sup>, Л.Б.Постникова<sup>3</sup>, Е.И.Кузьмина<sup>4</sup>, К.Н.Контрощикова<sup>4</sup>, И.А.Климанов<sup>2</sup>

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»: 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18;

2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38»: 603000, Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22;

4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

## Информация об авторах

**Кубышева Наиля Исаковна** – д. б. н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Медицинская информатика» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; тел.: (910) 796-98-38; e-mail: aibolit70@mail.ru

**Соодаева Светлана Келдибековна** – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией клинической и экспериментальной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: soodaeva@mail.ru

**Постникова Лариса Борисовна** – д. м. н., доцент Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области; тел.: (910) 390-64-37; e-mail: plbreath@mail.ru

**Кузьмина Елена Ивановна** – к. б. н., доцент кафедры биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 465-54-51; e-mail: kuzmina.elenaivanovna@yandex.ru

**Контрощикова Клавдия Николаевна** – д. б. н., профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (904) 903-46-43; e-mail: kontclin@mail.ru

**Климанов Игорь Александрович** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биофизики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: igorklimanov@yandex.ru

## Резюме

**Целью** исследования явилась сравнительная оценка содержания циркулирующих диеновых конъюгатов (ДК, отн. ед.) и оснований Шиффа (отн. ед.), интенсивности хемилюминесценции ( $I_{\max}$ , отн. люм. ед.) сыворотки крови и антиоксидантной активности (АОА) у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с учетом выраженности бронхообструктивных нарушений. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ( $n = 119$ ; средний возраст –  $62,0 \pm 4,8$  года) с ХОБЛ. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) у лиц, рандомизированных в 1-ю группу ( $n = 31$ ), составил  $\geq 80\%$ , во 2-ю ( $n = 43$ ) –  $79-50\%$ , в 3-ю ( $n = 45$ ) –  $< 49\%$ . Контрольную группу ( $n = 21$ ) составили сопоставимые по возрасту здоровые некурящие добровольцы. **Результаты.** Установлен разнонаправленный характер изменений параметров оксидативного стресса (ОС) у пациентов с ХОБЛ в зависимости выраженности вентиляционных нарушений. Уровень оснований Шиффа увеличивался с ростом тяжести заболевания. Показано, что высокий уровень ДК и  $I_{\max}$  у всех обследованных прогрессивно снижался с увеличением степени бронхиальной обструкции. Отмечено 2-кратное повышение АОА при обострении ХОБЛ у пациентов 2-й группы и значительное снижение этого показателя при тяжелой степени бронхиальной обструкции (ОФВ<sub>1</sub>  $< 49\%$ ) по сравнению с контролем. **Заключение.** По результатам исследования выявлены ассоциации между уровнем параметров ОС со степенью бронхиальной обструкции у пациентов с умеренными и тяжелыми бронхообструктивными нарушениями.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, обострение хронической обструктивной болезни легких.

Для цитирования: Кубышева Н.И., Соодаева С.К., Постникова Л.Б., Кузьмина Е.И., Контрощикова К.Н., Климанов И.А. Исследование показателей оксидативного стресса у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 708–715. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-708-715

## Study of oxidative stress parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation

Nailya I. Kubysheva<sup>1</sup>, Svetlana K. Soodaeva<sup>2</sup>, Larisa B. Postnikova<sup>3</sup>, Elena I. Kuz'mina<sup>4</sup>, Klavdiya N. Kontorshchikova<sup>4</sup>, Igor' A. Klimanov<sup>2</sup>

1 – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Kazan (Privolzhsky) Federal University": ul. Kremlevskaya 18, Kazan', 420008, Russia;

2 – Federal State Budgetary Institution "Research and Scientific Institute of Pulmonology" of the Federal Medical and Biological Agency: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;

3 – State Budgetary Health Institution of Nizhny Novgorod Region "Municipal Clinical Hospital No.38": ul. Chernyshevskogo 22, Nizhny Novgorod, 603000, Russia;

4 – Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

## Author information

**Nailya I. Kubysheva** – Doctor of Biological Sciences, Senior Research Fellow of Research Laboratory Medical Informatics of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Kazan (Privolzhsky) Federal University"; tel.: (910) 796-98-38; e-mail: aibolit70@mail.ru  
**Svetlana K. Soodaeva** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Clinical and Experimental Biophysics Laboratory of the Federal State Budgetary Institution "Research and Scientific Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia"; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: soodaeva@mail.ru  
**Larisa B. Postnikova** – Doctor of Medical Sciences, Assistant Professor of the State Budgetary Health Institution of Nizhny Novgorod Region "Municipal Clinical Hospital No.38", Senior Consultant Pulmonologist of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region; tel.: (910) 390-64-37; e-mail: plbreath@mail.ru  
**Elena I. Kuz'mina** – Candidate of Biological Sciences, Assistant Professor in Biochemistry Department of the Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 465-54-51; e-mail: kuzmina.elenaivanovna@yandex.ru  
**Klavdiya N. Kontorshchikova** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Clinical Laboratory Biochemistry Diagnostics Department of the Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (904) 903-46-43; e-mail: kontclin@mail.ru  
**Igor' A. Klimanov** – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Fellow in the Clinical and Experimental Biophysics Laboratory of the Federal State Budgetary Institution "Research and Scientific Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia"; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: igorklimanov@yandex.ru

