

О.І. ЛЕМКО

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра факультетської терапії, Ужгород*

## ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ ТА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (ЧАСТИНА I)

У статті проаналізована сучасна наукова література щодо головних етіологічних чинників та патогенетичних механізмів розвитку хронічного обструктивного захворювання легень. Обговорюються дані щодо діагностичної значимості функціональних та лабораторних методів обстеження при даній патології.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, етіологія, патогенетичні механізми

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з найбільш розповсюджених хвороб легень і однією з провідних причин смертності у всьому світі та обумовлює значну економічну і соціальну значимість цієї патології [91, 108, 111, 115, 124]. Слід зауважити, що летальність з приводу ХОЗЛ продовжує зростати як у розвинутих країнах, так і в тих, що розвиваються [4, 55, 127]. Зокрема, в Україні смертність від ХОЗЛ складає 86,3 на 100 000 населення, що більш як у 66 разів перевищує відповідний показник при БА [83].

В основі розвитку ХОЗЛ лежить хронічний прогресуючий запальний процес, що розвивається як відповідь легень на дію різноманітних патогенних факторів (часток чи газів), які вдихаються з повітрям [111]. З клінічної точки зору ХОЗЛ характеризується хронічною обструкцією бронхів, що є малозворотною або незворотною, розвитком емфіземи легень, суттєвими позалегеновими проявами та супутніми захворюваннями [4, 83, 91, 111].

Серед факторів ризику ХОЗЛ провідне значення має генетична схильність, оскільки весь ризик розвитку даного захворювання є наслідком взаємодії генетичних факторів і навколишнього середовища [111]. Зокрема, недостатність  $\alpha_1$ -антитрипсину вважається генним маркером ризику ХОЗЛ, хоча активно вивчаються й інші молекулярно-генетичні маркери [26, 46, 105, 151].

Одним із головних інгаляційних факторів ризику є тютюновий дим при активному і пасивному курінні, має значення тривалість куріння та кількість вичурених сигарет за добу [36, 82, 90, 111, 122]. Установлено, що ХОЗЛ розвивається у 50% курців [130, 144]. Не менш важливим є вплив професійних чинників у вигляді пилу, пари, диму тощо, оскільки вважається, що тільки ці фактори та тютюновий дим здатні викликати ХОЗЛ [19, 51, 69, 100, 153]. Серед інших факторів ризику називають також забруднення атмосферного повітря, стать, інфекції, соціально-економічний статус тощо [31, 54, 110, 135, 143, 149]. Однак питання етіологічних чинників не можна вважати однозначно вирішеним. Суттєві відмінності в різних країнах зумовлені як етнічними та культурними традиціями, так і економічним станом. Визнається, що ХОЗЛ може виникати і у людей без етіоло-

гічно значимого впливу тютюнового диму чи професійних факторів, хоча природа запального процесу у цих пацієнтів не визначена [103, 111].

Особливо неоднозначним є відношення до значення інфекційних факторів у розвитку ХОЗЛ. Загальновізнана роль інфекційних агентів як головної причини загострення уже наявного ХОЗЛ [17, 37, 80, 96, 111]. Вважається також, що розвиток внутрібронхіальної інфекції є вторинним і сприяє прогресуванню хронічного бронхіту та розвитку ХОЗЛ [71], але, на жаль, при безсумнівному значенні інфекції, її роль як етіологічного фактора не досліджена достатньо, хоча і визнається, що деякі дитячі персистуючі респіраторні інфекції можуть призвести до розвитку ХОЗЛ у дорослому віці [111]. Слід також пам'ятати, що інфекційні агенти можуть активізувати альвеолярні макрофаги, епітеліальні клітини бронхів та інші клітинні елементи дихальних шляхів у генетично схильних осіб [62, 99].

Основою діагностики ХОЗЛ, оцінки його перебігу і прогресування, окрім клінічної картини, є дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД), перш за все визначення об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) та відношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖСЛ (форсованої життєвої ємності легень). Зміни показників прохідності бронхів з'являються уже при мінімальних клінічних проявах, які не насторожують пацієнта [7, 54], а тому проведення спірометрії є основою раннього діагнозу ХОЗЛ і своєчасного лікування [40, 87, 106, 111, 134]. Для визначення тяжкості ХОЗЛ на сьогодні вибрані певні порогові значення цих показників, хоча клінічні обґрунтування вибору саме цих цифрових значень відсутні [111]. Зокрема, сумнівним із клінічної точки зору є обґрунтованість об'єднання в одну групу пацієнтів зі значеннями ОФВ<sub>1</sub> в межах 50-80%. Не обґрунтованим із позицій ранньої діагностики захворювання, а, головне, своєчасної та ефективної профілактики його виникнення, можна вважати виведення з класифікації ХОЗЛ поняття стадії ризику розвитку хвороби (0 стадія ХОЗЛ) при наявності певних клінічних проявів та нормальних значеннях ОФВ<sub>1</sub> на тій підставі, що не у всіх таких пацієнтів обов'язково прогресує ХОЗЛ [54, 106, 111].

Більш точні методи функціонального обстеження (ергоспірометрія, визначення концентрації CO<sub>2</sub> у повітрі, що видихається) дозволяють констатувати наявність характерних змін стану бронхолегеневої системи у цього контингенту пацієнтів [7, 18], що має бути основою для проведення певних лікувально-профілактичних заходів.

Суттєвим методом діагностики ХОЗЛ є також проведення проб із бронхолітиками на зворотність бронхообструкції, яка вважається позитивною при прирості ОФВ<sub>1</sub> на 12-15% або ж на 200-400 мл. [84, 98, 117, 120]. Тобто, чіткі критерії даної проби, так як і чіткі вказівки щодо дози бронхолітика, який використовується, відсутні [89, 101]. У хворих на ХОЗЛ чутливість до дії бронхолітиків відсутня взагалі або ж не перевищує за даними різних авторів 4,0-6,2% [16, 51]. Згідно з клінічними рекомендаціями, розробленими робочою групою Американської Торакальної Спілки (АТS) та Європейської Респіраторної Спілки (ЕRS) за показникам, що оцінюються при ХОЗЛ, зміни ОФВ<sub>1</sub> на 5-10% від вихідної величини для цієї категорії пацієнтів є клінічно значимими [98, 120].

Дуже важливим є питання типів реактивності бронхів у хворих на ХОЗЛ залежно від застосованого бронхолітика та реакції таких пацієнтів на різні лікувальні впливи. Однак літературні дані щодо цього обмежені. Є тільки вказівка на те, що пацієнти з певною позитивною реакцією на бронхолітик і без такої клінічно не відрізняються [89, 101].

