

С. В. Шупер

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ТА СТРЕС-ЛІМІТУЮЧІ МЕХАНІЗМИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНИМ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Буковинський державний медичний університет

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС И СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИЕ МЕХАНИЗМЫ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННЫМ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

С. В. Шупер

Резюме

Цель работы — определить состояние системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) у пациентов с сочетанием обострения ХОЗЛ и ИБС.

Материал и методы обследования. Обследованы 39 больных в среднем возрасте ($54,4 \pm 3,1$) лет с обострением ХОЗЛ (кл. гр. В, GOLD II) в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II функционального класса — основная группа. 23 пациента с обострением ХОЗЛ (кл. гр. В, GOLD II) без сопутствующей ИБС (I группа сравнения) и 29 — с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ф. кл. (II группа сравнения) были включены в группы сравнения.

Результаты. У больных с обострением ХОЗЛ в сочетании с ИБС, а также у пациентов с ХОЗЛ или ИБС выявляются признаки оксидативного стресса — повышение содержания в сыворотке крови диеновых кон'югат, малонового диальдегида, а также недостаточное повышение активности ферментов АОЗ — каталазы и супероксиддисмутазы. Наиболее высоким содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови в комбинации с низкой активностью ферментов АОЗ было у пациентов с обострением ХОЗЛ, сочетанного с ИБС. Более сильные негативные корреляционные зависимости между содержанием продуктов ПОЛ и уровнем ОФВ₁ у пациентов с обострением ХОЗЛ, сочетанного с ИБС, в сравнении с аналогичными у больных ХОЗЛ, подтверждают отягчающее влияние сопутствующей ИБС на течение ХОЗЛ.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, оксидативный стресс.

Укр. пульмонолог. журнал. 2016, № 4, С. 47–50.

Шупер Сергій Вікторович,

Буковинський державний медичний університет

Кандидат медичних наук

Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58000

Тел. +38 095 1032627

OXIDATIVE STRESS AND STRESS-LIMITED MECHANISMS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, COMBINED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

S. V. Shuper

Abstract

The *aim* was to evaluate the condition of lipid peroxidation system of (LPO) and antioxidant protection (AOP) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AE COPD) and ischemic heart disease (IHD).

Material and methods. 39 patients (age $54,4 \pm 3,1$ years) with AE COPD (clinical group B, GOLD II) and concomitant IHD (stable angina pectoris, functional class II) were enrolled into the main group. 23 patients with AE COPD without IHD and 29 with IHD without COPD were enrolled into control groups.

Results. In patients from all groups the signs of oxidative stress were revealed (high concentration of serum conjugated diene and malonic dialdehyde; an insignificant increase of catalase and superoxide dismutase activity). In AE COPD/IHD patients the serum concentration of LPO products was higher and AOP enzymes activity was lower than in the patients from the control groups. A stronger negative correlation between the content of peroxidation products and the level of FEV₁ in patients with AE COPD/IHD compared to COPD alone, confirms the impact of concomitant IHD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, oxidative stress.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 4:47–50.

Serhiy V. Shuper, PhD

Bukovyna state medical university

2, Teatralna square, Chernivtsi, 58000

Tel. +38 095 1032627

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією із провідних причин захворюваності та смертності не тільки в Україні, але і в цілому світі [12]. Прогресування захворювання в значній мірі обумовлено частотою загострень [1]. Загострення ХОЗЛ у пацієнтів супроводжуються погіршенням легеневої функції та підвищенням рівня маркерів системного запалення. Запалення при ХОЗЛ найчастіше нейтрофільного характеру. Нейтрофіли та інші клітини (лімфоцити, моноцити периферійної крові) в умовах гіпоксії генерують біологічно активні речовини — кисневозалежні вільні радикали (супероксидрадикал, гідроксильний радикал). Стан системи оксиданти-антиоксиданти відіграє значну роль у патогенезі ХОЗЛ [3].