## Abstract

**The purpose** of the study was to perform comparative assessment of circulating diene conjugant (DC, rel. u.) and Schiff's bases (SB, rel. u.) levels, intensity of chemiluminescence ( $I_{\max}$ , rel. lum. u.) in serum and antioxidant activity (AOA) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation taking into consideration broncho-obstructive disorder severity. **Materials and Methods.** Patients ( $n = 119$ ; mean age –  $62.0 \pm 4.8$  years) with COPD were studied. Forced expiratory volume in 1st second ( $FEV_1$ ) in subjects, randomized in group 1 ( $n = 31$ ), was  $\geq 80\%$ , in group 2 ( $n = 43$ ) –  $79-50\%$ , in group 3 ( $n = 45$ ) –  $< 49\%$ . The control group ( $n = 21$ ) comprised of healthy non-smoking volunteers of matching age. **Results.** It was established that changes in oxidative stress (OS) parameters in patients with COPD could be bidirectional depending on ventilation disorder severity. The level of SB was increased in association with disease severity increasing. High level of DC and  $I_{\max}$  in all studied subjects was progressively decreased in association with increasing bronchial obstruction severity. There was 2-times increase of AOA at COPD exacerbation in patients of group 2 and significant decrease of this parameter in association with severe bronchial obstruction ( $FEV_1 < 49\%$ ) compared to controls. **Conclusion.** The associations between levels of studied OS parameters and bronchial obstruction degree in patients with moderate and severe broncho-obstructive disorders.

**Key words:** oxidative stress, chronic obstructive pulmonary disease exacerbation.

For citation: Kubysheva N.I., Soodaeva S.K., Postnikova L.B., Kuz'mina E.I., Kontorshchikova K.N., Klimanov I.A. Study of oxidative stress parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 708–715 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-708-715

Воспаление, лежащее в основе патогенеза респираторных обструктивных заболеваний, включая бронхиальную астму (БА) и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), тесно ассоциировано с усилением свободнорадикальных процессов и развитием оксидативного (ОС) и нитрозивного стресса [1–4].

Повышение генерации активных метаболитов кислорода и азота ассоциировано со многими патофизиологическими изменениями, характерными для ХОБЛ [1–4]. Показано, что ОС оказывает разностороннее повреждающее действие практически на все легочные структуры, в частности, усиление генерации свободных радикалов способствует формированию фиброзирующих процессов в легочной ткани, изменению свойств сурфактанта, индуцированию продукции провоспалительных медиаторов и т. д. [5, 6], соответственно, выявление маркеров ОС, позволяющих прогнозировать особенности течения ХОБЛ, является актуальной проблемой современной пульмонологии.

Прямая детекция свободнорадикальных оксидантов является весьма сложной задачей, т. к. данные соединения высокореактивны и имеют короткий период жизни. В связи с этим исследование процессов свободнорадикального окисления (СРО) в живых системах заключается в изучении целого ряда событий, сопровождающих ОС и косвенно являющихся его маркерами. Ключевая роль придается перекисному окислению липидов (ПОЛ) – признанному негативному следствию ОС и причине окисли-

тельного повреждения. Поэтому к одним из основных направлений в изучении ОС относятся исследования продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида, оснований Шиффа и т. д. Известно, что ДК образуются на начальных стадиях процесса ПОЛ, а основания Шиффа относятся к конечным продуктам. Таким образом, определение этих маркеров липопероксидации позволяет оценить не только активность, но и стадийность процессов СРО. В то же время актуально исследование потенциальной способности липидных субстратов образовывать свободные радикалы, что методически можно зафиксировать с помощью хемилюминесцентного (ХЛ) анализа. При использовании данного метода интегрально оцениваются как прооксидантные, так и антиоксидантные свойства различных биологических сред.

Значительная доля исследований ОС при ХОБЛ посвящена изучению топических биомаркеров, отражающих интенсивность СРО непосредственно в дыхательных путях. Так, показано увеличение содержания 8-изопростана, 4-гидрокси-2-ноненаля, концентрации ДК и малонового диальдегида в конденсате выдыхаемого воздуха у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами [7–13]. С другой стороны, ОС при ХОБЛ оказывает свое разрушительное влияние не только в дыхательных путях, но и может приводить также к системным нарушениям, являясь причинным звеном при многих сопутствующих патологиях, таких как сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром и т. д. В на-

стоящее время, хотя и накапливаются сведения о системных маркерах ОС при ХОБЛ, ассоциированных с различными патофизиологическими нарушениями, данные о роли ряда продуктов ПОЛ в прогрессировании заболевания в зависимости от степени тяжести имеют противоречивый характер [14].

Несомненна важность определения характера и степени вовлечения процессов СРО у больных с ХОБЛ на системном уровне, а также взаимосвязи с патофизиологическими факторами развития заболевания, что способствует выявлению особенностей механизмов патогенеза.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики молекулярных продуктов ПОЛ, а также ХЛ параметров сыворотки крови у больных с обострением ХОБЛ различной степени тяжести.

## Материалы и методы

Обследованы пациенты ( $n = 119$ : мужчины – 75 %, женщины – 25 %) с обострением ХОБЛ и здоровые некурящие добровольцы ( $n = 21$ : мужчины – 62 %, женщины – 38 %). Диагноз ХОБЛ и обострение устанавливались согласно критериям Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) [15]. Критериями включения в исследование являлись возраст старше 40 лет; курение (активные или экс-курильщики – индекс курения  $\geq 10$  пачко-лет); постбронходилатационный показатель отношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)  $< 70$  %

и острое изменение выраженности респираторных симптомов, при котором требовалась дополнительная терапия, что расценивалось как обострение ХОБЛ [16].

