

3. Levchenko M.V. Prognostic markers of early reproductive losses in patients with retrochorial hematoma/ M.V. Levchenko, I.O. Bechtereva, N.B. Kuznetsova // *Obstetrics and gynecology*. – 2016. – №1. – P. 28-33. (in Russ).
4. Morozova K.V. the Role of polymorphism of antioxidant system enzyme genes in the Genesis of miscarriage/ K.V. Morozova, N.N. Lutsenko // *Obstetrics, gynecology and reproduction*. – 2015. – № 2 (9). – P. 54-61. (in Russ).
5. Missed miscarriage / the A.V. Soloviev, V.E. Radzinsky, V.I. Dimitrov and others; ed. by V.E. Radzinsky. – Moscow, 2016. (in Russ).
6. Bitimirov L.N. The peculiarities of allelic polymorphism of genes of interleukins and cytokine balance in women with recurrent pregnancy loss/ L.N. Bitimirov, E.A. Zagorodneva, B.J. Gumilevsky // *Obstetrics and gynecology*. – 2014. – 3. – P. 33-38. (in Russ).
7. The principles of prolongation of pregnancy in the onset of abortion, caused retrochorial hematoma / M.I. Arestova, N.P. Zhukova, N. And. Kiseleva, N. With. Was deykalo // *Reproductive health of Eastern Europe*. – 2016. – № 1 (43). – P. 93-101. (in Russ).
8. Causes and differentiated treatment of early pregnancy loss: a guide for physicians / ed. by A.P. Milovanov, O.F. Serova. – M.: Studio MDV. – 2011. – 214 p. (in Russ).
9. Prevention of habitual miscarriage in patients with non-developing pregnancy on a background of chronic endometritis / I. B. Manukhin, etc. // *Obstetrics and gynecology*. – 2013. – № 5. – Pp. 76-80. (in Russ).
10. Radzinsky V. E Obstetric aggression/ V.E. Radzinsky. – M.: Publishing house of the magazine StatusPraesens, 2011. – 688 p. (in Russ).
11. Radzinsky V.E. Paradoxes of early pregnancy/ V.E. Radzinsky. – Moscow, 2011. – 24 p. (in Russ).
12. Sahautdinov I.V. Immunomodulatory role of progesterone in treatment of threatened abortion/ I.V. Sahautdinov, L.R. Lozhkin // *Medical journal of Bashkortostan*. – 2014. – 4 (9). – P. 96-99. (in Russ).
13. Sidelnikova, V.M. Preparation and management of pregnancy in women with habitual miscarriage/ V.M. Sidelnikova. – M., 2011. – 224 p. (in Russ).
14. Hasukawa A. Z. Chronic endometritis – the problem and solutions / A. Z. Hasukawa [et al.] // *Attending physician*. – 2012. – № 3. – P. 50-52. (in Russ).
15. Cytokines are regulators of immune system cell apoptosis in non-developing pregnancy. Review of literature / A.B. Lekanova, N. With. Rakhimov, N.B. Andagulova [and other] // *Bulletin of the Almaty state Institute of improvement of doctors*. – 2012. – Vol. 17, № 1 (17). – P. 33-35. (in Russ).
16. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome / F. Figueras, S. Savchev, S. Triunfo [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 279-85.
17. Casart Y. Serum Levels of interleukin-6, interleukin-1beta and human chorionic gonadotropin in pre-eclamptic and normal pregnancy / Y. Casart, K. Tarrazzi, M. Camejo // *Ginecol. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 23, № 5. – P. 300-20.
18. Haas D.M. Progesterone for preventing miscarriage / D.M. Haas, P.S. Ramsey // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2008. – № 2. – CD003511. doi: 10.1002/14651858.
19. Progesterone for treating threatened miscarriage (Review) / H.A. Wahabi [et al.] // *The Cochrane Library*. – 2011. – Issue 12: CD005943
20. Salamonson L.A. Cytokines and chemokines during embryoimplantation: roles in implantation and early placentalation // *Semin. Reprod. Med.* – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 437-44.

УДК 616.24-036.12-07:616.15.2-092

© Э.Р. Камаева, Г.Х. Мирсаева, О.Л. Андрианова, 2018

Э.Р. Камаева, Г.Х. Мирсаева, О.Л. Андрианова
**К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ
 ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Целью нашего исследования явилось изучение влияния ацетилцистеина (АЦЦ) на параметры процессов перекисидации в тромбоцитах, антиокислительной системы, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у лиц с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) тяжелой степени тяжести.