Сполучення ХОЗЛ та ішемічної хвороби серця (ІХС) є частим в клінічній практиці та є несприятливим для прогнозу хворого щодо тривалості і якості життя та фаталь-

них наслідків у випадку загострення ХОЗЛ [7, 14]. У пацієнтів з ІХС та стабільною стенокардією була також неодноразово відзначена важлива роль оксидативного стресу в розвитку захворювання — із підвищенням вмісту діенових кон'югат (ДК) і малонового діальдегіду (МДА), тобто проміжного і кінцевого продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), а також підвищенням активності одного з ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ) — каталази та зниженням її активності у хворих, що перенесли інфаркт міокарду [5]. Збережена активність каталази та супероксиддисмутаз (СОД) відіграє важливу роль у нейтралізації проявів оксидативного стресу при розвитку серцево-судинної патології [3] та пошкодженні міокарду внаслідок ішемії або реперфузії в експерименті [2].

Спільні фактори ризику ХОЗЛ та ІХС, посилення системного запалення при загостренні ХОЗЛ супроводжується каскадом патофізіологічних механізмів, одним із яких є оксидативний стрес. При цьому особливості стану

системи ПОЛ і активності АОЗ у пацієнтів із сполученням ХОЗЛ та ІХС можуть визначити спрямування терапії поєднаної патології з урахуванням одного із спільних механізмів їх патогенезу.

Мета роботи — визначити стан системи перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту у пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ та ІХС.

Матеріал та методи дослідження

Досліджено 39 хворих середнім віком ($54,4 \pm 3,1$) років із загостренням ХОЗЛ (кл. гр. В, GOLD II), поєднаним з ІХС, стабільною стенокардією напруги II функціонального класу — основна група. До груп порівняння увійшли 23 пацієнти із загостренням ХОЗЛ (кл. гр. В, GOLD II — I група порівняння) та 29 — із ІХС, стабільною стенокардією напруги II ф. кл. — II група порівняння. Всі пацієнти основної групи, I групи порівняння та 19 хворих (65,5 %) із II групи порівняння були курцями.

Віковий та гендерний склад груп порівняння відповідав аналогічному в основній групі. Діагнози ХОЗЛ та ІХС, обсяг їх лікування встановлювалися згідно з існуючими протоколами [8, 9]. Показники стану ПОЛ (ДК та МДА) і АОЗ (СОД та каталаза) у крові досліджених пацієнтів визначались за рекомендованими методиками [4, 6]. Для визначення показників стану системи ПОЛ і АОЗ у здорових осіб були досліджені 26 практично здорових донорів такого ж віку та статі. Математичну обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері із використанням статистичних програм SPSS для Windows, версія 11 (Serial 31455927535892).

Результати дослідження та їх обговорення

Всі пацієнти із загостренням ХОЗЛ при надходженні до стаціонару, скаржилися на підсилення задишки, кашель з виділенням гнійного мокротиння, загальну слабкість. У 23 осіб (58,9 %) із загостренням ХОЗЛ, поєднаним з ІХС, та у 14 хворих (60,8 %) із ХОЗЛ спостерігалася підвищена температура тіла у межах $37,3\text{--}38,1^\circ\text{C}$. При аускультатії у всіх досліджених вислуховувалися сухі свистячі хрипи над поверхнею обох легень. Рівень форсованого видиху за першу секунду (ОФВ_1) у хворих із поєднанням ХОЗЛ та ІХС становив ($52,6 \pm 4,9$) %, зворотність бронхіальної обструкції у тесті з короткодійним бронхолітиком — ($4,2 \pm 0,7$) %. Сатурація кисню (SpO_2) дорівнювала ($94,5 \pm 3,9$) %. У осіб із ХОЗЛ без ІХС показник ОФВ_1 був рівним ($56,7 \pm 4,4$) %, зворотність бронхіальної обструкції у тесті з короткодійним бронхолітиком становила ($5,3 \pm 0,5$) %, SpO_2 — ($95,3 \pm 2,8$) %. ОФВ_1 у пацієнтів з ІХС досягав ($84,7 \pm 6,9$) %, SpO_2 — ($96,1 \pm 3,5$) %. Частота серцевих скорочень у пацієнтів із ХОЗЛ в сполученні з ІХС дорівнювала ($102,6 \pm 8,5$) за 1 хв., у хворих на ХОЗЛ — ($94,3 \pm 7,4$) за 1 хв., у пацієнтів з ІХС — ($78,3 \pm 6,2$) за 1 хв.