Критериями исключения являлись БА и другие аллергические заболевания, пневмония, декомпенсация хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета, неконтролируемая артериальная гипертензия, состояния, при которых требовалось долгосрочное использование системных глюкокортикостероидов (ГКС).

Для оценки функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась спирометрия на компьютерном спирометрическом анализаторе *SpiroLab III* (Италия) с определением показателей ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, модифицированного индекса ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ до и после бронходилатационного теста с 400 мкг салбутамола. Показатели ФВД анализировались путем расчета фактических величин и сравнения их с расчетными должными величинами в зависимости от возраста, пола и антропометрических данных. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я ( $n = 31$ ) – больные с обострением ХОБЛ и ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 80$  %; 2-я ( $n = 43$ ) – лица с обострением ХОБЛ и ОФВ<sub>1</sub> = 79–50 %; 3-я ( $n = 45$ ) – больные с обострением ХОБЛ и ОФВ<sub>1</sub>  $< 49$  %. Пациенты с обострением ХОБЛ были сопоставимы по полу, возрасту, стажу заболевания (табл. 1).

Для оценки выраженности одышки использовалась модифицированная шкала выраженности одышки (*Modified Medical Research Council – mMRC*), интенсивность кашля и гнойность мокроты оцени-

**Таблица 1**  
*Характеристика пациентов ( $n = 119$ ) с обострением хронической обструктивной болезни легких и здоровых некурящих лиц ( $M \pm m$ )*

**Table 1**  
*Characteristics of patients ( $n = 119$ ) with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and healthy non-smoking subjects ( $M \pm m$ )*

Параметры	Здоровые некурящие	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Число обследованных	21	31	43	45
Пол, $n$ (%):				
• мужской, 89 (62)	13 (61,9)	25 (80,6)	34 (79,1)	38 (84,4)
• женский, 30 (38)	8 (38,1)	6 (19,4)	9 (20,9)	7 (15,6)
Возраст, годы ( $62,4 \pm 4,8$ )	$51,3 \pm 8,5$	$60,5 \pm 7,1$	$53,1 \pm 5,7$	$57,1 \pm 5,1$
Длительность ХОБЛ, годы	–	$6,8 \pm 2,1$	$6,7 \pm 2,3$	$7,9 \pm 3,3$
Одышка, баллы по mMRC	–	$1,58 \pm 0,48$	$2,35 \pm 0,53$	$3,11 \pm 0,31$
Кашель, баллы	–	$2,03 \pm 0,47$	$1,97 \pm 0,78$	$2,49 \pm 0,66$
Мокрота, баллы	–	$2,34 \pm 0,59$	$1,84 \pm 0,52$	$2,23 \pm 0,63$
Тип обострения, $n$ (%):				
• II – 37 (31,1)		26 (83,9)	11 (25,6)	0
• III – 82 (68,9)		5 (16,1)	32 (74,4)	45 (100)
Продолжают курить ( $n = 72$ )	–	25	29	18
Экс-курильщики ( $n = 47$ )	–	9	17	21
Индекс курения, пачко-лет	–	$33,7 \pm 6,2$	$35,4 \pm 6,7$	$41,3 \pm 5,8$
ОФВ <sub>1</sub> , %	$103,2 \pm 4,1$	$85,1 \pm 5,7$	$61,4 \pm 5,1$	$39,4 \pm 4,1$
ФЖЕЛ, %	$97,3 \pm 5,4$	$79,8 \pm 2,2$	$66,2 \pm 3,4$	$57,1 \pm 3,9$
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	$95,3 \pm 3,5$	$67,2 \pm 3,1$	$62,1 \pm 3,8$	$48,7 \pm 8,1$

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; mMRC (*Modified Medical Research Council*) – модифицированная шкала выраженности одышки; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

вались в баллах от 0 до 3. Согласно классификации обострений по *Anthonisen* выделялись II или III тип обострений ХОБЛ. В комплексную терапию больных с обострением ХОБЛ были включены многократные ингаляции небулизированных бронходилататоров короткого действия, парентеральные формы антибактериальных и муколитических (амброксол) препаратов. В комплекс лечения обострений ХОБЛ с  $ОФВ_1 < 50\%$  включались системные ГКС (преднизолон).

### Определение молекулярных продуктов перекисного окисления липидов

Уровень молекулярных продуктов ПОЛ, а именно – первичные (ДК) и конечные (основания Шиффа) измерялись методом Волчегорского [15] и выражались в относительных единицах.

Для выявления степени выраженности начальных или конечных стадий СРО проведено определение отношения уровня ДК к концентрации оснований Шиффа (ДК / ОШ).

**Метод люминол-зависимой хемилюминесценции.** Для оценки интенсивности процессов ПОЛ изучалась ХЛ плазмы крови, индуцированная пероксидом водорода ( $I_{H_2O_2}$ ). Интенсивность свечения  $I_{H_2O_2}$  регистрировалась на приборе *Dynatech* (*DynaTech*, Германия). Для измерения ХЛ в кювету помещались 200 мкл плазмы, 20 мкл люминола ( $10^{-3}$  М), в качестве стимулятора добавлялись 20 мкл 3%-го пероксида водорода.