Обґрунтованою є увага до дослідження легеневої гіперінфляції. Але визначення цього показника, на жаль, не знайшло належного розповсюдження. В поодиноких роботах з цього приводу доказано, що зміна ступеня легеневої гіперінфляції краще корелює з клінічними симптомами, особливо з вираженістю задишки, толерантністю до фізичного навантаження та якістю життя пацієнтів [2, 16, 98]. Виявлено також, що сальбутамол зумовлює клінічне покращення та підвищення інспіраторної ємності легень (ІЄ) навіть при відсутності змін ОФВ<sub>1</sub> [16]. Отже, функціональні дослідження бронхолегеневої системи у хворих на ХОЗЛ є вельми важливими як у постановці діагнозу, так і в оцінці ступеня прогресування процесу, однак деякі суттєві питання щодо реактивності бронхів, механізмів бронхообструкції, процесів легеневої гіперінфляції тощо потребують доопрацювання і уточнення.

Головними патофізіологічними синдромами при ХОЗЛ є запалення респіраторного тракту, яке розвивається внаслідок порушення рівноваги між вільнорадикальним окисленням (ВРО) ліпідів та станом антирадикального захисту організму, дисбалансу в системі протеази-антипротеази, порушення механізмів місцевого захисту слизових респіраторного тракту та колонізації дихальних шляхів бактеріальною і/або грибовою флорою, змін у системі імунного захисту організму і процесів апоптозу клітин [104, 111, 132, 137, 140, 141].

Хронічному запаленню, яке лежить в основі в патогенезу ХОЗЛ, належить особлива роль. З одного боку, хронічне запалення – універсальна реакція на дію патогенних факторів, а з другого – головна причина всіх функціональних і морфологічних проявів ХОЗЛ. Переважна локалізація хронічного запалення, характер його перебігу визначають особливості перебігу ХОЗЛ, швидкість його прогресування, можуть слугувати критерієм адекватності терапії і є важливим прогностичним фактором [133, 137, 147].

Як відомо, інфільтрація нейтрофілами (Нф) є одним із головних показників запалення. Вони беруть участь у формуванні місцевого дефіциту антипротеаз, розвитку оксидативного стресу, відіграють ключову роль у ланцюзі процесів, характерних для запалення, що веде в кінцевому підсумку до незворотних морфологічних змін у бронхіальному дереві, паренхімі легень і легневих судинах [61, 97, 99, 104, 111, 116, 140]. Нейтрофіл – клітина з унікальними можливостями, з великим функціональним потенціалом та широким адаптаційним резервом [12]. Нф швидко відповідають на активаційні фактори, що характеризують їх як мобільні клітини, які в числі перших залучаються в запальний процес і обумовлюють ранні захисні реакції організму [56]. Це ключові клітини імунної системи, які мають різнобічний потужний ефекторний потенціал [12, 24, 52]. Швидка мобілізація Нф доповнюється їх здатністю до швидкої перебудови метаболізму, яка супроводжується активацією мембранних структур і протягом декількох хвилин приводить до кисневого вибуху, утворення високоактивних оксидантів та супроводжується викидом гранул, що містять бактерицидні субстанції [24, 56]. Крім того, Нф активно секретиують цитокіни [12] і при запальній інфільтрації можуть робити суттєвий внесок у цитокіновий фон, особливо при хронічних запальних процесах, при яких вони домінують [92]. Нові наукові дослідження функцій Нф підвищують інтерес до їх патогенетичної ролі в розвитку ХОЗЛ. На сьогодні доведено, що Нф займають ключові позиції в регуляції імункомпетентних клітин (ІКК), яка може здійснюватися як за рахунок прямого контакту з ними, так і опосередковано, шляхом секреції регуляторних факторів [12, 14, 52]. Нф також справляють бактерицидну, цитотоксичну дію, беруть участь у протівірусному захисті й відіграють важливу роль у підтриманні гомеостазу слизових оболонок [12, 14].

Однак роль Нф у патогенезі ХОЗЛ не є однозначною [99]. В системі підтримки імунологічного гомеостазу організму Нф виступають як елемент першої лінії захисту, основною функцією яких є фагоцитоз [8,14]. Стимульований Нф стає ефектором і одним із пускових механізмів розвитку каскадних реакцій в організмі, які зумовлюють розвиток запального процесу [49, 94]. Особливо велике значення надається різноманітним дослідженням Нф у мокротинні, обговорюється взаємозв'язок рівня Нф і їх функціонального стану з рівнем пе-

рекисного окислення ліпідів (ПОЛ), цитокиновим статусом, деструкцією строми легень і активністю запального процесу при ХОЗЛ в цілому [63, 104, 125]. Спостерігається кореляція між кількістю Нф в мокротинні і зниженням прохідності бронхів та тяжкістю ХОЗЛ [99, 128]. Деякі автори вважають, що прогресування ХОЗЛ асоціюється з активацією Нф [148]. Однак, згідно з клінічними рекомендаціями ATS / ERS щодо показників, що оцінюються при ХОЗЛ, ці дані слід вважати тільки попередніми [98]. Отже, не зважаючи на всі спірні питання досліджень Нф мокротиння або маркерів, пов'язаних з ними, їх слід використовувати як ранні індикатори розвитку ХОЗЛ [98, 104]. Крім того, ці дослідження можуть слугувати вагомим критерієм для оцінки прогресування процесу та ефективності лікування [98].

Серед факторів, що беруть участь у патогенезі ХОЗЛ, важлива роль належить процесам ВРО, продукції активних форм кисню (АФК) і процесам ПОЛ [21, 99, 138]. АФК визначають бактеріоцидний потенціал фагоцитів, однак при тривалій дії ірританту спостерігається надлишкова їх продукція, що ініціює ПОЛ, пошкоджує тканини і може сприяти розвитку асептичного запалення [20, 21, 39, 79]. На думку ряду авторів [86, 99], АФК відводиться "ключова роль" в молекулярних механізмах патогенезу ХОЗЛ. З одного боку, вони посилюють секрецію бронхіального слизу, погіршують функцію в'язкого епітелію, знижують активність  $\beta_2$ -адренорецепторів і підвищують активність холінергічних структур, а з іншого – АФК інтенсифікують процеси ПОЛ у всіх органах і тканинах та сприяють вивільненню біологічно-активних речовин (БАР), що зумовлює порушення бронхіальної прохідності [35, 68]. Активація процесів ПОЛ є фізіологічним процесом у відповідь на несприятливий вплив, вираженість якого лімітується антиоксидантним захистом (АОЗ) [48,66]. Порушення взаємозв'язку між прооксидантною і антиоксидантною системами тканин під дією екзогенних або ендогенних факторів веде до накопичення в організмі токсичних продуктів і розвитку патологічного процесу [25, 38, 66, 79]. Зміни балансу процесів ПОЛ-АОЗ є визнаним патогенетичним механізмом розвитку ХОЗЛ [99, 102, 136, 138].

Для ХОЗЛ характерний стан персистуючого оксидативного стресу, який розвивається на фоні недостатності АОЗ, що проявляється зниженням рівнів і активності церулоплазміну (ЦП), токоферолу, глутатіону, глутатіонредуктази, супероксиддисмутази, каталази тощо [32, 35, 41, 136]. Відзначено взаємозв'язок дисбалансу в системі ПОЛ-АОЗ із ступенем дихальної недостатності, структурними змінами в бронхо-легеневій системі. Він зберігається в стадії стійкої ремісії та може свідчити про швидкість прогресування процесу і характер можливих ускладнень [86, 102].