При визначенні стану системи ПОЛ-АОЗ найвищі показники, що характеризують ПОЛ, були відзначені у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, поєднаного з ІХС (табл.). Вміст ДК у сироватці крові хворих цієї групи перевищував аналогічний у практично здорових осіб у 2,2 рази ($p < 0,01$), був більшим за відповідний у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ у 1,3 рази та за такий при ІХС — у 1,8

Таблиця

Показники стану системи ПОЛ-АОЗ у сироватці крові
($M \pm m$)

Показник	Практично здорові особи (n = 26)	II група порівняння (n = 29)	I група порівняння (n = 23)	Основна група (хворі на ХОЗЛ, поєднане з ІХС) (n = 39)
ДК, мкмоль/л	$6,2 \pm 0,2$	$7,5 \pm 0,6^*$	$10,1 \pm 0,9^{**}$	$13,5 \pm 1,2^*$
МДА, мкмоль/л	$3,7 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,3^*$	$7,1 \pm 0,7^{**}$	$10,4 \pm 0,8^{**}$
Каталаза, мкат/год/л	$16,4 \pm 0,9$	$17,9 \pm 1,7$	$26,4 \pm 1,3^{**}$	$21,7 \pm 1,3^{**}$
СОД, МО/мгHb	$28,1 \pm 1,2$	$31,2 \pm 1,3^*$	$36,9 \pm 1,2^{**}$	$29,7 \pm 1,2$

Примітки:

- * — $P < 0,05$ при порівнянні з практично здоровими особами;
- ** — $P < 0,05$ при порівнянні з групами хворих

рази. У хворих на ХОЗЛ значення ДК у сироватці крові дорівнювали ($10,1 \pm 0,9$) мкмоль/л, що було достовірно вищим за аналогічний показник у практично здорових осіб у 1,6 рази ($p < 0,05$) та за такий при ІХС — у 1,3 рази ($p < 0,05$) і підтверджувало значно вищу інтенсивність процесів ПОЛ при ХОЗЛ, ніж при ІХС.

У пацієнтів із ІХС вміст ДК у сироватці крові був найнижчим серед усіх досліджених осіб, але достовірно вищим за норму у 1,2 рази ($p < 0,05$).

При цьому концентрація МДА у сироватці крові пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, поєднаного з ІХС, була вищою за аналогічну при референтній нормі у 2,8 рази ($p < 0,01$), за відповідну у пацієнтів із ХОЗЛ — у 1,5 рази ($p < 0,05$) та за показник МДА у крові осіб із ІХС — у 2,2 рази ($p < 0,01$).

В групі хворих на ХОЗЛ значення МДА становили ($7,1 \pm 0,7$) мкмоль/л і були достовірно вищими за референтну норму і за такі при ІХС відповідно у 1,9 рази та у 1,5 рази ($p < 0,05$). У осіб з ІХС вміст МДА у сироватці крові перевищував норму менш значуще, ніж у інших пацієнтів, але був достовірно вищим за неї у 1,3 рази ($p < 0,05$).

Суттєве підвищення показників ПОЛ є характерним для системного запалення та гіпоксичного стану при ХОЗЛ, і неодноразово відзначалось як суттєва ланка його патогенезу [3, 10, 13]. Інтенсивність процесів ПОЛ була найвищою у хворих із поєднанням ХОЗЛ у фазі загострення з ІХС, порівняно з аналогічними у пацієнтів тільки з ХОЗЛ або тільки з ІХС, що може створювати передумови для більш тяжкого перебігу ХОЗЛ за умови його поєднання з ІХС [3].