Для оценки СРО исследовались следующие параметры:

- $I_{max}$  (отн. лум. ед.) – максимальная интенсивность ХЛ сыворотки крови, которая отражает содержание в биологическом объекте субстрата для СРО, потенциальную способность биологического объекта к свободнорадикальным реакциям;
- $S$  – площадь под кривой интенсивности, или полная светосумма;
- $I_{max} / S$ , характеризующий уровень интегрального показателя антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ *Statistica 6.0* и *Biostat*. Результаты выражались в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее,  $m$  – стандартная ошибка среднего. Нормальность распределения проверялась с применением критерия Шапиро–Уилка. Дальнейший анализ данных проводился с использованием критериев Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона.

### Результаты и обсуждение

При исследовании уровня ДК установлено достоверное повышение показателей у всех больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой ( $0,165 \pm 0,005$  усл. ед.;  $p < 0,01$ ) (рис. 1).

У пациентов 3-й группы с обострением ХОБЛ при наличии тяжелых бронхообструктивных нару-

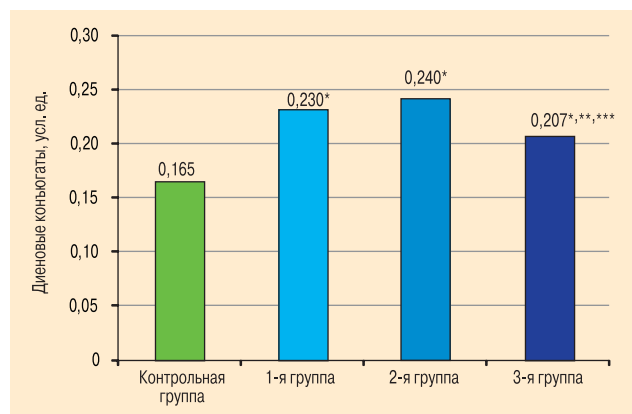


Рис. 1. Концентрация диеновых конъюгатов у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких

Примечание: статистически значимые различия по сравнению с: \* – контрольной, \*\* – 1-й, \*\*\* – 2-й группами.

Figure 1. Concentrations of diene conjugates in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation

Note: statistically significant differences compared to: \* – control group; \*\* – group 1; \*\*\* – group 2.

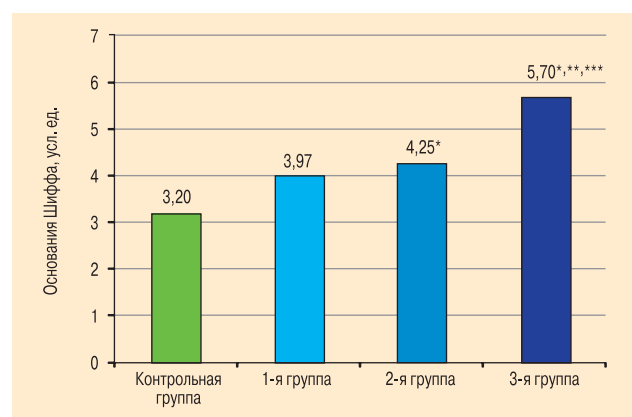


Рис. 2. Содержание оснований Шиффа у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких

Примечание: статистически значимые различия по сравнению с: \* – контрольной, \*\* – 1-й, \*\*\* – 2-й группами.

Figure 2. Concentrations of SB in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation

Note: statistically significant differences compared to: \* – control group; \*\* – group 1; \*\*\* – group 2.

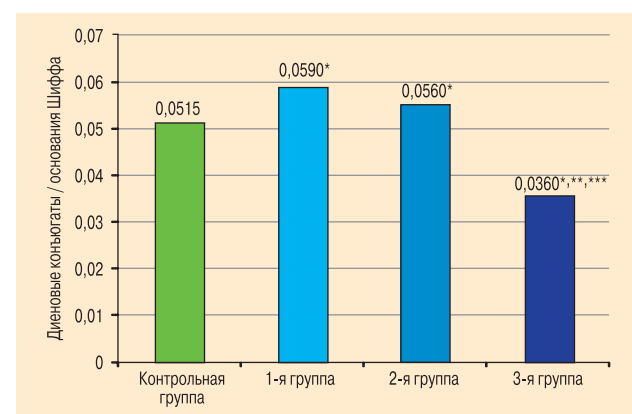


Рис. 3. Показатель индекса диеновых конъюгатов / оснований Шиффа у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких

Примечание: статистически значимые различия по сравнению с: \* – контрольной, \*\* – 1-й, \*\*\* – 2-й группами.

Figure 3. Diene conjugates/Schiff's bases index value in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation

Note: statistically significant differences compared to: \* – control group; \*\* – group 1; \*\*\* – group 2.



шений обнаружено снижение содержания ДК ( $0,2071 \pm 0,0060$  усл. ед.) по сравнению с обследованными 1-й ( $0,238 \pm 0,020$  усл. ед.;  $p = 0,042$ ) и 2-й ( $0,24 \pm 0,01$  усл. ед.;  $p = 0,031$ ) групп.

При детальной регистрации молекулярных продуктов липопероксидации выявлено, что по мере повышения тяжести нарушений проходимости дыхательных путей в период обострения ХОБЛ увеличивается содержание именно оснований Шиффа – конечных продуктов ПОЛ (рис. 2).