Результаты исследования показали, что применение АЦЦ в комплексной терапии ХОБЛ стимулирует снижение активности процессов перекисидации (параметры конечных продуктов липопероксидации были снижены в 1,6 раза по сравнению со стандартной терапией) с более быстрым восстановлением параметров антиокислительной защиты, что способствовало улучшению клинического течения заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, липопероксидация в тромбоцитах, антиокислительная система, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, ацетилцистеин.

E.R. Kamaeva, G.Kh. Mirsaeva, O.L. Andrianova
**TO THE ISSUE OF PATHOGENETIC THERAPY OF PATIENTS SUFFERING
 FROM SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE**

The purpose of our research was to make a study of impact of acetylcysteine (NAC) on lipid peroxidation index in platelets, antioxidant system, vascular thrombocytic haemostasis in patients suffering from severe chronic obstructive lung disease (COLD).

The results suggested that NAC administration for comprehensive treatment of COLD encourages lipid peroxidation activity decrease: indices of lipid peroxidation were on average 1.6 times lower than in the group of standard treatment with faster antioxidant protection recovery, encouraging improvement in the clinical course of the disease.

Key words: chronic obstructive lung disease, lipid peroxidation in platelets, antioxidant system, vascular thrombocytic haemostasis, acetylcysteine

ХОБЛ по результатам исследования ВОЗ занимает третье место в мире по показателям смертности. Каждый год от ХОБЛ умирает почти 2,8 млн. человек. В недавно представленном популяционно-эпидемиологическом исследовании, проведенном в рамках программы GARD в 12 регионах России (данные по обследованию 7164 человек, средний возраст участников – 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными

исследованиями, проведенном в рамках программы GARD в 12 регионах России (данные по обследованию 7164 человек, средний возраст участников – 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными

симптомами составила 21,8%, а среди общей популяции – 15,3% [3,14]. Социальное значение ХОБЛ очень велико – по данным ВОЗ предполагается, что к 2020 г. заболевание станет одной из главных причин нетрудоспособности населения [3,4].

Установлено, что в результате процессов активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза увеличивается образование продуктов липопероксидации в тромбоцитах [1,2,8], снижается антиокислительная активность. Так и при ХОБЛ изменяются структурно-функциональные свойства тромбоцитов [10,11]. Конечные продукты процессов перексидации изменяют структуру мембран, оказывая тем самым влияние на интенсивность процессов высвобождения и выхода в кровоток коагуляционно-активных факторов свертывания. Средства с антиокислительным эффектом стабилизируют морфофункциональные свойства мембран, снижая их прокоагулянтную и агрегационную активность.

Принимая во внимание полученные данные, в комплексную терапию лиц с ХОБЛ было добавлено муколитическое средство АЦЦ. Антиокислительная и хелатирующая активность у данного препарата проявляется за счет наличия сульфгидрильных групп в его структуре. Связывая активные формы кислорода [12] и повышая значения глутатиона в альвеолах легочной ткани [5], препарат содействует реакциям детоксикации, снижая образование провоспалительных цитокинов [13] и угнетая воспалительный процесс в легочной ткани и воздухоносных путях [9].

Цель исследования: изучение влияния ацетилицистеина на параметры процессов липопероксидации в тромбоцитах, антиокислительной системы, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у пациентов с ХОБЛ тяжелой степени.

Материал и методы

Обследовано 45 пациентов с ХОБЛ тяжелой степени тяжести (13 женщин и 32 мужчины) в возрастной группе от 25 до 63 лет. Анализируемые больные были разделены на 2 группы. В 1-й группе (n=31) проводили стандартную терапию, включающую антибактериальные средства, бронхолитики, муколитики (за исключением АЦЦ), дезинтоксикационную терапию и другие симптоматические средства. Во 2-й группе (n=14) использовали в составе комплексной терапии препарат АЦЦ по 600 мг в сутки в три приема в течение 2-х недель. В контрольную группу были включены 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Эффективность применения АЦЦ в комплексном лечении лиц с ХОБЛ ана-

лизировали по физикальным клиническим показателям, результатам спирометрии, изменениям параметров процессов липопероксидации, антиокислительной защиты и состоянию системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Постановка диагноза основывалась на полученных данных клинического обследования и лабораторных методов. Уровень тяжести ХОБЛ определяли в соответствии с данными пересмотра GOLD 2011 года с учетом интегральной оценки тяжести лиц с ХОБЛ [3].

