

Марущак Марія Іванівна,

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри функціональної і лабораторної діагностики,
Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського,
marushchak@tdmu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0001-6754-0026>
м. Тернопіль, Україна

Максів Христина Ярославівна,

доктор філософії, асистент кафедри функціональної і лабораторної діагностики,
Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського,
maksiv@tdmu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0002-9760-2635>
м. Тернопіль, Україна

Демянчук Михайло Ростиславович,

доктор педагогічних наук, професор кафедри медико-профілактичних дисциплін
та лабораторної діагностики,
КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради,
dmr-rv@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0001-8729-5144>
м. Рівне, Україна

Гашинська Олена Степанівна,

кандидат медичних наук, доцент кафедри медико-профілактичних дисциплін
та лабораторної діагностики,
КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради,
olena.hashynska@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1818-578X>
м. Рівне, Україна

Коморбідність хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії: залежність між показниками оксидативного стресу та функції зовнішнього дихання

Вступ. Артеріальну гіпертензію (АГ) вважають однією з головних супутніх патологій, пов'язаних із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Патогенез ХОЗЛ, як і АГ, тісно пов'язаний з оксидативним стресом. Важливим залишається питання впливу змін, що розвиваються на фоні досліджуваної коморбідності, на показники функції зовнішнього дихання.

Мета дослідження. Мета цього дослідження – встановити взаємозв'язок між показниками вільнорадикального окиснення та функції зовнішнього дихання за поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 53 хворих на ХОЗЛ, 28 з яких мали коморбідну артеріальну гіпертензію I стадії. Спірографію проводили на апараті Spirolab III (Німеччина). DCFH-DA (дихлордигідрофлуоресцеїну діацетат), специфічна проба для детекції гідроген пероксиду (H_2O_2), і DHE (дихлоретидіум), який виявляє супероксид аніон-радикал ($O_2^{\cdot-}$), визначали на проточному цитометрі EPICS XL (BeckmanCoulter, США). Рівень 8-ізопростану у сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного методу.

Результати досліджень та їх обговорення. Для пацієнтів із ХОЗЛ, а також із коморбідністю ХОЗЛ+АГ встановлено залежність між вираженням оксидативного стресу та показниками функції зовнішнього дихання. Так, у пацієнтів обох дослідних груп високі значення H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$ та 8-ізопростану достовірно асоціювалися з низькими спірографічними показниками, які вказували на бронхіальну обструкцію. При цьому показники оксидативного стресу статистично значимо обернено корелювали з величинами, які характеризують порушення прохідності великих і середніх бронхів (МОШ 25 і МОШ 50).

Висновки. У хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ і АГ встановлена залежність між вираженням оксидативного стресу та показниками функції зовнішнього дихання, яка характеризувалася асоціацією високих значень вільнорадикального окиснення з низькими спірографічними показниками (гідроген пероксид-ОФВ₁=-0,55; супероксидний аніон-радикал-ОФВ₁=-0,33; 8-ізопростан-ОФВ₁=-0,51), які вказують на бронхіальну обструкцію.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, коморбідність, оксидативний стрес, спірометрія.

Marushchak Maria Ivanivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Functional and Laboratory Diagnostics, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, marushchak@tdmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-6754-0026>, Ternopil, Ukraine

Maksiv Khrystyna Yaroslavivna, Doctor of Philosophy, Assistant at the Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Horbachevsky Ternopil National Medical University, maksiv@tdmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-9760-2635>, Ternopil, Ukraine

Demianchuk Mykhailo Rostyslavovych, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor at the Department of Medical Prevention Disciplines and Laboratory Diagnostics, Rivne Medical Academy, dmr-rv@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-8729-5144>, Rivne, Ukraine

Gashynska Olena Stepanivna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Medical Prevention Disciplines and Laboratory Diagnostics, Rivne Medical Academy, olena.hashynska@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1818-578X>, Rivne, Ukraine

Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension: the relationship between oxidative stress and respiratory function

Introduction. Hypertension (AH) is considered to be one of the major comorbidities associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The pathogenesis of COPD, like hypertension, is closely related to oxidative stress. The question of the influence of the changes developing against the background of the studied comorbidity on the indicators of the function of external respiration remains important.

The aim of this study – to establish the relationship between the indicators of free radical oxidation and the function of external respiration in the combined course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension.