У пациентов с обострением ХОБЛ 1-й группы достоверных отличий уровня оснований Шиффа ( $3,97 \pm 0,53$  усл. ед.) в сравнении с контрольной группой ( $3,20 \pm 0,25$  усл. ед.) не обнаружено. Повышение по сравнению со здоровыми лицами концентрации оснований Шиффа в сыворотке крови зарегистрировано у больных с обострением ХОБЛ, у которых снижение ОФВ<sub>1</sub> составляло 79–50 % (в 1,32 раза –  $4,25 \pm 0,32$  усл. ед.;  $p = 0,031$ ) и пациентов 3-й группы (в 1,78 раза –  $5,7 \pm 0,61$  усл. ед.;  $p = 0,006$ ). Генерация конечных продуктов ПОЛ усиливалась на фоне прогрессирования снижения проходимости бронхов, в частности, более значимое увеличение уровня оснований Шиффа отмечено у пациентов 3-й группы (в 1,43 раза) относительно 1-й группы ( $p = 0,03$ ) и в 1,34 раза ( $p = 0,044$ ) – по сравнению со 2-й группой.

Показатель ДК / ОШ отличался статистически значимым повышением в 1-й ( $0,059 \pm 0,002$ ;  $p = 0,015$ ) и 2-й ( $0,056 \pm 0,001$ ;  $p = 0,028$ ) группах по сравнению со здоровыми некурящими добровольцами ( $0,0515 \pm 0,002$ ) (рис. 3). Наоборот, у пациентов с обострением ХОБЛ и максимально низким уровнем ОФВ<sub>1</sub> (< 49 %) установлено снижение показателя ДК / ОШ ( $0,036 \pm 0,003$ ) относительно контроля и больных 1-й и 2-й групп ( $p < 0,001$ ).

Результаты сравнительного анализа изменений параметров прооксидантной ( $I_{\max}$ , S) и антиоксидантной активности (АОА) системного гомеостаза у больных с обострением ХОБЛ с учетом выраженности бронхообструктивных изменений отражены в табл. 2.

У больных 1-й группы выявлено статистически значимое увеличение значений  $I_{\max}$  в 2,8 раза ( $p = 0,014$ ) и S в 2,7 раза ( $p = 0,041$ ) по сравнению с контролем при сохраненном потенциале АОА. Во 2-й группе пациентов регистрировалось одновременное максимальное повышение интенсивности ХЛ сыворотки крови по сравнению со здоровыми лицами (в 4,6 раза;  $p = 0,022$ ), больными 1-й (в 1,6 раза;  $p = 0,046$ ) и 3-й (в 2,62 раза;  $p = 0,006$ ) групп, увеличение уровня светосуммы относительно контроля (в 2,5 раза;  $p = 0,01$ ) и активности антиоксидантного потенциала – практически в 2 раза по сравнению со здоровыми ( $p = 0,04$ ) и пациентами 1-й группы ( $p = 0,03$ ).

При обострении ХОБЛ у больных 3-й группы (выраженные симптомы и тяжелые бронхообструктивные нарушения) выявлено превышение интенсивности  $I_{\max}$  по сравнению с контролем (в 2,6 раза;  $p = 0,006$ ), но при этом – снижение данного показателя в 1,8 раза ( $p = 0,01$ ) относительно 2-й группы

**Таблица 2**  
**Показатели хемилуминесценции в сыворотке крови у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких**

**Table 2**  
**Serum chemiluminescence parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation**

Обследованные	$I_{\max}$ , отн. лум. ед.	S, светосумма	АОА
Контроль	$0,061 \pm 0,029$	$0,78 \pm 0,18$	$0,078 \pm 0,009$
1-я группа	$0,170 \pm 0,038$	$2,07 \pm 0,65$	$0,082 \pm 0,011$
$p_1$	0,014	0,041	–
2-я группа	$0,280 \pm 0,039$	$1,93 \pm 0,35$	$0,145 \pm 0,024$
$p_1$	0,022	0,01	0,04
$p_2$	0,046	–	0,034
3-я группа	$0,160 \pm 0,024$	$2,58 \pm 0,26$	$0,062 \pm 0,003$
$p_1$	0,006	0,013	0,044
$p_2$	–	–	0,047
$p_3$	0,01	–	0,0001

Примечание:  $I_{\max}$  – максимальная интенсивность хемилуминесценции сыворотки крови; S – площадь под кривой интенсивности, или полная светосумма; статистически значимые различия с:  $p_1$  – контрольной,  $p_2$  – 1-й,  $p_3$  – 2-й группами.

Note: statistically significant differences with:  $p_1$  – control group,  $p_2$  – group 1,  $p_3$  – group 2.

обследованных. Отличительной чертой пациентов 3-й группы являлось значимое увеличение светосуммы (S) по сравнению со здоровыми добровольцами и больными с обострением ХОБЛ при ОФВ<sub>1</sub> > 50 %. Следует обратить внимание, что у пациентов 3-й группы интенсификация системного прооксидантного потенциала сочеталась со статистически значимым снижением антирадикальной активности крови.