Параметры процессов липопероксидации и антиокислительной системы определяли в тромбоцитах, изучая показатели конечных продуктов липопероксидации: сопряженных триенов (СТ), диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов (КД) и изолированных двойных связей (ИДС) – с использованием методики И.А. Волчегорского (1989). Изучали показатели малонового диальдегида (МДА) по методике А.И. Карпищенко (1999); показатели активности фермента каталазы по М.А. Королёку (1988); супероксиддисмутазы (СОД) с использованием методики Н.А. Терехиной и др. (1992) и показатели общей окислительной активности по Г.И. Клебанову (1988).

Для характеристики состояния уровня сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (СТГ) исследовали количество тромбоцитов с использованием анализатора «Cobas Micros», спонтанную агрегацию (СА) по методике В.Х. Лапотникова, Л.М. Хараша (1982). Активность фактора P₄ тромбоцитов определяли по методу Л.А. Матвиенко и М.Л. Котовщиковой (1983). Фактор Виллебранда определяли с использованием набора немецкой фирмы “Dade Bering”. Тромбоциты были выделены из цельной крови по методике Г.Н. Ястребова (1985).

Забор крови проводили с информированного согласия всех пациентов до приема пищи после 12-часового перерыва. Определение показателей осуществляли в процессе развития патологии – при поступлении в стационар до назначения лечения (1-й этап), в середине терапии (2-й этап) и на момент выписки (3-й этап). Проведенные исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией (одобрено биоэтическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России).

Результаты исследования оценивали, используя методику определения вариационной статистики, с применением критерия Стьюдента. Разница в значениях считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

Изучение состояния гемостаза и процессов липопероксидации у больных 1- и 2-й

групп до назначенной терапии выявило отсутствие достоверных различий между показателями в группах ($p>0,05$), что позволило проведение последующей сравнительной оценки влияния АЦЦ на процессы перекисидации и внутрисосудистое свертывание крови.

У всех пациентов с ХОБЛ, поступивших в стационар в связи с обострением заболевания, были отмечены высокий уровень параметров содержания продуктов окисления липидов в тромбоцитах (табл. 1) и низкие значения антиоксидантной системы (АОС). Содержание первичных продуктов окисления липидов в тромбоцитах превышало контрольные значения в 3 раза, показатели вторичных продуктов липопероксидации – в 3,3 раза, конечных продуктов – в 2,8 раза, а содержание

активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК) – увеличилось в 3,1 раза ($p<0,001$). В результате лечения в условиях стационара было отмечено уменьшение показателей продуктов перекисного окисления липидов, исследуемые показатели сохранялись выше нормальных значений ($p<0,001$). На время выписки пациентов из стационара исследуемые показатели процессов окисления липидов были за пределами значений контроля: ДК превысили нормальные значения в 2,5 раза, ШО – в 2,4 раза, КД и СТ – в 2,9 раза, а ТБК-активные продукты – в 2,8 раза ($p<0,001$). Полученные результаты позволили включить в комплексную терапию больных ХОБЛ препарат АЦЦ, угнетающий процессы перекисного окисления липидов.

Таблица 1

Параметры продуктов перекисного окисления липидов в тромбоцитах больных ХОБЛ на фоне стандартной терапии и при применении АЦЦ ($M\pm m$)

Группы больных	Этапы лечения	Продукты липопероксидации в гептановой фазе			ТБК-активные продукты, нмоль/мг белка
		E232/E220	E278/E220	E400/E220	
Контрольная, n=30		2,03±0,072	0,34±0,013	0,21±0,012	9,16±0,114
1-я (n=31)	1-й	6,1±0,143**	1,1±0,018**	0,59±0,013**	28,3±0,422**
	2-й	5,6±0,124**	0,99±0,226**	0,56±0,012**	26,8±0,421**
	3-й	5,1±0,108**	0,97±0,136**	0,50±0,011**	25,4±0,365**
2-я (n=14)	1-й	5,8±0,128**	0,98±0,033**	0,57±0,012**	28,2±0,428**
	2-й	4,4±0,12**	0,78±0,268**	0,46±0,012**	21,2±0,412**
	3-й	3,4±0,121** ^	0,61±0,123** ^	0,41±0,011** ^^	14,3±0,323** ^^

* при $p<0,05$; ** – при $p<0,001$ в сравнении с контролем; ^ – при $p<0,01$; ^^ – при $p<0,001$ между 1- и 2-й группами.