Порушення балансу в системі ПОЛ-АОЗ є також однією із причин розбалансування регуляції

гомеостазу в цілому, що призводить до серйозних метаболічних порушень, змін імунного статусу, порушення функціонального стану різних систем організму, в тому числі й бронхолегеневої [74, 75, 88]. За даними ряду дослідників надмірне посилення ПОЛ веде до послаблення імунної відповіді, посилення апоптозу імуніцитів, може бути промотором активації системи прозапальних цитокинів, сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції [10, 11, 78].

Водночас відзначено кореляційний зв'язок між показниками ПОЛ-АОЗ та станом ФЗД при хронічній патології бронхолегеневої системи [42, 44]. На думку А.Г. Чучалина [90] гіпотеза про те, що порушення в системі оксиданти – антиоксиданти є головною патогенетичною ланкою в розвитку ХОЗЛ підтверджується також генетичними дослідженнями щодо регуляції синтезу антиоксидантів.

Отже, порушення балансу в системі ПОЛ – АОЗ є однією з провідних ланок у виникненні ХОЗЛ, підтриманні запального процесу в бронхолегеневій системі і прогресуванні захворювання, а також можуть слугувати об'єктивним критерієм ефективності лікування.

Персистуючий оксидантний стрес, наявний у хворих на ХОЗЛ, пов'язаний також із порушенням балансу в системі протеази - антипротеази [20, 99]. АФК зумовлюють відносну недостатність  $\alpha_1$ -антитрипсину, що сприяє розвитку емфіземи легень і ремоделюванню бронхів [128]. Головним джерелом протеаз (нейтрофільної еластази, катепсину G, протеїнази-3) є Нф, що обумовлює їх патогенетичне значення при ХОЗЛ [6, 30]. Показано, що різноманітні протеази руйнують компоненти сполучної тканини, особливо еластин у паренхімі легень, що в свою чергу призводить до емфіземи, а також можуть індукувати розвиток пневмосклерозу [123].

Суттєве значення в процесах ремоделювання структури легень, розвитку емфіземи та прогресуванні ХОЗЛ мають також матричні металопротеази [9, 77, 99, 126], підвищені концентрації яких виявляють у мокротинні [118, 145, 146]. На думку ряду дослідників, дисбаланс у системі протеази-антипротеази зумовлює не тільки руйнування легеневої паренхіми, але й сприяє розвитку системних ефектів при ХОЗЛ [30, 59, 76, 77, 111].

Тісно пов'язаним з оксидантним стресом є також нітрозольний стрес, який розвивається в результаті дії активних метаболітів NO і разом з оксидантним стресом призводить до пошкодження мембран клітин [34, 79, 85]. За останні роки дуже активно вивчається роль оксиду азоту (NO), як одного із важливих регуляторних медіаторів дихальної системи [72, 79, 95]. NO – це високореактивний радикал, який легко проникає через зовнішню і внутрішню мембрани клітин і, опиняючись всередині, здатний пошкоджувати клітинну структуру та ДНК [5, 33]. NO продукується багатьма клітинами організму людини: ендотеліальними, альвеолярними макрофагами, небезпечними клітинами, Нф тощо

[109]. Відповідно, порушення метаболізму NO можуть відігравати неабияку роль у патогенезі ХОЗЛ та бронхіальної астми [13, 34, 47, 57, 64, 152]. Слід відзначити, що у високих концентраціях NO виявляє не регуляторну, а цитотоксичну дію, що зумовлює прискорення прогресування запальних та аутоімунних порушень [23, 53, 73]. Отримано дані, що дозволяють розглядати NO як речовину, яка через складний ланцюг біохімічних перетворень впливає на прояви бронхообструкції [22, 34, 109]. Показано, що при адаптації до гіпоксії в органах і тканинах проходять зміни експресії генів, які кодують різні форми NO-синтетази, що веде до змін вмісту NO і NO-залежних реакцій [50]. Однак єдиної думки щодо впливу гіпоксії на рівень NO немає [67].

Будучи унікальною багатофункціональною молекулою, NO бере участь у формуванні імунного захисту, має прямий протимікробний вплив, впливає на диференціацію Т-лімфоцитів, пригнічує продукцію ІНФ- $\gamma$  тощо [58, 85, 121, 150]. Дослідження NO та його метаболітів також широко використовують для характеристики ендотеліальної дисфункції, яка має велике значення у формуванні легеневої гіпертензії, ремоделюванні легеневих судин, тісно пов'язана з розвитком ускладнень та системних ефектів при ХОЗЛ і прогресуванні хвороби [15, 29, 43, 65, 81, 93].

На основі аналізу молекулярних та клітинних змін в органах дихання хворих на ХОЗЛ Б.Т. Величковський [20] виділив чотири головні патогенетичні стадії хвороби: стадія асептичного запалення внаслідок підвищеної продукції АФК у легеневої тканині; стадія обструктивних змін внаслідок порушення балансу системи протеази-антипротеази з відносною недостатністю  $\alpha_1$ -антитрипсину; стадія зниження антибактеріального захисту внаслідок блокади бактерицидної системи фагоцитів; стадія вираженої дихальної недостатності.

На сьогодні більшість дослідників схиляються до думки, що інфекційні агенти є обов'язковою складовою патогенезу ХОЗЛ, а прогресування хвороби є наслідком інфекційного процесу [14, 21, 28, 62, 71]. Поряд із цим визнається, що ХОЗЛ є гетерогенним захворюванням і інфекційний процес може мати різний ступінь значимості в патогенезі хвороби [70, 142]. Сформульовано гіпотезу «порочного кола», яка підтримується більшістю дослідників [70, 71, 80, 112, 131, 141]. Вважається, що патоморфологічні та функціональні зміни різних ланок місцевого захисту, які розвинулись під впливом тригерних факторів або ж є первинними, створюють умови для адгезії мікроорганізмів, їх колонізації на поверхні епітелію дихальних шляхів з подальшим можливим розвитком активного інфекційного процесу [62]. Персистуючі мікроорганізми є важливим елементом, який підтримує хронічне запалення як безпосередньо, так і опосередковано через активацію основних ефекторних клітин [62, 112, 131, 141].

На думку дослідників, причиною загострення ХОЗЛ у 20-30% хворих є пневмотропні віруси, а у

50-60% випадків – бактерії [1, 27, 62, 71]. В той же час існує твердження, що патогенні респіраторні віруси відіграють активну роль у загостренні ендобронхіту у 60-80% хворих на ХОЗЛ [37, 119, 141]. Окрім того, пневмотропні віруси виявляються навіть у 15% випадків у мокротинні пацієнтів у фазі ремісії захворювання [119, 139, 188]. Звільнення клітин від вірусних антигенів проходить повільно (протягом декількох місяців), що знижує здатність нейтрофілів і макрофагів до метаболізму вільних кисневих радикалів [37], що, у свою чергу, сприяє подальшому прогресуванню ХОЗЛ. Водночас відзначено, що загострення, викликане поєднанням вірусів і бактерій, є більш тяжким, порівняно з чисто бактеріальним чи вірусним і асоціюється з більш високими рівнями маркерів запалення [107, 119, 139].