Активність каталази крові пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, поєднаного з ІХС, достовірно перевищувала відповідну у практично здорових осіб у 1,3 рази та у 1,2 рази — активність каталази крові у хворих на ІХС, проте була нижчою за таку у пацієнтів із ХОЗЛ у 1,2 рази. У хворих на ХОЗЛ активність цього ферменту АОЗ була найвищою серед досліджених осіб і дорівнювала ($26,4 \pm 1,3$) мкат/год/л, перевищуючи референтну норму у 1,6 рази та відповідну при ІХС — у 1,5 рази ($p < 0,05$). У осіб із ІХС активність каталази суттєво не відрізнялася від нормативних значень.

Активність СОД у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, поєднаним з ІХС, не зазнавала значної динаміки, порівняно з аналогічною практично здорових осіб і дорівнювала ($29,7 \pm 1,2$) МО/мгHb. Очевидно, переважання продукції

вільних радикалів, і, зокрема, супероксиданіону, у пацієнтів із поєднанням загострення ХОЗЛ з ІХС, потребувало підвищеного використання СОД, що приводило до виснаження ресурсів для її продукції. Аналогічні дані про підвищення процесів ПОЛ при зниженні активності ферментів АОЗ були отримані у хворих на ІХС, поєднану з ХОЗЛ, навіть у фазі ремісії останнього [3].

У хворих на ХОЗЛ активність СОД відзначалась найвищою серед всіх досліджених, становила $(36,9 \pm 1,2)$ МО/мгНв, перевищуючи у 1,2 рази — відповідну у пацієнтів із поєднаною патологією та у 1,3 рази — референтну норму і у 1,2 рази — аналогічну у пацієнтів із ІХС у відповідь на підвищену концентрацію продуктів ПОЛ. У осіб із ІХС активність СОД була несуттєво вищою за референтну норму.

Значне перевищення показників, що характеризують активність процесів ПОЛ, при несуттєвому підвищенні активності ферментів АОЗ свідчать про наявність оксидативного стресу у всіх досліджених пацієнтів. При цьому інтенсивність процесів ПОЛ найвищою була у хворих із поєднанням загострення ХОЗЛ із ІХС. Незначне зростання активності ферментів АОЗ при суттєвій інтенсивності процесів ПОЛ у хворих із поєднанням ХОЗЛ та ІХС вказує на недостатність системи АОЗ, неспроможність стреслімітуючих механізмів утилізувати продукти ПОЛ та усунути прояви оксидативного стресу у вказаних пацієнтів [3, 10]. Значний вплив на підвищення інтенсивності ПОЛ та пригнічення активності АОЗ у пацієнтів із ХОЗЛ, очевидно, надавало поєднання ХОЗЛ із ІХС. Додаткове введення антиоксидантів може надати позитивний вплив на швидкість та ефективність усунення загострення ХОЗЛ у пацієнтів із ІХС та уповільнити прогресування обох захворювань.

Негативний вплив ІХС на пацієнтів із ХОЗЛ підтверджували і кореляційні зв'язки, які були виявлені у досліджених пацієнтів із зазначеними рівнями ОФВ₁. У хворих із загостренням ХОЗЛ, поєднаним з ІХС, були наявними середньої сили негативні кореляційний зв'язок між вмістом МДА та ОФВ₁ і ДК та ОФВ₁ відповідно ($r = -0,678$; $p < 0,05$) і ($r = -0,611$; $p < 0,05$). На наш погляд, це відображувало обтяжливий вплив ІХС на стан бронхіальної прохідності у пацієнтів із ХОЗЛ та, як наслідок, на перебіг загострення ХОЗЛ у осіб з вказаною поєднаною патологією.

Слід зазначити, що кореляційні зв'язки також були відзначені між вказаними показниками у пацієнтів із ХОЗЛ — відповідно ($r = -0,559$; $p < 0,05$) і ($r = -0,583$; $p < 0,05$), але дещо слабкіші. У хворих на ІХС кореляційних залежностей між значеннями показників ПОЛ та рівнем ОФВ₁ виявлено не було.