Применение АЦЦ в комплексном лечении ХОБЛ сопровождалось ускоренной положительной клинической картиной заболевания снижением температуры тела, уменьшением кашля, одышки и другими симптомами воспалительного синдрома. Частота и интенсивность кашля достоверно уменьшились на 72%, что на 9% больше, чем у пациентов, принимающих

только стандартное лечение. Также снизилась выраженность одышки на 72% по сравнению с частотой встречаемости на момент поступления в лечебное учреждение ($p<0,05$). Анализ параметров спирографии выявил, что ОФВ₁ и ЖЕЛ у больных, в терапию которых был включен АЦЦ, возрастали достоверно быстрее по сравнению с 1-й группой (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей спирометрии в процессе лечения больных ХОБЛ тяжелой степени тяжести на фоне стандартной терапии и при применении АЦЦ ($M\pm m$)

Показатели	Контрольная группа, (n= 30)	1-я группа, n= 31		2-я группа, n= 14	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОФВ ₁ , %	96,4±3,6	42,7±4 ^{aa}	48,2±3,3 ^{aa}	41,7±3,8 ^{aa}	58,2±3,6 ^{ab ^}
ЖЕЛ, %	94,4±3,3	49,2±3,1 ^{aa}	56,6±3,2 ^{aa}	48,7±3,5 ^{aa}	66,7±3,2 ^{b ^}

а – при $p<0,05$; aa – при $p<0,01$ с контролем; б – при $p<0,05$ в сравнении параметров до и после терапии; различия достоверны между показателями 1- и 2-й групп: ^ – при $p<0,05$.

Значительное ингибирование активности ферментативного и неферментативного процессов цепочки АОС было установлено при поступлении в стационар обследованных пациентов обеих групп ($p<0,001$). При лечении больных ХОБЛ также были найдены различия в динамике параметров функционального состояния антиокислительной системы при стандартном лечении и с использованием АЦЦ. Показатели АОС у больных 2-й группы достоверно выше, чем у больных 1-й группы (табл. 3), но величины контрольных показателей не были достигнуты. В то же время по

данным статистики изучаемые параметры антиокислительной системы у пациентов 2-й группы были достоверно выше, чем у больных 1-й группы: фермент каталаза – на 32,7% ($p<0,001$), СОД – на 35,6% ($p<0,001$), общей АОА сыворотки – на 4,9% ($p<0,05$).

У больных с тяжелой формой ХОБЛ параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза были значительно изменены. Наблюдалась незначительная тенденция к уменьшению содержания тромбоцитов на 12,2% ($p>0,05$) (табл. 4). Отмечалась гиперагрегация тромбоцитов за счет повышения СПАТР – в 3,5 раза,

фактора P_4 – в 2,1 раза, ФВ – в 1,5 раза ($p<0,001$). Полученные результаты демонстрировали выраженные изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в виде гипер-

коагуляции. На момент выписки из стационара у пациентов было отмечено достоверное различие изучаемых показателей и контрольных значений ($p<0,001$), за исключением ФВ.

Таблица 3

Параметры антиокислительных ферментов в тромбоцитах и общей антиокислительной активности сыворотки крови у больных с тяжелым течением ХОБЛ при стандартной терапии и на фоне применения АЦЦ ($M\pm m$)

Группы больных	Этапы лечения	Каталаза тромбоцитов, мкмоль/мг белка	СОД тромбоцитов, ЕД/мг белка	Общая АОА плазмы, процент торможения
Контрольная, n=30		8,2±0,074	50,02±0,09	28,58±0,584
1-я, (n=31)	1-й	3,7±0,144**	28,3±0,475**	22,0±0,254**
	2-й	4,2±0,216**	31,9±0,423**	22,7±0,242**
	3-й	4,9±0,163**	32,6±0,459**	24,6±0,215**
2-я, (n=14)	1-й	3,8±0,155**	29,2±0,438**	21,8±0,333**
	2-й	5,9±0,135**	36,9±0,423**	23,4±0,212**
	3-й	6,5±0,123** ^	44,2±0,435** ^	25,8±0,342** ^

* – при $p<0,05$; ** – при $p<0,001$ по сравнению с контрольными значениями;

^ – при $p<0,01$; ^^ – при $p<0,001$ между 1- и 2-й группами.