Выявлена отрицательная взаимосвязь между степенью снижения бронхиальной проходимости и интенсивностью генерации циркулирующих продуктов липопероксидации (уровень оснований Шиффа в 3-й группе –  $r = -0,45$ ;  $p = 0,01$ ), ХЛ крови (2-я группа –  $r = -0,34$ ;  $p = 0,06$ ) при обострении ХОБЛ (табл. 3). С другой стороны, отмечено, что при активации хронического воспаления у больных ХОБЛ угнетение системного антиоксидантного потенциала оказывало существенное влияние на степень ограничения проходимости дыхательных путей (3-я группа –  $r = 0,47$ ;  $p = 0,04$ ).

ХОБЛ – это хроническое заболевание, при котором в ответ на контакт с вредными газами и частицами развивается хроническое воспаление, а обострения сопряжены с неуклонным прогрессированием воспаления и необратимого ограничения воздушно-го потока [16, 17].

В данной работе проводилась сравнительная оценка содержания молекулярных продуктов ПОЛ (основания Шиффа, ДК) и показателей ХЛ ответа сыворотки крови ( $I_{\max}$ , S, АОА) у здоровых некурящих добровольцев и больных с обострением ХОБЛ, различающихся по степени выраженности нарушений бронхиальной проходимости. У всех обследованных пациентов с обострением ХОБЛ отмечены статистически более высокие уровни ДК и оснований Шиффа, а также значения  $I_{\max}$  по сравнению со здоровыми лицами.

Таблица 3  
 Корреляции между показателями оксидативного стресса и параметрами функции внешнего дыхания у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких; %  
 Table 3  
 Correlation between oxidative stress parameters and pulmonary function parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation

Параметры	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	ОФВ <sub>1</sub>	ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ
Уровень ОШ:						
<i>r</i>	-0,18	-0,15	0,08	0,32	-0,30	-0,42
<i>p</i>	0,60	0,65	0,68	0,18	0,18	0,03
ДК:						
<i>r</i>	-0,25	-0,27	-0,47	-0,43	-0,45	-0,43
<i>p</i>			0,026	0,045	0,01	0,03
ДК / ОШ:						
<i>r</i>	-0,21	-0,23	0,11	-0,30	0,40	0,43
<i>p</i>	0,59	0,57	0,64	0,19	0,034	0,03
I <sub>max</sub> :						
<i>r</i>	0,27	0,28	-0,34	-0,60	0,44	0,50
<i>p</i>			0,06	0,01	0,04	0,03
АОА:						
<i>r</i>	0,27	0,28	-0,36	-0,50	0,47	0,72
<i>p</i>			0,044	0,034	0,04	0,01

Примечание: ДК – диеновые конъюгаты; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОШ – основания Шиффа; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; I<sub>max</sub> – максимальная интенсивность хемилюминесценции сыворотки крови; АОА – антиоксидантная активность; *r* – коэффициент корреляции.  
 Note: *r* – correlation coefficient.

В то же время у больных с обострением ХОБЛ при ОФВ<sub>1</sub> < 49 % отмечено статистически значимое снижение содержания данного начального продукта ПОЛ по сравнению с пациентами с менее выраженными нарушениями бронхиальной проходимости (ОФВ<sub>1</sub> ≥ 50 %). Этот факт, возможно, обусловлен избыточным преобразованием ДК во вторичные и конечные продукты липопероксидации, а также связан с истощением окисляемых субстратов на фоне тяжелых бронхообструктивных нарушений в условиях нарастания гипоксии.

В настоящем исследовании прогрессирующее увеличение концентрации циркулирующих оснований Шиффа было сопряжено с ухудшением бронхиальной проходимости. Максимально избыточное накопление этих продуктов липопероксидации в крови характерно для пациентов с наиболее выраженной степенью бронхиальной обструкции (ОФВ<sub>1</sub> < 49 %). Следует отметить, что в норме основания Шиффа способствуют переводу токсических и неустойчивых продуктов метаболизма ПОЛ (альдегиды, кетоны) на дальнейшие пути утилизации. Однако в высоких концентрациях основания Шиффа способны самостоятельно оказывать токсическое и повреждающее действие на клетки за счет разрушения межмолекулярных сшивок биополимеров, необратимой инактивации ферментов, нарушения митоза, повреждения клеточных мембран. Все это может привести к патологическим изменениям как в организме в целом, так и в респираторном тракте и, как следствие, – ремоделированию и активации фиброгенеза в бронхолегочной ткани [17].

По результатам сравнительной оценки индекса ДК / ОШ как дополнительного критерия, характери-

зующего выраженность начальных или конечных стадий процессов ПОЛ, у пациентов с обострением ХОБЛ на фоне тяжелых нарушений бронхиальной проходимости подтверждено преобладание конечных продуктов ПОЛ по сравнению с другими группами обследованных. Таким образом, снижение индекса ДК / ОШ у пациентов с обострением ХОБЛ, сопровождающееся значительными вентиляционными ограничениями, может свидетельствовать о завершенности процессов липопероксидации, вероятно, вследствие истощения субстратов СРО.

При анализе ассоциаций между параметрами вентиляционной функции легких и содержанием метаболитов ПОЛ выявлены отрицательные корреляции между концентрацией ДК и значениями ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ у больных 2-й и 3-й групп. Полученные данные свидетельствуют о том, что растворивание процессов СРО при ХОБЛ сопряжено с прогрессирующим бронхиальной обструкцией на фоне активации хронического воспаления в дыхательных путях.