Висновки

1. У хворих із загостренням ХОЗЛ, поєднаного з ІХС, а також у пацієнтів із ХОЗЛ або ІХС виявляються ознаки оксидативного стресу за підвищеним вмістом в сироватці крові дієнових кон'югат та малонового діальдегіду із недостатнім підвищенням активності ферментів антиоксидантного захисту каталази та супероксиддисмутаз.

2. Найвищий вміст продуктів перекисного окислення ліпідів в сироватці крові із низькою активністю ферментів антиоксидантного захисту відзначається у пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ІХС.

3. Кореляційні залежності між вмістом продуктів перекисного окислення ліпідів та рівнем ОФВ₁ у пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ та ІХС, порівняно з аналогічними у хворих на ХОЗЛ, підтверджують обтяжливий вплив ІХС на перебіг ХОЗЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения [Текст] / С. Н. Авдеев // Пульмонология. — 2013. — № 3. — С. 5–20.
2. Антиоксидантные свойства апелина-12 и его структурного аналога при экспериментальной ишемии и перфузии сердца [Текст] / О. И. Писаренко, Ж. Д. Беспалова, В. З. Ланкин [и др.] // Кардиология. — 2013. — Т. 53, № 5. — С. 61–68.
3. Вплив дисфункції ендотелію на основні патогенетичні механізми прогресування ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень [Текст] / В. К. Ташук, Т. М. Амеліна, О. С. Полянська, Н. А. Турубарова // Укр. кардіолог. журн. — 2013. — № 3. — С. 39–42.
4. Гаврилов, В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови [Текст] / В. Б. Гаврилов, М. М. Мишкорудная // Лаборат. дело. — 1983. — № 3. — С. 33–35.
5. Кириленко, О. Е. Зміни перекисного окислення ліпідів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця під впливом омега-3 поліненасичених жирних кислот [Текст] / О. Е. Кириленко, Т. В. Кукоба, Т. Д. Никула // Атеросклероз і ішемічна хвороба серця: сучасний стан проблеми. Артеріальна гіпотензія як фактор ризику ІХС: профілактика ускладнень. Мат. пленуму правління українського наукового товариства кардіологів: Тез. наук. доповідей. Київ, 2003. — С. 81–82.
6. Метод определения активности каталазы [Текст] / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаборат. дело. — 1988. — № 1. — С. 16–19.
7. Мостовой, Ю. М. Хронічне обструктивне захворювання легень та супутні захворювання серцево-судинної системи: актуальна проблема сучасності [Текст] / Ю. М. Мостовой, Л. В. Распутіна // Укр. пульмонол. журн. — 2013. — Додаток до № 3. — С. 180–181.
8. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень».
9. Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Кардіологія».
10. Свицицкий, А. С. Клинико-патогенетическое обоснование эффективности омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении больных хроническим обструктивным заболеванием легких [Текст] / А. С. Свицицкий, Н. В. Путинцева // Укр. пульмонол. журн. — 2005. — № 2. — С. 42–45.
11. Талаева, Т. В. Атеросклероз: многофакторность и системность патогенеза [Текст] / Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Укр. кардіолог. журн. — 2007. — № 5. — С. 101–110.