Materials and methods. The study included 53 patients with COPD, 28 of whom had comorbid hypertension, stage 1. Spirometry was performed on a Spirolab III (Germany). DCFH-DA (dichlorodihydrofluorescein diacetate), a specific test for the detection of hydrogen peroxide (H_2O_2), and DHE (dichloroetidium), which detects anion-radical superoxide ($O_2^{\cdot-}$) were determined on a flow cytometer USICman X EP. Serum 8-isoprostane levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

Research results and their discussion. In patients with COPD, as well as with the comorbidity of COPD + hypertension, a relationship was found between the expression of oxidative stress and indicators of respiratory function. Thus, in patients of both study groups, high values of H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$ and 8-isoprostane were significantly associated with low spirometric values, which indicated bronchial obstruction. The indicators of oxidative stress were statistically significantly inversely correlated with the values that characterize the patency of the large and medium bronchi (MOS 25 and MOS 50).

Conclusions. In patients with a combined course of COPD and hypertension, there was a relationship between the expression of oxidative stress and indicators of respiratory function, which was characterized by the association of high values of free radical oxidation with low spirometric indicators (hydrogen peroxide-FEV1 = -0.55; $O_2^{\cdot-}$ -FEV1 = 0.33; 8-isoprostane-FEV1 = -0.51), which indicate bronchial obstruction.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, comorbidity, oxidative stress, spirometry.

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є гетерогенним, хронічним запальним процесом дихальних шляхів, який впливає на перебіг та розвиток деяких супутніх захворювань, що відображають ХОЗЛ як системний розлад [1; 2]. Коморбідна патологія у разі ХОЗЛ істотно впливає на якість і тривалість життя пацієнтів, а також на частоту загострень [3]. У дослідженні L.E. Vanfleteren et al. показано, що у 97,7% пацієнтів із ХОЗЛ було одне або більше супутніх захворювань, а в 53,5% осіб діагностували чотири або більше супутніх захворювань [4]. При цьому найпоширенішими супутніми захворюваннями є тривожність/депресія, гіпертензія, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, діабет, остеопороз та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба [5–7]. Артеріальну гіпертензію (АГ) вважають однією з головних супутніх патологій, пов'язаних із ХОЗЛ. Патогенез ХОЗЛ, як і АГ, тісно пов'язаний з оксидативним стресом [8]. Результати багатьох досліджень підтверджують гіперпродукцію активних форм кисню (АФО) лейкоцитами у разі запальної реакції у пацієнтів із ХОЗЛ [9]. Вільні кисневі радикали у разі ХОЗЛ беруть участь у зміні вазореактивності, ендотеліальній дисфункції та судинному ремодельованні, включаючи проліферацію клітин судинної стінки та вазоконстрик-

цію [10; 11]. У механізмах АГ важливе місце посідає зменшення активності антиоксидантних ензимів, інактивація вільними кисневими радикалами ендотеліального монооксиду нітрогену, ендотеліальна дисфункція, що веде до вазоконстрикції [12; 13]. Важливим залишається питання впливу змін, що розвиваються на фоні досліджуваної коморбідності, на показники функції зовнішнього дихання.

Мета дослідження. Мета цього дослідження – встановити взаємозв'язок між показниками вільнорадикального окиснення та функції зовнішнього дихання за поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 53 хворих на ХОЗЛ, 28 з яких мали коморбідну артеріальну гіпертензію I стадії. Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному та кардіологічному відділеннях комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради з 2016 до 2018 р. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. За віковим і статевим складом між групами хворих і практично здорових осіб істотної різниці не було. Усі пацієнти проінформовані про мету клінічного дослідження і дали письмову інформаційну згоду на свою участь

у ньому. Конфіденційність інформації про особу і стан здоров'я пацієнта були збережені.

Загалом обстежених поділили на контрольну і 2 дослідних групи:

1 група – пацієнти з ХОЗЛ середнього ступеня обструкції (2 стадія), згідно з рекомендаціями GOLD (2016), $n=25$;

2 група – пацієнти з ХОЗЛ 2 стадії та АГ 1 стадії, $n=28$.

Критеріями включення у дослідження були: пацієнти чоловічої статі, вік яких на момент обстеження в межах 40–60 років, діагноз ХОЗЛ згідно з наказами МОЗ України та рекомендаціями Європейського респіраторного товариства, підписання пацієнтом форми письмової інформованої згоди перед початком участі у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: бронхіальна астма, дефіцит α_1 -антитрипсину, активний туберкульоз, рак легень, значні бронхоектази, саркоїдоз, фіброз легень, інтерстиційні захворювання легень; наявність ознак клінічно значущих неврологічних, психічних, ниркових, печінкових, імунологічних, шлунково-кишкових, сечостатевої розладів, ураження м'язово-скелетної системи, шкіри, органів чуття, ендокринної системи (неконтрольований діабет чи захворювання щитоподібної залози) або гематологічні захворювання, які є неконтрольованими, нестабільне захворювання печінки, нестабільне або життєво небезпечне захворювання серця, пацієнти зі зловживаннями новотворенням, які не перебували у повній ремісії упродовж щонайменше 5 років, медикаментозна (наркотична) залежність, алкогольна залежність.

Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно з наказами МОЗ України № 128 від 19 березня 2007 р. та МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 р. і рекомендаціями Американського респіраторного товариства, Європейського респіраторного товариства (GOLD, 2016) [14]. Ступінь обструкції дихальних шляхів встановлювали за класифікацією GOLD, 2016. У дослідження включили пацієнтів із ХОЗЛ середнього ступеня обструкції (II стадія) – ОФВ₁ становить 50–79%.

Діагноз артеріальної гіпертензії (АГ) I стадії встановлювали згідно з новими рекомендаціями ESC/ESH з АГ 2018 р., які представили на конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC) [15].

Спірографію проводили на апараті Spirolab III (Німеччина) в добре провітрюваному приміщенні у ранкові години, натще і в комфортному одязі. За 12 годин до дослідження скасовували інгаляцію бронходилататорів. Розраховували такі об'єми й швидкісні показники функції зовнішнього дихання: форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁), максимальну об'ємну швидкість на рівні 25; 50; 75% ФЖЄЛ (МОШ 25, МОШ 50, МОШ 75), пікову об'ємну швидкість (ПОШ).

Збір та аналіз цитометричних даних проводили на проточному цитометрі EPICS XL (BeckmanCoulter, США), зокрема, DCFH-DA (дихлордигідрофлуоресцеїну діацетат), специфічна проба для детекції гідроген пероксиду (H_2O_2), і DHE (дихлоретидіум), який виявляє супероксид аніон-радикал ($O_2^{\cdot-}$), є проникними для клі-

тини. Отримані дані виражали у відсотках флуоресціюючих лейкоцитів [16].

Рівень 8-ізопростану у сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного методу з використанням набору реагентів 8-ізопростану ELISA Kit (No 516351), Cayman Chemicals (USA). Отримані дані виражали в пг/мл.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою комп'ютерного забезпечення з використанням програм "Microsoft Office Excell" та "Statistica 7.0".

Вибір методу аналізу одержаних даних базувався на кількості груп, які включали в обстеження, правильності розподілу величин у них, а також рівностях дисперсій.

З метою встановлення впливу чинника на досліджувану ознаку використовували таблиці частот із визначенням двостороннього точного критерію Фішера. За рівня достовірності $p < 0,05$ наявний вплив фактора на цю ознаку.

Результати досліджень та їх обговорення. У хворих із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії вірогідно у попередніх дослідженнях встановлено зростання внутрішньоклітинної продукції активних форм оксигену (супероксидного аніон-радикалу – на 66,3% і гідроген пероксиду – на 48,1%), концентрації ТБК-активних продуктів (на 34,8%) й рівня 8-ізопростану (на 31,7%) стосовно даних у разі хронічного обструктивного захворювання легень [17–19].

Для пацієнтів із ХОЗЛ, а також із коморбідністю ХОЗЛ+АГ встановлено залежність між вираженням оксидативного стресу та показниками функції зовнішнього дихання (табл. 1). Так, у пацієнтів обох дослідних груп високі значення H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$ та 8-ізопростану достовірно асоціювалися з низькими спірографічними показниками, які вказували на бронхіальну обструкцію. При цьому показники оксидативного стресу статистично значимо обернено корелювали з величинами, які характеризують порушення прохідності великих і середніх бронхів (МОШ 25 і МОШ 50).

Обструкція повітряних шляхів у разі ХОЗЛ характеризується поступовою втрапою функцій легень унаслідок поєднання захворювань дихальних шляхів (наприклад, обструктивного бронхіоліту) і паренхіматозної деструкції (наприклад, емфіземи) [20]. Патологія цього захворювання складна і значною мірою натеper не вивчена. Більшість дослідників визначає локальні та системні зміни у хворих на ХОЗЛ, що включають оксидативний стрес, зміну рівнів гострофазових білків та запальних медіаторів, у тому числі інтерлейкінів 8- і 4-, фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), хоча й немає єдиної точки зору щодо їх ролі у разі цього захворювання [21].