Слід зауважити, що, на протипагу антибактеріальної терапії, питання противірусних впливів в лікуванні хворих на ХОЗЛ, особливо поза загостренням, окрім планової протигрипозної вакцинації, практично не обговорюється, хоча, безсумнівно, цей аспект комплексного лікування повинен зайняти належне місце.

Щодо характеру мікробного пейзажу у хворих на ХОЗЛ, то доведено, що він відображає фази розвитку патологічного процесу і є маркером прогресування хвороби [60, 70]. Найбільш вагомим етіопатогенетичним значенням мають *H. influenzae* і *P. aeruginosa*, які зумовлюють подальше зниження мукоциліарного кліренсу (МЦК) [141], викликають некроз Нф [113, 114], а їх компоненти є індукторами прозапальних медіаторів, що секретуються клітинами епітелію та альвеолярними макрофагами [112, 129, 131].

Особливий вплив на перебіг ХОЗЛ мають також мікроміцети, життєдіяльність яких тісно пов'язана зі станом імунної системи. Доведено, що не лише дисфункція фагоцитів сприяє колонізації мікроміцетами дихальних шляхів хворих на ХОЗЛ, але й гриби, в свою чергу, впливають на функціональний стан фагоцитуючих клітин системного і, особливо, місцевого імунітету, створюючи замкнене коло [80].

Таким чином, патологічна мікрофлора, яка заселяє слизову бронхів хворих на ХОЗЛ, у більшості випадків є причиною загострень, викликає пошкодження бронхолегеневої системи і прогресуючу втрату її функції, підтримує хронічне системне запалення, зберігає своє патогенетичне значення навіть у стабільному періоді перебігу захворювання, що диктує необхідність обов'язкового проведення заходів респіраторної гігієни як основи профілактики інфекційних загострень ХОЗЛ, попередження його прогресування та стабілізації перебігу захворювання.

Наведені дані тільки частково освітлюють питання етіопатогенезу ХОЗЛ, а роль порушень імунної системи, місцевих механізмів захисту бронхів і легень, системного запалення тощо будуть наведені у другій частині огляду.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Авдеев С.Н. Антибактериальная терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев // Пульмонология. — 2010. — №2. — С.96—106.
2. Авдеев С.Н. Легочная гиперинфляция у больных хронической обструктивной болезнью легких / С.Н. Авдеев // Пульмонология. — 2006. — №5. — С.82—96.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 104—116.
4. Авдеев С.Н. Ингаляционные глюкокортикостероиды при хронической обструктивной болезни легких / С.М.Авдеев // Пульмонология. — 2010. — №6. — С.109—118.
5. Авдеева М.Г. Оксид азота сыворотки крови как дополнительный критерий оценки течения лептоспироза / М.Г. Авдеева, И.Н. Бондаренко // Клин. лаб. диагностика. — 2006. — №11. — С.50—52.
6. Аверьянов А.В. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания / А.В. Аверьянов, А.Э. Поливанова // Пульмонология. — 2006. — №5. — С.74—81.
7. Антонов Н.С. Хроническая обструктивная болезнь легких у курящих: ранняя стадия болезни / Н.С.Антонов, Г.М.Сахарова // Тер. архив. — 2009. — №3. — С.82—84.
8. Артюхов В.Г. Взаимодействие нейтрофилов крови человека с С3-фактором системы комплемента в условиях УФ-облучения / В.Г. Артюхов, В.В. Гусинская, Е.А. Михелева // Иммунология. — 2005. — №2. — С.76—79.
9. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов матриксных металлопротеаз и антипротеаз с развитием и тяжестью течения хронической обструктивной болезни легких / Г.Ф. Корикина, Л.З. Ахмадишина, Д.Г. Янбаева [и др.] // Пульмонология. — 2008. — №1. — С.33—38.
10. Ащеулова Т.В. Взаимосвязь иммунной активации и оксидативного стресса при прогрессировании артериальной гипертензии / Т.В. Ащеулова, М.В. Заика, Н.Н. Герасимчук // Укр. тер. ж. — 2007. — № 2. — С. 12—16.
11. Белки семейства bcl-2 участвуют в редоксзависимой дисрегуляции апоптоза мононуклеарных лейкоцитов крови при воспалении / Н.Ю. Часовских, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий [и др.] // Иммунология. — 2009. — № 2. — С. 98—101.
12. Бережная Н.М. Иммунология злокачественного роста / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун. — К.: Наукова думка, 2005. — 791с.
13. Бехало В.А. Роль ультрафиолетового облучения и оксида азота в регуляции воспаления и апоптоза / В.А. Бехало, Е.В. Сысолятина, Е.В. Нагурская // Иммунология. — 2009. — №4. — С.237—241.
14. Блиндарь В.Н. Современное представление о роли нейтрофилов в противоопухолевом иммунитете (обзор литературы) / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина // Клин. лаб. диагностика. — 2005. — № 8. — С. 51—54.
15. Борута С.А. Роль дисфункции эндотелия в формировании легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой / С.А. Борута, Е.Р. Шахнис, М.Г. Омеляненко // Пульмонология. — 2008. — №2. — С.38—41.
16. Бронходилатационный тест у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Черняк, С.Н. Авдеев, Т.Л. Пашкова, З.Р. Айсанов // Пульмонология. — 2003. — №1. — С.51—55.
17. Бялик О.Й. Основні збудники інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень / О.Й. Бялик // Укр. пульмон. ж. — 2008. — № 2. — С.9—12.
18. Вавилова Н.В. Эргоспирометрические критерии течения хронической обструктивной болезни легких / Н.Н. Вавилова, Е.В. Колотова // Пульмонология. — 2006. — №3. — С.81—85.
19. Васильева О.С. Хроническая обструктивная болезнь легких и профессиональные факторы / О.С. Васильева // Пульмонология. — 2007. — № 6. — С. 5—11.
20. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии / Б.Т. Величковский // Пульмонология. — 2000. — № 3. — С.10—18.
21. Влияние муколитической терапии на продукцию активных форм кислорода в крови у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких / У.Р. Фархутдинов, Р.Р. Фархутдинов, В.В. Петряков [и др.] // Тер. архив. — 2010. — №3. — С.29—32.
22. Галаченко А.А. Современные представления о патогенезе хронических неспецифических заболеваний легких / А.А. Галаченко // Укр. бальнеол. ж. — 2005. — №3. — С.24—32.
23. Гельцер Б.И. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных внебольничной пневмонией / Б.И. Гельцер // Клин. мед. — 2005. — №7. — С.19—24.
24. Гомоляко І.В. Нейтрофільні гранулоцити крові в нормі та при патології (цитологічне дослідження) / І.В. Гомоляко, К.П. Тумасова, Н.Є. Клочкова // Лаб. діагностика. — 2006. — № 4. — С. 50—55.
25. Гончарук Є.Г. Вільнорадикальне окиснення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля (огляд літератури та власних досліджень) / Є.Г. Гончарук, М.М. Коршун // Журн. АМН України. — 2004. — № 1. — С.131—150.
26. Горовенко Н.Г. Визначення молекулярно-генетичних маркерів спадкової схильності до виникнення хронічного обструктивного захворювання легень / Н.Г. Горовенко, С.В. Подольська, Н.В. Чернюк // Укр. пульмон. ж. — 2009. — № 4. — С.13—15.
27. Дворецкий Л.И. Инфекционное обострение ХОБЛ. Стратегия и тактика антибактериальной терапии / Л.И. Дворецкий // Рус. мед. ж. — 2005. — Т.4. — С.917—922.
28. Дворецкий Л.И. Ключевые вопросы антибактериальной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких / Л.И. Дворецкий // Пульмонология. — 2011. — №4. — С.87—96.
29. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания / Т.А. Бродская, В.А. Невзорова, Б.И. Гельцер, Е.В. Моткина // Тер. архив. — 2007. — №3. — С.76—84.