Выявленная негативная связь между содержанием оснований Шиффа и ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ, а также позитивная корреляция между исследуемыми параметрами ФВД и соотношением ДК / ОШ у больных с тяжелыми бронхообструктивными нарушениями свидетельствуют о взаимовлиянии интенсивности системного окислительного стресса и функциональной способности легких в условиях нарастания активности хронического воспаления. Полученные результаты позволяют отнести феномен избыточного накопления оснований Шиффа к дополнительному диагностическому критерию риска обострений ХОБЛ.

При сравнительном анализе ХЛ-ответа у пациентов с обострением ХОБЛ получены существенные сведения об особенностях дисбаланса в системе «оксиданты—антиоксиданты» в зависимости от изменений вентиляционной функции легких. Принимая во внимание, что индуцированная ХЛ отражает потенциальную способность липидных субстратов к генерации АФК [15, 17], зарегистрированные повышенные показатели  $I_{\max}$  и  $S$  подтверждают высокую интенсивность свободнорадикальных реакций у всех обследованных больных с обострением ХОБЛ.

Существует множество факторов, влияющих на интенсивность свободнорадикальных реакций. При любом воспалении происходит вовлечение в «шоковый» орган клеток, усиленно генерирующих активные формы кислорода (АФК) и тем самым создающих благоприятные условия для развития СРО. Кроме того, с нарастанием активности воспаления также может происходить дополнительное образование АФК в результате гипоксии, усиливающей интенсивность процессов липопероксидации [17].

Зафиксированное угнетение интенсивности ХЛ сыворотки крови у больных 3-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы может быть обусловлено снижением активности биоэнергетических процессов и нарастающим дефицитом липидных субстратов для окисления, ранее истощенных в ходе неуклонно нарастающих свободнорадикальных реакций. В пользу этого предположения свидетельствует усиление генерации оснований Шиффа — конечных продуктов ПОЛ, не способных к окислению, а также снижение содержания ДК у больных с тяжелыми бронхообструктивными нарушениями по сравнению с лицами, у которых ОФВ<sub>1</sub> составляет > 50 %.

Обнаруженное повышение величины интегрального показателя АОА на фоне увеличения интенсивности ХЛ ответа сыворотки крови во 2-й группе, вероятно, свидетельствует о высокой состоятельности протективного потенциала организма на неконтролируемое высвобождение АФК различными клетками воспаления и усиление процессов ПОЛ при умеренных бронхообструктивных нарушениях.

В то же время низкие значения АОА при обострении ХОБЛ тяжелой степени могут указывать на истощение компонентов общей антиоксидантной защиты в условиях формирования выраженных стойких вентиляционных ограничений и активации хронического воспаления в органах дыхания. Выявленная позитивная ассоциация между параметрами ФВД и значениями ХЛ ответа при тяжелой ХОБЛ подтверждает закономерность снижения данных показателей с ограничением бронхиальной проходимости.

## Заключение

Таким образом, представляется важным не только констатировать участие ОС при обострении ХОБЛ, но и определять активность и / или степень угнетения СРО и АОА с учетом выраженности нарушений вентиляционной функции легких. При использова-

нии комплексной оценки системы «оксиданты—антиоксиданты» у больных с обострением ХОБЛ, включающей определение содержания циркулирующих начальных (ДК) и конечных (основания Шиффа) продуктов ПОЛ, индекса ДК / ОШ, интегральных параметров  $I_{\max}$ ,  $S$  и АОА крови, уточнена активность окислительных реакций в зависимости от тяжести структурных изменений бронхов при оценке параметров ФВД. Кроме того, исследуемые параметры свободнорадикального статуса могут быть использованы в качестве маркеров активации системного воспалительного процесса ХОБЛ, что позволит более детально оценивать риск ухудшения состояния пациентов и прогноз, оптимизировать терапию и профилактику обострений данного заболевания.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

## Благодарности

Работа поддержана субсидией Программы конкурентоспособного роста Правительства России Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

## Acknowledgements

The work was supported by grant from Program for Commercially Viable Growth of Government of Russia for Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Kazan (Privolzhsky) Federal University".

## Литература

- McGuinness A.J.A., Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms. *J. Clin. Med.* 2017; 6 (2): pii: E21. DOI: 10.3390/jcm6020021.
- Kubysheva N., Soodaeva S., Postnikova L. et al. Associations between indicators of nitrosative stress and levels of soluble HLA-I, CD95 molecules in patients with COPD. *J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 11 (6): 639–644. DOI: 10.3109/15412555.2014.898042.
- Елисеева Т.И., Кульпина Я.С., Соодаева С.К., Кубышева Н.И. Содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с различным уровнем контроля бронхиальной астмы. *Современные технологии в медицине.* 2010; 4: 42–47. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-metabolitov-okside-azota-v-kondensate-vydyhaemogo-vozduha-u-detey-s-razlichnym-urovнем-kontrolya-bronhialnoy-astmy/viewer>
- Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю. Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания. *Пульмонология.* 2017; 27 (2): 262–273. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-262-273.
- Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative stress in COPD. *Chest.* 2013; 144 (1): 266–273. DOI: 10.1378/chest.12-2664.
- Saetta M., Turato G., Maestrelli P. et al. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (6): 1304–1309. DOI: 10.1164/ajrccm.163.6.2009116.
- Горькавая А.Ю., Виткина Т.И., Антонюк М.В., Янкова В.И. Показатели перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2014; 2 (56): 53–55. Доступно



