

**В.И. Шевцова\*, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков**

ГБОУ ВПО «Воронежский Государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, Воронеж, Россия

## РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ — ВЕКТОР НА БИОМАРКЕРЫ

**V.I. Shevcova\*, A.A. Zuykova, A.N. Pashkov**

Burdenko Voronezh State Medical University,  
Department of polyclinic therapy and general medical practice, Voronezh, Russia

## EARLY DETECTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE — VECTOR ON BIOMARKERS

### Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких в виду высокой распространенности представляет собой актуальную медико-социальную и экономическую проблему. Принимая во внимание тот факт, что это заболевание можно предотвратить, крайне важным является раннее его выявление. В статье представлен обзор современных данных о методах скрининга и биомаркерах, которые отражают течение заболевания. Показана значимость поиска новых методов скрининга как у курящих людей, так и подвергающихся воздействию вторичного табачного дыма.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, скрининг, биомаркеры, микроэлементы, цинк

### Abstract

Chronic obstructive lung disease is a significant medical, social and economic problem because of its high prevalence. This disease can be prevented, that's why its early detection is very actual. The article presents an overview of recent data on screening methods and biomarkers that reflect the course of the disease. The article shows the importance of finding new methods of screening in smokers and in people, who are exposed to second-hand smoke.

**Key words:** chronic obstructive lung disease, screening, biomarkers, trace elements, zinc

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-47-52

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Согласно данным официальной статистики в Российской Федерации общая заболеваемость хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) среди взрослого населения составляет 6,68%, причем темп прироста данного показателя за 7 лет (с 2005 по 2012 год) составил 27,2% [28].

В 2014 году Российское респираторное общество огласило результат международного эпидемиологического исследования GARD (Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями): на территории России выявлен высокий уровень распространенности хронических респираторных заболеваний. При анкетировании и проведении спирометрии ХОБЛ была диагностирована у 21% исследуемых. При проецировании полученных данных на общую популяцию становится ясно, что количе-

ство больных с диагнозом ХОБЛ превышает данные официальной статистики более чем в 9,3 раза [1]. ХОБЛ остается единственным из терапевтических заболеваний, смертность от которого, несмотря на проводимые профилактические и лечебные мероприятия, не уменьшается [9, 12]. В связи с этим, актуальной является проблема ранней доклинической диагностики заболевания, входящая в ряд важнейших задач, представленных в Докладе рабочей группы GOLD [9]. По данным Европейского респираторного общества и Американского торакального сообщества, своевременно ХОБЛ выявляется лишь у четверти больных. Скрининговые исследования позволяют обнаружить много новых случаев ХОБЛ, и зачастую они применяются в группах риска, например, среди курильщиков. Это способствует отказу от курения «здоровыми»

\*Контакты/Contacts. E-mail: shevVI17@yandex.ru. Телефон: +7(472) 260-34-32

(бессимптомными) лицами, но, как известно, ХОБЛ может возникнуть и у некурящих людей при наличии других факторов риска. В связи с этим представляется весьма актуальным внедрение скрининговых тестов, ориентированных на всю популяцию.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения основной причиной развития ХОБЛ является курение, в том числе и пассивное, причем эпидемиологические исследования подтверждают, что лишь 10% случаев ХОБЛ связаны исключительно с другими факторами риска. Доказано, что табакокурение (как активное, так и пассивное) вызывает увеличение чувствительности воздухоносных путей к различным поллютантам, являющимся факторами риска развития ХОБЛ и, как правило, у курящих пациентов клинические симптомы обструкции более выражены, что зачастую приводит к возникновению осложнений [17, 25]. Обращает на себя внимание факт, что, несмотря на то, что в настоящее время практически нет гендерных различий среди больных ХОБЛ, число курящих женщин и подростков растет, что, несомненно, приведет к увеличению темпа распространенности заболевания в ближайшие десятилетия [31].

Курение — единственный изменяемый фактор риска некоторых социально-значимых болезней, в том числе и ХОБЛ [6]. Причем целевыми группами в программах алгоритма управления риском, связанного с потреблением табака, должны стать не только курящие, но и их окружение, а также группы лиц, наиболее чувствительные к неблагоприятному воздействию табака. Основу диагностики ХОБЛ составляет выявление клинических симптомов и подтверждение бронхиальной обструкции с помощью спирометрии, поскольку главным патофизиологическим критерием развития хронической бронхиальной обструкции является прогрессирующее ограничение воздушного потока [9].