30. Еластази, катепсин G у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень / Л.М. Самохина, В.В. Єфімов, П.М. Зубов, В.І. Блажко // Укр. пульмон. ж. — 2005. — №4. — С.37—39.
31. Жестков А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких у жителей крупного промышленного центра: эпидемиология и факторы риска / А.В. Жестков, В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Пульмонология. — 2009. — № 6. — С. 53—57.
32. Зубань А.Б. Моніторинг активності металоферментів сироватки крові при наростанні важкості хронічного обструктивного захворювання легень / А.Б. Зубань // Укр. пульмон. ж. — 2008.— № 3. Додаток. — С. 121.
33. Ивашкин В.Т. Особенности синтеза оксида азота у больных с хронической сердечной недостаточностью / В.Т. Ивашкин, С.В. Горбатенкова, О.М. Драпкина // Клин. мед. — 2004. — №2. — С.20—23.
34. Изменение метаболизма оксида азота при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической ишемией головного мозга / С.К. Соодаева, И.А. Климанов, Т.В. Ли [и др.] // Пульмонология. — 2012. — №1. — С.31—34.
35. Изменения перекисного окисления липидов при бронхиальной обструкции /Е.А. Вострикова, О.В. Кузнецова, И.Т. Ветлугаева [и др.] //Пульмонолог.—2006.—№1.— С.64—67.
36. Илькович М.М. Борьба с табакокурением как основа профилактики хронической обструктивной болезни легких / М.М. Илькович, Н.А.Кузубова, Е.А. Киселева // Пульмонология. — 2010. — №2. — С.37—39.
37. Кайдашев І.П. Використання антигомотоксичних препаратів у комплексній терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень I-II стадії / І.П. Кайдашев, Д.М. Бойко, В.В. Горбатенко // Укр. пульмон. ж.—2006. — №1.—С.27—32.
38. Каладзе М.М. Показники ендогенної інтоксикації у дітей, хворих на бронхіальну астму / М.М. Каладзе, А.В. Юр'єва, А.М. Кацел // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2004.—№2—С.32—36.
39. Карімов І.З. Окисна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології / І.З. Карімов // Лабор. діагностика. — 2005.— №1.— С.7—13.
40. Кароли Н.А. Предикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ (по результатам проспективного динамического наблюдения) / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Пульмонология. — 2007. — №3 — С.77—80.
41. Ким Л.Б. Диагностическое и прогностическое значение сыровоточного церулоплазмينا / Л.Б. Ким, Е.Ю. Калмыкова // Клин. лаб. диагностика.— 2006.— № 5. — С. 13—18.
42. Колпакова А.Ф. Коррекция некоторых метаболических нарушений у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких при лечении тровентолом / А.Ф. Колпакова // Пульмонология. — 2005.— №3.— С.74—76.
43. Компенсаторна функція ендотелію: можливості прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень / Л.С. Воєйкова, В.В. Єфімов, В.І. Блажко [та ін.] // Укр. тер. ж. — 2007. — №1. — С.32—34.
44. Корелятивні взаємозв'язки системи перекисного окислення ліпідів-антиоксидантного захисту зі станом функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму / В.М. Білак, О.І. Решетар, Я.В. Чонка [та ін.] // Наук. вісн. Ужгород. універ., сер. "Медицина". — Вип. 24.—2005. — С.53—56.
45. Кузнецова О.В. Взаимосвязь оксида азота и миелопероксидазы нейтрофилов у больных бронхиальной астмой [Электронный ресурс] / О.В. Кузнецова, А.И. Рывкин, Н.С. Побединская // 13 Конгресс по болезням органов дыхания.— Санкт-Петербург, 2003. — Режим доступа: [www.Pulmonology.ru/Tezis-13/part-41.htm](http://www.Pulmonology.ru/Tezis-13/part-41.htm).
46. Кузьмина О.А. Генетические маркеры и морфология эритроцитов в клинике хронического обструктивного бронхита / О.А. Кузьмина, Ю.И. Афанасьев, М.И. Чурносов // Клин. мед. — 2006. — № 1. — С. 24—27.
47. Кулакова Н.В. Биохимические маркеры воспаления и обструкции бронхов / Н.В. Кулакова, В.А. Невзорова, П.А. Лукьянов // Клин. мед.— 2003.—№3.— С.36—39.
48. Курик Л.М. Фізико-хімічні аспекти синглетно-кисневої терапії у лікуванні патологічних процесів / Л.М. Курик // Укр. пульмон. ж. — 2006. — № 1.— С. 66—68.
49. Куртасова Л.М. Особенности функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных атопическим дерматитом / Л.М. Куртасова, Н.А. Шахина, Ю.В. Задорова // Аллергология.—2005.—№1.— С.35—39.
50. Метельская В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Клин. лаб. диагностика.—2005.—№6.— С. 15—18.
51. Мокина Н.А. Пути оптимизации диагностических подходов при хронической обструктивной болезни легких профессиональной природы / Н.А. Мокина, В.А. Агеева, П.А. Капишников // Пульмонология. — 2008. — № 4. — С. 62—65.
52. Нейтрофильные гранулоциты – ключевые клетки иммунной системы / И.В. Нестерова, И.Н. Швыдченко, В.А. Роменская [и др.] // Аллергология и иммунология. — 2008. — № 4. — С. 432—435.
53. Нитрозивный стресс и растворимые дифференцировочные молекулы при обострении хронической обструктивной болезни легких /Л.Б. Постникова, Н.И. Кубышева, М.В. Болдина [и др.]// Пульмонология. — 2012. — №1.— С.35—39.
54. Овчаренко С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в России и пути ее преодоления / С.И. Овчаренко // Пульмонология. — 2011. — №6. — С.69—72.
55. Овчаренко С.І. Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин / С.І. Овчаренко, В.А. Капустина // Пульмонология. — 2009. — № 2. — С. 102—112.
56. Олиферук Н.С. Оценка фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов, макрофагов и незрелых дендритных клеток / Н.С. Олиферук, А.Н. Ильинская, Б.В. Пинегин // Иммунология. — 2005. — № 1. — С. 10—12.
57. Определение метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха как способ оценки NO-реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой /Б.И. Гельцер, Е.Е. Петешова, Е.А. Кочеткова, Е.В. Елисеєва //Тер. архив.—2003.—№10.—С.91—94.