- на: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-perekisnogo-okisleniya-lipidov-v-kondensate-vydyhaemogo-vozduha-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih/viewer>
- Rahman I., van Schadewijk A.A., Crowther A.J.L. et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (4): 490–495. DOI: 10.1164/rccm.2110101.
  - Kluchová Z., Petrásová D., Joppa P. et al. The association between oxidative stress and obstructive lung impairment in patients with COPD. *Physiol. Res.* 2007; 56 (1): 51–56.
  - Montuschi P. Exhaled breath condensate analysis in patients with COPD. *Clin. Chim. Acta.* 2005; 356 (1-2): 22–34. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.01.012.
  - Paredi P., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Analysis of expired air for oxidation products. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (12, Pt 2): S31–37. DOI: 10.1164/rccm.2206012.
  - Paredi P., Kharitonov S.A., Leak D. et al. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (2, Pt 1): 369–373. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9909025.
  - Bartoli M.L., Novelli F., Costa F. et al. Malondialdehyde in exhaled breath condensate as a marker of oxidative stress in different pulmonary diseases. *Mediators Inflamm.* 2011; 2011: ID 891752. DOI: 10.1155/2011/891752.
  - Zinellu E., Zinellu A., Fois A. G. et al. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir. Res.* 2016; 17: 150. DOI: 10.1186/s12931-016-0471-z.
  - Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии.* 1989; 35 (1): 127–131.
  - Global Initiative Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf)
  - Avci E., Avci G.A. Important biomarkers that play a role in the chronic obstructive pulmonary disease process. *J. Med. Biochem.* 2018; 37 (1): 46–53. DOI: 10.1515/jomb-2017-0035.
  - duha-u-detey-s-razlichnym-urovнем-kontrolya-bronhialnoy-astmy/viewer (in Russian).
  - Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Nikitina L.Y. [Nitrosative and oxidative stresses in respiratory diseases]. *Pulmonologiya.* 2017; 27 (2): 262–273. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-262-273 (in Russian).
  - Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative stress in COPD. *Chest.* 2013; 144 (1): 266–273. DOI: 10.1378/chest.12-2664.
  - Saetta M., Turato G., Maestrelli P. et al. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (6): 1304–1309. DOI: 10.1164/ajrccm.163.6.2009116.
  - Gor'kavaya A.Yu., Vitkina T.I., Antonyuk M.V., Yan'kova V.I. [Lipid peroxidation in exhaled breath condensate patient's chronic obstructive pulmonary disease]. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka.* 2014; 2 (56): 53–55. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-perekisnogo-okisleniya-lipidov-v-kondensate-vydyhaemogo-vozduha-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih/viewer> (in Russian).
  - Rahman I., van Schadewijk A.A., Crowther A.J.L. et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (4): 490–495. DOI: 10.1164/rccm.2110101.
  - Kluchová Z., Petrásová D., Joppa P. et al. The association between oxidative stress and obstructive lung impairment in patients with COPD. *Physiol. Res.* 2007; 56 (1): 51–56.
  - Montuschi P. Exhaled breath condensate analysis in patients with COPD. *Clin. Chim. Acta.* 2005; 356 (1-2): 22–34. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.01.012.
  - Paredi P., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Analysis of expired air for oxidation products. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (12, Pt 2): S31–37. DOI: 10.1164/rccm.2206012.
  - Paredi P., Kharitonov S.A., Leak D. et al. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (2, Pt 1): 369–373. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9909025.
  - Bartoli M.L., Novelli F., Costa F. et al. Malondialdehyde in exhaled breath condensate as a marker of oxidative stress in different pulmonary diseases. *Mediators Inflamm.* 2011; 2011: ID 891752. DOI: 10.1155/2011/891752.
  - Zinellu E., Zinellu A., Fois A. G. et al. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir. Res.* 2016; 17: 150. DOI: 10.1186/s12931-016-0471-z.
  - Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии.* 1989; 35 (1): 127–131.
  - Global Initiative Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf)
  - Avci E., Avci G.A. Important biomarkers that play a role in the chronic obstructive pulmonary disease process. *J. Med. Biochem.* 2018; 37 (1): 46–53. DOI: 10.1515/jomb-2017-0035.

Поступила 15.01.19

## References

- McGuinness A.J.A., Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms. *J. Clin. Med.* 2017; 6 (2): pii: E21. DOI: 10.3390/jcm6020021.
- Kubysheva N., Soodaeva S., Postnikova L. et al. Associations between indicators of nitrosative stress and levels of soluble HLA-I, CD95 molecules in patients with COPD. *J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 11 (6): 639–644. DOI: 10.3109/15412555.2014.898042.
- Eliseeva T.I., Kul'pina Ya.S., Soodaeva S.K., Kubysheva N.I. [Concentration of nitrogen oxide metabolites in the expired air condensate in children with various levels of asthma control]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2010; 4: 42–47. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-metabolitov-okside-azota-v-kondensate-vydyhaemogo-vozduha-u-detey-s-razlichnym-urovнем-kontrolya-bronhialnoy-astmy/viewer> (in Russian).
- Global Initiative Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf)
- Avci E., Avci G.A. Important biomarkers that play a role in the chronic obstructive pulmonary disease process. *J. Med. Biochem.* 2018; 37 (1): 46–53. DOI: 10.1515/jomb-2017-0035.

Received January 15, 2019