Доказано, что выявление врачами амбулаторного звена ХОБЛ на начальных этапах ее развития с помощью спирометрии является наиболее эффективной стратегией для ранней диагностики и успешной терапии заболевания [3]. Однако данные о возможности использования исследования функции легких в качестве популяционного скрининга противоречивы.

Так, большинство исследователей настаивают на необходимости исследования функции легких у пациентов старше 40 лет с клиническими проявлениями бронхиальной обструкции [11, 34].

Saad N. et al. в своем исследовании предложили алгоритм ранней диагностики ХОБЛ (COPD Early Diagnosis — CED) для определения категории пациентов, которым показано проведение спирометрии: возраст старше 40 лет; индекс курения более 10 пачка-лет; наличие одного из характерных симптомов: дневной кашель с продукцией мокроты и без таковой, одышка при физической нагрузке, хрипы, частые инфекции дыхательных путей [40].

В то же время важно помнить, что многие люди, страдающие ХОБЛ, не обращаются к врачу по причине отсутствия клинических симптомов на начальных

этапах заболевания. Поэтому в большинстве случаев диагностика ХОБЛ осуществляется на поздних стадиях болезни [31].

При проведении скрининговой спирометрии среди пациентов амбулаторной службы, предварительно отобранных врачами на основании клинических симптомов, частота выявления бронхообструктивного синдрома составляет 42,7%. При общем же скрининге на промышленном предприятии с наличием ингаляционных поллютантов — 3% [8], что еще раз подтверждает неэффективность исследования функции внешнего дыхания в качестве метода ранней диагностики ХОБЛ среди населения [18, 19]. Установлено, что пациенты с одинаковыми показателями ОФВ<sub>1</sub> могут иметь разные патологические изменения, например, выраженность эмфиземы [36].

Некоторые авторы подчеркивают, что спирометрия не является универсальным диагностическим методом: отражает лишь одну грань болезни и неинформативна в прогностическом плане, особенно в начальной стадии болезни. С учетом данных фактов актуален поиск более чувствительных показателей для оценки наличия и выраженности патологического процесса: местного и системного воспаления, бронхиальной обструкции, структурных изменений и удобных в использовании врачами амбулаторного звена для популяционного скрининга [35, 16].

В настоящее время для ранней диагностики ХОБЛ используются как ряд других инструментальных и лабораторных обследований, так и анамнестические опросники с возможностью комбинирования. В связи с тем, что впервые диагноз ХОБЛ устанавливается пациенту в основном на этапе первичной медико-санитарной помощи, наиболее реальным способом ранней скрининговой диагностики является получение данных с помощью анкет или вопросников, тестов, шкал и т.д., заполняемых самим пациентом или специально обученным персоналом.

Чаще используются специальные анкеты, ориентированные на основные симптомы ХОБЛ (такие как кашель, тяжесть одышки (The Baseline and Transition Dyspnoea Indices — BDI/TDI, Medical Research Council, BODE)), в популяционных исследованиях используют вопросники для определения качества жизни (такие как общий вопросник SF-36, вопросник для хронических респираторных заболеваний (Chronic Respiratory Disease Questionnaire — CRQ)); специфический для ХОБЛ респираторный вопросник клиники святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire — SGRQ), упрощенный респираторный вопросник Visual Simplified Respiratory Questionnaire (VSRQ).

В одном из крупных исследований представлены результаты использования Вопросника по оценке респираторного здоровья и Вопросника для дифференциального диагноза ХОБЛ. Было заполнено и проанализировано 12 496 анкет в 61 центре, расположенном в 7 федеральных округах Российской Федерации. Выявлено, что вопросники позволяют получать стандартизированную оценку общего риска ХОБЛ в баллах.

В популяционных скрининговых исследованиях они дают возможность выделить приоритетную группу пациентов для дальнейшего проведения спирометрического исследования и подтверждения диагноза ХОБЛ [5].

Описан способ прогнозирования развития хронической обструктивной болезни легких у лиц, не имеющих функциональных признаков бронхиальной обструкции. Данный метод включает определение функциональных спирометрических показателей, выявление специфических клинических симптомов и факторов риска. Выявленным признакам присваивают градации и числовые значения, на основании чего определяют прогностические коэффициенты.