58. Особливості обміну оксиду азоту за умов хронічного гіперімунокомплексного синдрому та при застосуванні корвітину в експерименті / В.В. Чоп'як, Г.О. Потьомкіна, І.В. Вальчук [та ін.] // Імунологія та алергологія. — 2008. — №3 (додаток). — С.9—13.
59. Павленко О.Б. Вплив тютюнопаління на стан протеїназ — інгібіторної системи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / О.Б. Павленко, Т.О. Перцева // Укр. пульмон. ж. — 2008. — №3 (додаток). — С.175—176.
60. Перцева Т.А. Мікробіологічний моніторинг при ХОЗЛ та його клініко-діагностичне значення / Т.А. Перцева, Л.І. Конопкіна // Укр. пульмон. ж. — 2008. — №3 (додаток). — С.179—180.
61. Перцева Т.А. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки бронхов у больных ХОЗЛ в зависимости от стадии болезни / Т.А. Перцева, И.В. Ивах // Укр. пульмон. ж. — 2009. — № 4. — С.58—60.
62. Перцева Т.О. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію / колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Т.О. Перцева, Л.І. Конопкіна // Укр. пульмон. ж. — 2007. — № 1. — С.22—26.
63. Победьонна Г.П. Вплив омега-3 поліненасичених жирних кислот на клінічну ефективність та цитокіновий статус хворих на бронхіальну астму / Г.П. Победьонна // Лік. справа. — 2005. — №4. — С.64—68.
64. Победьонна Г.П. Роль змін показників ПОЛ, ферментів антиоксидантного захисту та метаболітів оксиду азоту у формуванні системного окислювального стресу у хворих із загостренням бронхіальної астми / Г.П. Победьонна // Лік. справа. — 2005. — №5—6. — С.36—39.
65. Показатели функции эндотелия у больных ХОЗЛ различной степени тяжести / В.В. Ефимов, В.И. Блажко, Л.С. Воейкова [и др.] // Укр. пульмон. ж. — 2005. — №4. — С.44—47.
66. Показники перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи та імунітету у здорових людей і людей із підвищеною сприйнятливістю до інфекцій дихальних шляхів / Г.М. Дубинська, О.М. Ізюмська, О.М. Минах [та ін.] // Лаб. діагностика. — 2005. — №2. — С.18—21.
67. Покровський В.И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В.И. Покровський, Н.А. Виноградов // Тер. архив. — 2005. — № 1. — С.82—87.
68. Постникова Л.Б. Особенности метаболизма провоспалительного цитокина (интерлейкина-1b) и оксидантной активности нейтрофилов при различных формах хронического бронхита / Л.Б. Постникова, О.П. Алексеева, Н.И. Кубышева // Тер. архив. — 2004. — №3. — С.40—43.
69. Постникова Л.Б. Распространенность хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре (Нижегород) / Л.Б. Постникова, В.А. Костров М.В. Болдина, Н.В. Зеляева // Пульмонология. — 2011. — №2. — С.5—8.
70. Рекалова Е.М. Взаимосвязь микрофлоры дыхательных путей с клиническими особенностями хронического обструктивного заболевания легких / Е.М. Рекалова // Укр. пульмон. ж. — 2005. — № 3. — С.23—26.
71. Роль інфекції органів дихання при виникненні і розвитку хронічної обструктивної хвороби легких і бронхіальної астми / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов, Е.И. Ровкина, В.К. Яковлева // Тер. арх. — 2009. — № 3. — С. 89—94.
72. Роль оксида азота в реакції адаптації к гіпоксії у хворих хронічними обструктивними захворюваннями легких / В.И. Блажко, В.В. Ефимов, Т.Н. Бондарь, И.В. Талалай // Укр. тер. ж. — 2005— №2. — С. 52—55.
73. Роль оксида азота и цитокинов в развитии синдрома острого повреждения легких / Т.А. Шуматова, В.Б. Шуматов, Е.В. Маркелов, Л.Г. Сухотеплая // Вест. интенс. терапии. — 2001. — №1. — С.15—19.
74. Роль радикалів у окислюванні ліпропротеїнів плазми крові людини / І.М. Бараненко, С.А. Щекатоліна, І. Бейзигель, А.С. Контуш // Одеський медичний вісник. — 2003. — №6. — С.9—12.
75. Рябов Г.А. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях / Г.А. Рябов, Ю.М. Азизов, И.Н. Пасечник // Вестн. интенс. терапии. — 2002. — №4. — С. 4—7.
76. Система протеиназ-антипротеиназ у курильщиків і хворих ХОЗЛ на різних стадіях захворювання / І.В. Талалай, В.В. Ефимов, Л.М. Самохіна [и др.] // Укр. тер.ж. — 2006. — №4. — С.57—59.
77. Содержание свободной металлопротеиназы MMP9 и комплекса MMP9/TIMP1 в сыворотке крови при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / В.А. Невзорова, Т.В. Тилик, Е.А. Гилицанов [и др.] // Пульмонология. — 2011. — №2. — С.75—80.
78. Соколова Л.І. Стан жирнокислотного метаболізму та ультраструктури клітинних мембран у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Соколова Л.І. // Укр. пульмон. ж. — 2009. — № 3. — С.55—57.
79. Соодаева С.К. Свободно радикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания / С.К. Соодаева // Пульмонология. — 2012. — №1. — С.5—10.
80. Стан фагоцитарної ланки системного та місцевого імунітету хворих на хронічні обструктивні захворювання легень з різним типом мікроміцетів, виділених з нижніх дихальних шляхів / І.Ф. Ільїнська, О.М. Рекалова, А.С. Фірсова, В.М. Петішкіна // Укр. пульмон. ж. — 2005. — № 4. — С. 55—58.
81. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации. Функциональное единение эндотелиина, оксида азота и становление функции в филогенезе / В.Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. — 2009. — №2. — С.3—12.
82. Фактори ризику хронічної обструктивної хвороби легких, їх взаємозв'язь і прогностична значимість / М.Г. Гамбарян, Н.А. Дидковський, А.М. Калинина, А.Д. Деев // Пульмонология, 2006. — № 3. — С. 72—76.
83. Фещенко Ю. И. Обструктивные заболевания легких: Підруч. [образовательная программа для врачей] / Ю. И. Фещенко, Л.А. Яшина. — К., 2004.—287 с.
84. Фещенко Ю.И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких / Ю.И. Фещенко // Укр.пульмон.ж. — 2010. — № 1. — С.6.