Таблица 4

Параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов 1-й группы, n=31 ($M\pm m$)

Периоды лечения	Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	Фактор P_4 тромбоцитов, %	Фактор Виллебранда, %
Здоровые	248,5±6,5	11,3±0,18	38,07±0,39	118±6,4
При поступлении	218,1±8,83	39,6±0,68**	79,9±1,24**, #	176±5,7**
В середине лечения	220,3±6,6	34,4±1,25**	73,6±2,54**	165±4,8**
При выписке	232,1±6,9	25,9±0,58**, #	64,3±1,34**, #	138±3,8

** – $p<0,001$ к контролю; # – $p<0,05$ к группе со среднетяжелым течением болезни.

Некоторые авторы считают, что на процессы активации тромбоцитов существенное влияние оказывают процессы липопероксидации, поскольку активированные кислородные метаболиты являются естественными продуктами реакций превращений арахидоновой кислоты в процессе образования простагландинов. Динамизация данных реакций позволит интенсифицировать коагуляционный гемостаз через процессы активации тромбоцитов [7]. Помимо этого, некоторыми исследователями было отмечено, что при активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза увеличивается уровень содержания продуктов липопероксидации в тромбоцитах и ингибируется антиокислительная активность [2,6].

Выявлено угнетающее влияние АЦЦ на параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, так как количество тромбоцитов на фоне терапии было сходно с показателями

контроля ($p>0,05$). Уровень показателей СПАТР снизился в 2,1 раза, а фактора P_4 – в 1,6 раза. В конце стационарного этапа лечения у пациентов 2-й группы все исследуемые параметры были достоверно ниже в сравнении с пациентами 1-й группы ($p<0,001$).

Выводы

Таким образом, у больных ХОБЛ активируются процессы окисления липидов в тромбоцитах и угнетается сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Эти нарушения запускают цепочку патогенетических изменений в процессах развития заболевания, угнетают реакции антиокислительной защиты. Применение АЦЦ снижает активацию процессов липопероксидации в тромбоцитах и активизирует работу антиокислительной системы, что в конечном итоге способствует улучшению клинического течения ХОБЛ.

Сведения об авторах статьи:

Камаева Эльвира Ревовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: elechka14@mail.ru.

Мирсаева Гульчагра Ханифовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mirsaeva@inbox.ru.

Андреева Ольга Леонидовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aolrld7@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гольденберг, Ю.М. Перекисное окисление липидов и гемостаз на этапах формирования хронических неспецифических заболеваний легких и коррекция нарушений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1993. – 24 с.
2. Зарубина, И.А. Связь перекисного окисления липидов с агрегационной активностью тромбоцитов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Уфа, 1998. – 22 с.
3. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. Российское респираторное общество. – 2016. – С. 11-12.
4. Кокосов, А.Н. Перекисное окисление липидов и гемостаз на этапах формирования хронического бронхита и бронхиальной астмы / А.Н. Кокосов, Ю.М. Гольденберг, В.П. Мищенко // Пульмонология. – 1995. – № 1. – С. 38-43.
5. Новоженков, В.Г. Антиоксиданты в лечении хронического обструктивного бронхита / В.Г. Новоженков, Т.А. Яценко // Клиническая геронтология. – 2002. – № 10. – С. 12-18.

6. Тромбоциты (состав, функции, биомедицинское значение) / А.Ш. Бышевский, С.Л. Галян, И.А. Деметьева [и др.]. – Тюмень, 1996. – 249с.
7. Соловьев, В.Г. Роль тромбоцитов, эритроцитов и сосудистой стенки при активации перекисного окисления липидов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 1997. – 44 с.
8. Фархутдинов, У.Р. Состояние процессов свободнорадикального окисления и возможности их коррекции у больных неспецифическими заболеваниями легких: дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2003. – 353 с.
9. Чучалин, А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин. – М.: НИИ пульмонологии, 2002. – 68 с.
10. Интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови при хронической обструктивной болезни легких, атеротромбозе и тромбофилии / Е.А. Шелест, Л.В. Попова, А.Е. Шуганов, И.Н. Бокарев // Клиническая медицина. – 2013. – № 2. – С. 4-7.
11. Hypercoagulability state and endothelial injury in stable chronic obstructive pulmonary disease patients / M. Aibar, K. Laborda, F. Conget, R. Cornudella // An. Sist. Sanit. Navar. – 2010. – Vol. 33, № 1. – P. 43-50.
12. Auroma, O.Y. The participation of N-acetylcysteine free radical production and antioxidation / O.Y. Auroma // Free Radic. Biol. Med. – 1991. – Vol. 70. – P. 390-403.
13. Nacystein, a novel lysine salt of N-acetylcysteine, to augment cellular antioxidant defence in vitro / A. Gillissen, M. Jaworska, M. Orth [et al.] // Respir. Med. – 2000. – Vol. 91, № 3. – P. 159-168.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2016// www.goldcopd.com.