Активізація вільнорадикального окиснення у хворих на ХОЗЛ посилює бронхіальну прохідність за рахунок місцево перебігаючої запальної реакції і формує змінену імунну відповідь, ендотеліальну дисфункцію [22]. Гідропероксиди, утворені в процесі пероксидації, являють собою високотоксичні сполуки, які руйнують мембрану і внутрішньоклітинні структури клітини. При цьому велика кількість жирних кислот стимулює

Кореляційні зв'язки між вибраними показниками оксидативного стресу і функції зовнішнього дихання у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та у разі поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії

Показник оксидативного стресу	Показник функції зовнішнього дихання					
	ФЖЄЛ	ОФВ1	ПОШ	МОШ 75	МОШ 50	МОШ 25
ХОЗЛ (n=25)						
H ₂ O ₂	-0,38*	-0,45*	-0,29	-0,23	-0,29	-0,28
O ₂ ⁻	-0,54*	-0,60*	-0,40*	-0,33	-0,34	-0,39*
8-ізопростан	-0,49*	-0,53*	-0,36	-0,32	-0,40*	-0,31
ХОЗЛ+АГ (n=28)						
H ₂ O ₂	-0,25	-0,55*	-0,32*	-0,30	-0,33*	-0,44*
O ₂ ⁻	-0,15	-0,33*	-0,28	-0,20	-0,24	-0,32*
8-ізопростан	-0,22	-0,51*	-0,29	-0,31	-0,33*	-0,44*

Примітка. * – достовірність відмінностей порівняно з групою контролю (p<0,05).

утворення ейкозаноїдів, сприяє агрегації формених елементів крові, утворенню фактора активації тромбоцитів і вазоконстрикції, що створює додаткові порушення мікроциркуляції і посилює гіпоксію [23]. При цьому арахідонова кислота, багата на поліненасичені жирні кислоти в клітинних мембранах, піддається перекисному окисненню вільними радикалами, утворюючи ізопростани. F₂-IsoPs також мають потужні біологічні ефекти, пов'язані із запаленням, тому виявлене зростання 8-ізопростану в пацієнтів із ХОЗЛ і ХОЗЛ+АГ може опосередкувати прогресування ХОЗЛ [24]. При цьому відомо, що біологічні ефекти 8-ізо-простагландину F₂, що пов'язані із запаленням, реалізуються через стимуляцію скорочення гладких м'язів легеневої судин і бронхів. Така гіпотеза підтверджується встановленими кореляційними зв'язками між вираженням оксидативного стресу та глибиною бронхіальної обструкції.

Гіперсекреція слизу, що виникає під дією ксантиноксидаз, може викликати обмеження проходження повітря по дихальних шляхах [25]. Зростання продукції слизу внаслідок епітеліального росту, стимульованого окиснювальними агентами, відбувається разом із порушенням циліарної системи, що сприяє більшому накопиченню і, нарешті, застою слизу в дихальних шляхах [26].

Висновки. Отже, у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ і АГ встановлена залежність між вираженням оксидативного стресу та показниками функції зовнішнього дихання, яка характеризувалася асоціацією високих значень вільнорадикального окиснення з низькими спірографічними показниками (гідроген пероксид-ОФВ₁=-0,55; супероксидний аніон-радикал-ОФВ₁=-0,33; 8-ізопростан-ОФВ₁=-0,51), які вказують на бронхіальну обструкцію.

Інформація про фінансування. Автори не отримали фінансової підтримки на дослідження, авторство та/або публікацію цієї статті.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Марушак Марія Іванівна – концепція дослідження, критичні зауваження, формулювання висновку;

Максів Христина Ярославівна – набір пацієнтів, методологія, формальний аналіз;

Демянчук Михайло Ростиславович – визначення лабораторних показників, підготовка обговорення;

Гашинська Олена Степанівна – опис результатів, візуалізація; письмово-оригінальний проект.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lowe K.E., Regan E.A., Anzueto A., Austin E., Austin J.H., Beaty T.H., et al. COPD Gene 2019: Redefining the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2019; 6 (5): 384–99.
2. Smith M.C., Wrobel J.P. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014, Aug 27; 9: 871–88.
3. Putcha N., Puhon M.A., Hansel N.N., Drummond M.B., Boyd C.M. Impact of co-morbidities on self-rated health in self-reported COPD: an analysis of NHANES 2001–2008. *COPD.* 2013, Jun; 10 (3): 324–32.
4. Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M., Gaffron S., van Empel V.P., Buijnzeel P.L., et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013, Apr 1; 187 (7): 728–35.
5. Kim J., Lee J.H., Kim Y., Kim K., Oh Y.M., Yoo K.H., et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC PulmMed.* 2013, Aug 9; 13: 51.
6. Hanania N.A., Müllerova H., Locantore N.W., Vestbo J., Watkins M.L., Wouters E.F., et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011, Mar 1; 183 (5): 604–611.
7. de Lucas-Ramos P., Izquierdo-Alonso J.L., Rodriguez-Gonzalez Moro J.M., Frances J.F., Lozano P.V., Bellón-Cano J.M., et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012; 7: 679–86.

8. Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative Stress in COPD. *Chest*. 2013, Jul; 144 (1): 266–273.
9. McGuinness A.J., Sapey E. Oxidative Stress in COPD: Sources, Markers, and Potential Mechanisms. *J. Clin. Med.* 2017, Feb 15; 6 (2): 21.
10. Fulton D.J.R., Li X., Bordan Z., Haigh S., Bentley A., Chen F., et al. Reactive oxygen and nitrogen species in the development of pulmonary hypertension. *Antioxidants (Basel)*. 2017, Jul 6; 6 (3): 54.
11. Guo X., Fan Y., Cui J., Hao B., Zhu L., Sun X., et al. NOX4 expression and distal arteriolar remodeling correlate with pulmonary hypertension in COPD. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018, Jul 9; 18 (1): 111.
12. Rodrigo R., Prat H., Passalacqua W., Araya J., Guichard C., Bächler J.P. Relationship between Oxidative Stress and Essential Hypertension. *Hypertens Res*. 2007, Dec; 30 (12): 1159–1167.
13. de Faria A.P., Fontana V., Modolo R., Barbaro N.R., Sabbatini A.R., Pansani I.F., et al. Plasma 8-isoprostane levels are associated with endothelial dysfunction in resistant hypertension. *Clinica Chimica Acta*. 2014, Jun 10; 433: 179–183.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2016. URL: www.goldcopd.org.
15. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018, Sep 1; 39 (33): 3021–3104.
16. Mahfouz R.Z., du Plessis S.S., Aziz N., Sharma R., Sabanegh E., Agarwal A. Sperm viability, apoptosis, and intracellular reactive oxygen species levels in human spermatozoa before and after induction of oxidative stress. *Fertility and Sterility*. 2010, Feb; 93 (3): 814–218.
17. Marushchak M., Maksiv K., Krynytska I. The specific features of free radical oxidation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2019, Sep 25; 47 (279): 95–98.
18. Marushchak M., Maksiv K., Krynytska I., Dutchak O., Behosh N. The Severity of Oxidative Stress in Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Hypertension: Does it Depend On ACE and AGT Gene Polymorphisms? *Journal of Medicine and Life*. 2019; 12 (4): 426–434.
19. Maksiv K., Marushchak M. Rol' oksydatyvnoho stresu v rozvytku khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoryuvannya lehen'. *Medychna ta klinichna khimiya*. 2019; 21 (1): 120–25 [in Ukrainian].
20. Bigna J.J., Kenne A.M., Asangbeh S.L., Sibetcheu A.T. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health*. 2018, Feb; 6 (2): 193–202.
21. Stone H., McNab G., Wood A.M., Stockley R.A., Sapey E. Variability of sputum inflammatory mediators in COPD and α 1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2012, Sep; 40 (3): 561–569.
22. Boukhenouna S., Wilson M.A., Bahmed K., Kosmider B. Reactive Oxygen Species in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018, Feb 11; 2018:5730395. DOI: 10.1155/2018/5730395.
23. Martynov A.I., Yun V.L., Gorokhovskaya G.N., Maychuk E.Y., Martynov D.A. Sostoyaniye okislitel'nogo stressa pri gipertonicheskoy bolezni, oslozhnennoy tranzitornymi ishemicheskimi atakami. *Meditinskiy sovet*. 2016; 13: 13–15 [in Russian].
24. Stefano A.D., Coccini T., Roda E., Signorini C., Balbi B., Brunetti G., et al. Blood MCP-1 levels are increased in chronic obstructive pulmonary disease patients with prevalent emphysema. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018; 13: 1691–1700.
25. Derek J., Chadwick D., Goode J.A. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease. Chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis to treatment. 2002. DOI: 10.1002/0470860790.
26. Nadel J.A. Role of epidermal growth factor receptor activation in regulating mucin synthesis. *Respir. Res*. 2001; 2 (2): 85–89.