85. Филиппова Н.А. Продукты NO-синтазной активности и воспаление дыхательных путей: метаболизм, патофизиологическая роль при аллергических заболеваниях (обзор литературы) / Н.А. Филиппова, Л.Ю. Каминская, И.В. Михаленкова // *Клин. лаб. диагностика.* — 2006. — №8. — С.3—9.
86. Христин Т.М. До питання про лікування оксидативного стресу при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з хронічним панкреатитом / Т.М. Христин, Я.М. Телекі // *Сучасна гастроентерологія.* — 2006. — №4. — С.80—84.
87. Хроническая обструктивная болезнь легких в амбулаторной практике / Н.М. Шмелева, В.П. Сидорова, А.С. Белевский, Е.И. Шмелев // *Пульмонология.* — 2008. — №6. — С.29—33.
88. Цитооксидантные маркеры воспаления в оценке эффективности дифференцированной терапии тяжелых форм обструктивных заболеваний легких / Ю.И. Гринштейн, В.А. Шестовицкий, А.В. Кулигина—Максимова [и др.] // *Клин. мед.* — 2003. — №7. — С.28—31.
89. Цой А.Н. Надежды и ожидания от современной фармакотерапии больных хронической обструктивной болезнью легких: исследование UPLIFT / А.Н. Цой // *Пульмонология.* — 2009. — №1. — С.102—110.
90. Чучалин А.Г. Болезни органов дыхания и табакокурение / А.Г. Чучалин // *Тер. архив.* — 2009. — № 3. — С. 5—9.
91. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // *Пульмонология.* — 2008. — № 2. — С. 5—14.
92. Швыдченко И.Н. Цитокин секретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов / И.Н. Швыдченко, И.А. Нестерова, Е.Ю. Синельникова // *Иммунология.* — 2005. — № 1. — С. 31—34.
93. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: новые терапевтические мишени / Л.А. Шпагина, О.Н. Герасименко, И.С. Шпагин, М.А. Зуева // *Пульмонология.* — 2009. — №3. — С.47—52.
94. Юдіна Я.В. Запалення як патогенетична ланка хронічного обструктивного бронхіту / Я.В. Юдіна // *Нова медицина.* — 2005. — №5. — С.60—62.
95. Ячник А.І. Фізіологічні аспекти оксиду азоту при порушеннях легеневого кругообігу та роль L-аргініну в корекції його синтезу / А.І. Ячник, М.І. Гуменюк, А.Д. Чопчик // *Укр.пульмон.ж.* — 2008. — №1. — С.40—43.
96. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease / S. Sethi, J. Maloney, L. Grove [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — V.173. — P.991—998.
97. Airway neutrophilia in COPD is not associated with increased neutrophil survival / P. Rytila, M. Plataki, F. Bucchieri [et al.] // *Eur Respir. J.* — 2006. — Vol.28. — P.1163—1169.
98. American Thoracic Society, European Respiratory Society task force on outcomes of COPD. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers / M. Cazzola, Mac Nee W., F. J. Martinez [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 31. — P.416—469.
99. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular end cellular mechanisms / P.J. Barnes, S.D.Shapiro, R.A. Pauwels // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol.22. — P. 672 — 688.
100. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease / M.C. Matheson, G.Benke, J.Raven [et al.] // *Thorax.* — 2005. — Vol.60. — P.645—65.
101. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD / D.P. Tashkin, B. Celli, M. Decramer [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 31. — P. 742 — 750.
102. Cazzola M. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers / M. Cazzola , W. MacNee, F.J. Martines // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol.31. — P.416—468.
103. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers: a descriptive study / S.S. Biring, C.E. Brightling, P. Bradding [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol.166. — P. 1078—1083.
104. Crapo R.O. Airway inflammations in COPD: physiological outcome measures and induced sputum / R.O. Crapo, R.I. Jensen, F.E. Hargreave // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 21. — P. 19—28.
105. Dahl M. Genetic and biochemical markers of obstructive lung disease in the general population / M. Dahl // *Clin. Respir. J.* — 2009. — Vol.3, № 2. — P. 121—122.
106. Decramer M. Treatment of COPD: the sooner the better? / M. Decramer, C.B.Cooper // *Thorax.* — 2010. — Vol.65. — P837—841.
107. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD / T.M. Wilkinson, J.R. Hurst, W.R. Perera [et al.] // *Chest.* — 2006. — Vol.129. — P.317—324.
108. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease / K.R. Chapman, D.M. Mannino, J.B. Soriano [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 27. — P.188—207.
109. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review / P.J. Barnes, R.A. Dweik, A.F. Gelb [et al.] // *Chest.* — 2010. — Vol.138. — P.682—692.
110. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than man? / I.C. Sorheim, A. Johannessen, A. Gulsvik [et al.] // *Thorax.* — 2010. — Vol.65. — P.480—485.
111. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) / Global strategy for diagnosis, management and prevention of obstructive pulmonary disease [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?11=2&12=1&intId=989>.
112. Haemophilus influenzae from patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation induce more inflammation than colonizers / C.L. Chin, L.J. Manzel, E.E. Lehman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol.172. — P.85—91.
113. Haemophilus influenzae induces neutrophil necrosis: a role in chronic obstructive pulmonary disease? / E.J. Naylor, D. Bakstad, M. Biffen [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2007. — Vol. 37. — P.135—143.