REFERENCES

1. Gol'denberg YUM. Perekisnoe okislenie lipidov i gemostaz na etapah formirovaniya hronicheskikh nespecificheskikh zabolevanij legkih i korrekciya narushenij (Lipid peroxidation and hemostasis at the stages of the formation of chronic nonspecific lung diseases and correction of disorders): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb; 1993:24. (In Russ.)
2. Zarubina IA. Svyaz' perekisnogo okisleniya lipidov s agregacionnoj aktivnost'yu trombocitov: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Ufa; 1998:22. (In Russ.)
3. Klinicheskie rekomendacii. Rossijskoe respiratornoe obshchestvo. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkih (Clinical guidelines. Russian respiratory society. Chronic Obstructive Pulmonary Disease). 2016; 11-12. (In Russ.)
4. Kokosov AN, Gol'dberg YUM, Mishchenko VP. Perekisnoe okislenie lipidov i gemostaz na etapah formirovaniya hronicheskogo bronhita i bronhial'noj astmy (Lipid peroxidation and hemostasis during the formation of chronic bronchitis and bronchial asthma). Pul'monologiya. 1995;1:38-43.(In Russ.)
5. Novozhenov VG, YAshchenko TA. Antioksidanty v lechenii hronicheskogo obstruktivnogo bronhita (Antioxidants in the treatment of chronic obstructive bronchitis). Klinicheskaya gerontologiya. 2002;10:12-18.(In Russ.)
6. Byshevskij ASH, Galyan SL, Dement'eva IA. i dr. Trombocity: (sostav, funkci, biomedicinskoe znachenie) (Platelets: (composition, function, biomedical value)). Tyumen';1996:249.(In Russ.)
7. Solov'ev VG. Rol' trombocitov, ehritocitov i sosudistoj stenki pri aktivacii perekisnogo okisleniya lipidov (The role of platelets, erythrocytes and the vascular wall in the activation of lipid peroxidation): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Chelyabinsk; 1997:44. (In Russ.)
8. Farhutdinov UR. Sostoyanie processov svobodno-radikal'nogo okisleniya i vozmozhnosti ih korrekci u bol'nyh nespecificheskimi zabolevaniyami legkih (The state of free radical oxidation processes and the possibility of their correction in patients with non-specific lung diseases): dis. ... d-ra med. nauk. SPb;2003:353. (In Russ.)
9. Chuchalin AG. Klinicheskie rekomendacii po hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih (Clinical guidelines for chronic obstructive pulmonary disease). M;2002:68. (In Russ.)
10. Shelest EA, Popova LV, Shuganov AE, Bokarev IN. Intensivnost' vnutrisosudistogo mikrosvertyvaniya krovi pri hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih, aterotromboze i trombofilii (Intensity of intravascular microcoagulation of blood in chronic obstructive pulmonary disease, atherothrombosis and thrombophilia). Klinicheskaya medicina. 2013; 2:4-7. (In Russ.)
11. Aibar M, Laborda K, Conget F, Cornudella R. Hypercoagulability state and endothelial injury in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. An Sist Sanit Navar. 2010; 33(I):43-50.
12. Auroma OY. The participation of N-acetylcysteine free radical production and antioxidation. Free Radic Biol Med. 1990; 8(6):545-65.
13. Gillissen A, Jaworska M, Orth M, Coffiner M, Maes P, App EM, Cantin AM, Schultze-Werninghaus G. Nacystein, a novel lysine salt of N-acetylcysteine, to augment cellular antioxidant defence in vitro. Respir Med. 1997; 91(3):159-68.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2016// www.goldcopd.com.