REFERENCES

1. Avdeyev SN. *Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn legkikh: obostreniya* (Chronic obstructive pulmonary disease: exacerbations). *Pulmonologiya*. 2013; No 3:5–20.
2. Pisarenko OI, Bespalova ZHD, Lankin VZ, et al. *Antioksidantnyye svoystva apelina-12 i ego struktornogo analoga pri eksperimentalnoy ishemii i perfuzii serdtsa* (The antioxidant properties of apelin-12 and its structural analog in experimental ischemia and perfusion of the heart). *Kardiologiya*. 2013;No 53(5):61–68.
3. Tashchuk VK, Amelina TM, Polyanska OS, Turubarova NA. *Vplyv dysfunksiyi endotelіyu na osnovni patogenetychni mekhanizmy progresuvannya ishemichnoy khvoroby serdtsya pry poeydnanni z khronichnym obstruktyvnyym zakhvoryuvannyam legen* (The impact of endothelial dysfunction on basic pathogenic mechanisms of progression of coronary heart disease when combined with chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. Kardiolog. Zhurnal*. 2013;No 3:39–42.
4. Gavrilov VB, Mishkorudnaya MM. *Spektrifotometricheskoye opredeleniye sodержaniya gidroperokisey lipidov v plazme krovi* (Spectrophotometric determination of plasma levels of lipid hydroperoxides). *Labrat. delo*. 1983;No 3: 33–35.
5. Kirilenko OYE, Kukoba TV, Nikula TD. *Zminy perekysnogo oksylennya lipidiv u patsiyentiv z ish-emichnoy khvoroboyu sertsya pid vplyvom omega-3 polinenasychenykh zhyrnykh kyslot* (Changes in lipid peroxidation in patients with coronary heart disease under the influence of omega-3 polyunsaturated fatty acids). *Materialy plenumu pravlinnya ukrayinskogo naukova-go tovarystva kardiologiv: Tezy naukovykh dopovidey*. Kyiv. 2003;81–82.
6. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokaryev VYe. *Metod opredeleniya aktivnosti katalazy* (The method for determining the activity of catalase). *Labrat. delo*. 1988;No 1:16–19.
7. Mostovoy YuM, Rasputina LV. *Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen ta suputni zakhvoryuvannya sertsevo-sudynnoyi systemy: aktualna problema suchasnosti* (Chronic obstructive pulmonary disease and related diseases of the cardiovascular system: the urgent problem of our time). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2013;No 3(Dodatok):180–181.
8. *Nakaz MOZ Ukrayiny vid 27.06.2013 № 555 “Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medykotekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomogy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoryuvanni legen”*. Decree of MOH of Ukraine from 27.06.2013 number 555 “On approval and introduction of medical and technological documents for standardization of care in chronic obstructive pulmonary disease.”
9. *Nakaz MOZ Ukrayiny vid 03.07.2006 № 436 “Pro zatverdzhennya protokoliv nadannya medychnoyi dopomogy za spetsialnistyu “Kardiologiya”*. Decree of MOH of Ukraine from 03.07.2006 number 436 “On approving the protocols of care in specialty” Cardiology”.

12. Фещенко, Ю. И. Диагностика и контроль гиперинфляции легких у больных хроническим обструктивным заболеванием легких [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, С. Г. Опимах // Укр. пульмонолог. журн. — 2014. — № 1. — С. 12–17.
13. Чучалин, А. Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции [Текст] / А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2004. — № 2. — С. 111–115.
14. Chronic obstructive pulmonary disease — an independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease [Text] / K. Nishiyama, T. Morimoto, Y. Furukawa [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 10. — P. 1006–1013.
10. Svintsitskiy AS, Putintseva NV. *Kliniko-patogeneticheskoye obosnovaniye effektivnosti omega-3 polinenasyshchennykh zhyrnykh kislot v lechenii bolnykh s khronicheskim obstruktivnym zabol-evaniyem legkikh* (Clinical and pathogenetic substantiation of the effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. Pulmolol. Zhurnal*. 2005;No 2:42–45.
11. Talayeva TV, Bratus VV. *Ateroskleroz: mnogofaktornost i sistemnost patogeneza* (Atherosclerosis: multifactorial pathogenesis and systemic). *Ukr. Kardiolog. Zhurnal*. 2007;No 5:101–110.
12. Feshchenko Yul, Yashina LA, Opimakh SG. *Diagnostika i kontrol giperinflyatsii legkikh u bolnykh khronicheskim obstruktivnym zabol-evaniyem legkikh* (Diagnosis and monitoring of lung hyper-inflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. Pulmonol. Zhurn*. 2014;No 1:12–17.
13. Chuchalin AG. *Sistema oksidanty-antioksidanty I puti medikamentoznoy korrektsii* (Oxidant-antioxidant system and the way medical correction). *Pulmonologiya*. 2004;No 2:111–115.
14. Nishiyama K, Morimoto T, Furukawa Y, et al. Chronic obstructive pulmonary disease — an independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease. *Int. J. Cardiol*. 2009;10:1006–1013.