Для курящих также предложен способ прогнозирования ХОБЛ. Определяют функциональные спирометрические показатели, а при отсутствии признаков бронхиальной обструкции, выявляют клинические симптомы и факторы риска из анамнеза жизни [33]. Афлятуровой С.Ф. с соавт. разработан способ прогнозирования развития ХОБЛ по иммунологическим параметрам [21]. Л.М. Камаловой с соавт. определено, что повышение уровня серотонина является критерием наличия повышенной воздушности легочной ткани и нарушений диффузионной способности легких, а также предложено использовать бодиплетизмографию и определение уровня серотонинемии в качестве диагностических маркеров раннего поражения бронхолегочной системы [14]. Предложенные методы безусловно позволяют оценить влияние факторов риска, наличие местного и системного воспаления, клинических симптомов, но требуют дорогостоящего оборудования, что снижает вероятность их использования при диагностике на этапе амбулаторного звена. Предупреждение увеличения числа больных и компетентная оценка динамики хронической обструктивной болезни легких возможны только при углубленном изучении всех звеньев патогенеза этого заболевания, а именно хронического системного воспаления, дисбаланса в системе протеолитических и антипротеолитических ферментов и оксидативного стресса. Согласно определению, данному Глобальной инициативой по борьбе с хроническими легочными заболеваниями, главную роль в патогенетических изменениях при ХОБЛ играет хроническое воспаление дыхательных путей [9]. При ХОБЛ воспаление обусловлено воздействием поллютанта, прежде всего табачного дыма, на человека с наследственной предрасположенностью к его влиянию. Токсины, содержащиеся в табачном дыме способны инициировать и пролонгировать воспаление в дыхательных путях [30]. По современным данным, воспалительный ответ у генетически восприимчивых к влиянию табачного дыма курящих лиц имеет свои отличия и сохраняется даже после прекращения курения [43].

В последнее время интерес вызывает изучение в качестве возможных биологических маркеров медиаторов воспаления в дыхательных путях и крови больных ХОБЛ.

Большая часть научных работ по исследованию таких маркеров посвящена их поиску в сыворотке и плазме крови [45, 16]. В то же время в некоторых исследованиях показана эффективность методов измерения биомаркеров в выдыхаемом воздухе и конденсате выдыхаемого воздуха [42, 4].

На сегодняшний день биомаркерами, специфичными для воспаления, вызванного ХОБЛ, можно считать эластазу нейтрофилов, изомеры десмозина, интерлейкин-8, сурфактантный протеин Д и лейкотриен-В<sub>4</sub> [7].

При ХОБЛ повышается количество нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов в центральных и периферических дыхательных путях, легочной паренхиме, также в воспалительный процесс вовлекаются и легочные сосуды. Медиаторы, вырабатываемые макрофагами, клетками эпителия дыхательных путей и альвеол интенсифицируют нейтрофильное воспаление. Важно отметить, что нейтрофилы, секретировав различные протеиназы, нарушают баланс в системе ферментов, обеспечивающих протеолиз и препятствующих ему [24]. Наиболее агрессивным медиатором, вызывающим деструкцию легочной паренхимы и гиперсекрецию слизи, считается эластаза. Нейтрофильная эластаза может выступать и как провоспалительный, и как противовоспалительный медиатор, а также является индуктором активности матриксных металлопротеиназ, которые выделяются в межклеточное пространство в неактивной форме [2].

Матриксные металлопротеиназы наряду с нейтрофильной эластазой являются протеазами, участвующими в формировании патологических изменений в дыхательных путях при ХОБЛ. ММП-8, ММП-9 секретируются нейтрофилами, а ММП-1, 2, 3, 7, 9, 12-макрофагами [10].

Также большое значение среди основных компонентов патогенеза ХОБЛ придают окислительному стрессу. Оксиданты оказывают токсическое действие на всех уровнях организации легочной ткани вплоть до генетического материала, а также провоцируют регресс активности системы антипротеолитических ферментов, воздействуя одновременно с табачным дымом [24].

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли химических элементов в этиологии, патогенезе и саногенезе ряда заболеваний внутренних органов. Известно, что изменения в содержании макро- и микроэлементов всегда находят отражение в состоянии здоровья человека [26]. Принимая во внимание важное значение нейтрофильной эластазы и ММП в патогенезе ХОБЛ, важно отметить, что и ММП, и эластаза из макрофагов (в отличие от других эластазы), относятся к цинксодержащим металлопротеиназам [22, 29].