114. Haemophilus influenzae lysate induces aspects of the chronic obstructive pulmonary disease phenotype / S.J. Moghaddam, C.G. Clement, M.M. De la Garza [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2008. — Vol.38. — P.629—638.
115. Halpin D. M. G. Health Economics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / D. M. G. Halpin // *Proc. of the Am. Thor. Soc.* — 2006.—№ 3. — P.227—233.
116. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease / J.C. Hogg // *Lancet.*— 2004.—Vol.364.— P.709—721.
117. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study / A. Johannessen, E.R. Omenaas, P.S. Bakke, A. Gulsvik // *Thorax.* — 2005. — Vol. 60. — P.842 —847.
118. Increased activity of matrix metalloproteinase—8 and matrix metalloproteinase—9 in induced sputum from patients with COPD / J.H. Vermooy, J.H. Lindeman, J.A. Jacobs [et al.] // *Chest.* — 2004. — Vol.126. — P.1802—1810.
119. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations / A. Papi, C.M. Bellettato, F. Braccioni [et al.] // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* — 2006.—Vol.173. — P.1114—1121.
120. Interpretative strategies for lung function tests / R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 948 —968.
121. Li C.Q. Nitric oxide as a modulator of apoptosis / C.Q. Li, G.N. Wogan // *Cancer Lett.* — 2005. — Vol.226. — P.1—15.
122. Life—time environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease / M.D. Eisner, J. Balmes, B.P. Katz [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 2005. — N 4. — P.7—15.
123. Lucatelly M. Is neutrophil elastase the missing link between emphysema and fibrosis? Evidence from two mouse models / M. Lucatelly, B. Bartalesi // *Resp. Res.* — 2005. — №6.— P.83.
124. Mannino D.M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends / D.M. Mannino, A.S. Buist // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370.— P. 765—773.
125. Markers of active airway inflammation and remodelling in chronic obstructive pulmonary disease / S.R. Rutgers, W. Tioens, H.F. Kauffman, D.S. Postma // *Clin. Exp. Allergy.*—2001.—Vol.31.—P.193—205.
126. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications / S. Oikonomidi, K. Kosticas, I. Tsilioni [et al.] // *Curr. Med. Chem.*— 2009. — Vol.16. — P.1214—1228.
127. Mortality in COPD: role of comorbidities / D.D. Sin, N.R. Anthonisen, J.B. Soriano, A.G. Agusti // *Eur.Respir. J.* — 2006. — Vol. 28. — P 1245—1257.
128. Neutrophilic inflammation and IL—8 levels in induced sputum of alpha-1-antitrypsin PiMZ subjects / M. Malerba, F. Ricciardolo, A. Radaeli [et al.] // *Thorax.*— 2006.—№2.—P.129—133.
129. Nontypeable Haemophilus influenzae lipoprotein P6 induces MUC5AC mucin transcription via TLR2-TAK1-dependent p38 MAPK-AP1 and IKK beta-Ikappa B/alpha-NF-kappaB signaling pathways / R. Chen, J.H. Lim, H. Jono [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. —Vol.324. — P.1087—1094.
130. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies / Lundback B., Lindberg A., Lindstrom [et al.] // *Respir. Med.* — 2003. — Vol. 97. — P.115—122.
131. Outer membrane protein P6 of nontypeable Haemophilus influenzae is a potent and selective inducer of human macrophage proinflammatory cytokines / C.S. Berenson, T.F. Murphy, C.T. Wrona, S. Sethi // *Infect. Immun.* — 2005.— Vol.73. — P.2728—2735.
132. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbation of COPD / E.M. Drost, K.M. Shwarski, J. Saulea [et al.] // *Thorax.*—2005—Vol.60.—P.293—300.
133. Pettersen C.A. Airways inflammation and COPD: epithelial-neutrophil interactions / C.A. Pettersen, K.B. Adler // *Chest.* — 2002.—Vol.121, №5, Suppl.—P.142—150.
134. Poels P. J. P. Effect of spirometry on COPD management in primary care: where are the studies that we really need? / P. J. P. Poels, D. P. A. Schellekens, T.R. Schermer // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 29. — P.820.
135. Predictors of COPD symptoms: does the sex of the patient matter? / L. Watson, J.P. Schouten, C-G. Lofdahl [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol.28. — P. 311 —318.
136. Rahman I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD / I. Rahman, I.M. Adcock // *Eur. Respir. J.*—2006.—Vol.28. — P.219—242.
137. Rennard S. I. Chronic obstructive pulmonary disease. Linking outcomes and pathobiology of disease modification / S. I. Rennard // *Proc. of the Am. Thor. Soc.* — 2006. — №3. — P. 276—280.
138. Repine J.E. Oxidation stress in chronic obstructive pulmonary disease / J.E. Repine, A. Bast, L. Lankhorst // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*—1997.— Vol. 156.— P. 341—357.
139. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case—control study / G. Rohde, A. Wiethege, I. Borg [et al.] // *Thorax.* — 2003. — Vol.58. — P.37—42.
140. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema / I.K. Demendts, T. Demoor, K.R. Bracke [et al.] // *Respir. Res.* — 2006.— Vol.7. — P.53.
141. Sethi S. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease [Електронний ресурс] / S. Sethi, T.F. Murphy // *The New Eng. J. of Med.* — 2008. — Vol.27. — Режим доступу до журн.: <http://content.nejm.org/cgi/content/tull/359/22/2355>.
142. Sethi S. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease II / S. Sethi, P. Mallia, S. Johnston // *Proc. of the Am. Thor. Soc.* — 2009. — Vol. 6. — P.532—534..
143. Sex differences in the clinical presentation and management of airflow obstruction / R.E. Dales, A. Mehdizadeh, S.D. Aaron [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol.28. — P. 319—322.
144. Smoking and COPD: what really are the risks? / S .Marsh, S. Aldington, P. Shirtcliffe [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2006. — V. 28. — P. 883—886.

145. Sputum matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and their molar ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis and healthy subjects / K.M. Beeh, J. Beier, O. Kornmann, R. Buhl // *Respir. Med.* — 2003. — Vol.97. — 634 — 639.
146. Sputum matrix metalloproteinases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma / S.V. Culpitt, D.F. Rogers, S.L. Traves [et al.] // *Respir. Med.* — 2005. — Vol.99. — 703 — 710.
147. Systemic biomarker pattern in different chronic obstructive pulmonary disease phenotypes independent of smoking status / S. A. Patel, A. M. K. Choi, Zhang Yingze [et al.] // *Proc. of Am. Thor. Soc.*—2006.—№3. — P.551.
148. Systemic inflammation in COPD visualised by gene profiling in peripheral blood neutrophils / E.L. Oudijk, E.H. Nijhuis, M.D. Zwank [et al.] // *Thorax.*—2005.— №7.—P.538—544.
149. The burden and impact of COPD in Asia and Africa / M. Chan—Yeung, N. Ait—Khaled, N. White [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2004. — Vol. 8. — P.2—14.
150. The role of nitric oxide in tumor progression / D. Fukumura, S. Kashiwagi, R. K. Jain [et al.] // *Nat. Rev. Cancer.* — 2006. — Vol.6. — P.521—534.
151. Tumour necrosis factor gene complex polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease / C.E. Ruse, M.C. Hill, M. Tobin [et al.] // *Respir. Med.* — 2007. — Vol.101, №2. — P 340—344.
152. Use of different exhaled nitric oxide multiple flow rate models in COPD / K.Roy, Z. L. Borrill, C. Starkey [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol.29. — P.651—659.
153. Zanobetti A. Particulate air pollution and survival in a COPD cohort/ A. Zanobetti, M.A. Bind, J. Schwartz // *Environ. Health.* — 2008. — Vol.7. — P.48—51.

O.I. LEMKO

*Uzhgorod National University, Medical Faculty, Department of Faculty Therapy, Uzhgorod*

SOME ASPECTS OF ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND DURATION OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (PART I)

Modern scientific literature about the main etiological factors and pathogenesis mechanisms of the chronic obstructive pulmonary disease development was analyzed. The diagnostic significance of the functional and laboratory methods of examination at this pathology was discussed.

**Key words:** Chronic obstructive pulmonary disease, etiology, pathogenetic mechanisms

**Стаття надійшла до редакції: 28.02.2012 р.**