По современным представлениям цинк в организме человека играет важную роль, так как является единственным незаменимым металлом, представленным в каждом классе ферментов. Анализ генома человека показывает, что цинк взаимодействует с не менее

1700 энзимов [44]. Идентифицированы общий и лабильный пулы цинка в плазме [37]. Почти весь цинк связан с высокомолекулярными соединениями плазмы. Обмениваемый пул цинка представляет собой 75-90% общего цинка плазмы, связанного с сывороточным альбумином. Необмениваемый цинк — это цинк, связанный с  $\alpha_2$ -макроглобулином (около 10-20%) и с ретинол-связывающим белком (около 2%). Остальная часть катионов цинка (лабильный цинк), вероятно, связана с низкомолекулярными соединениями — аминокислотами [32].

Цинк играет важную роль в иммунологических реакциях, участвует в росте и метаболизме костной ткани, обеспечивает развитие и функционирование органов чувств, дефициту цинка придается значение в эндокринологии, стоматологии и гастроэнтерологии.

Известно, что цинк обеспечивает целостность эндотелия и, возможно, является одним из факторов, обеспечивающих регуляцию артериального давления [38]. Кроме того, есть данные о корреляции дефицита цинка и показателей дислипидемии на фоне артериальной гипертензии [45]. Последние исследования показывают возможность использования цинк-зависимых эндопептидаз (матриксной металлопротеиназы-9 и ее тканевого ингибитора) в качестве биомаркеров нестабильности атеросклеротической бляшки у пациентов с каротидным атеросклерозом [23].

Определено, что недостаточность цинка также имеет большое значение в развитии хронического воспаления. Существует гипотеза о важной роли недостаточности в организме некоторых витаминов и микроэлементов у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких [20]. Цинк выполняет антиапоптотическую функцию, защищая клетку от оксидативного стресса в качестве ко-фактора некоторых ферментов, в частности Zn-супероксиддисмутазы. Обнаружены  $Zn^{2+}$  каналы во внутренней оболочке ядерной мембраны, которые регулируют концентрацию  $Zn^{2+}$  в ядре и защиту ядерных факторов от повреждающего действия перекисного окисления липидов [20, 45]. Очевидно, что при дефиците микроэлемента степень защиты клетки от оксидативного стресса будет регрессировать.

Известно также, что дефицит цинка ведет к расстройству фагоцитоза, Т-опосредованных клеточных реакций. Изучен иммунопатогенез ХОБЛ [45] и хронического бронхита [24] в условиях естественного дефицита цинка и выявлено, что у больных в цинк-дефицитном регионе усугубляются иммунные нарушения и появляются новые признаки иммунопатологии.

По мнению А.Г. Чучалина, врачебное сообщество должно «развернуться» в сторону более ранней диагностики ХОБЛ. Учитывая огромную протяженность территории России, необходимо проведение крупномасштабных популяционных скрининговых исследований в различных регионах для преодоления проблем гиподиагностики в первичном звене здравоохранения. Ущерб, наносимый здоровью населения

страны ХОБЛ, требует от исследователей разработки, внедрения и научного обоснования возможности применения скрининговых методов диагностики ХОБЛ для широкого круга населения.

Очевидно, что появление или изменение концентрации в крови веществ, участвующих в каскаде патогенетических реакций гораздо раньше отразит наличие и степень активности воспалительного процесса в дыхательных путях, чем значимое изменение функции внешнего дыхания. Именно поэтому для решения поставленной задачи очень важно определить биомаркеры, которые можно эффективно использовать для оценки активности воспаления у людей из групп риска и пациентов с ХОБЛ и которые будут иметь преимущества перед другими методами определения прогрессирования болезни. Определенный интерес представляет исследование биомаркеров у людей с различным статусом курения (некурящие, курящие в настоящее время и бывшие курильщики), курильщиков с нормальными показателями функцией внешнего дыхания, и больных ХОБЛ с разными стадиями заболевания.

A

#### Список литературы/ Reference:

1. Авдеев С.Н. Выбор оптимальной терапии при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких. Справочник поликлинического врача. 2009; 11: 27-31.  
Avdeev S.N. Selection of the optimal therapy for early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Handbook of outpatient physician]. 2009; 11: 27-31. (in Russian)
2. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. Цитокины и воспаление. 2007; 4: 3-8.  
Aver'yanov A.V. The role of neutrophil elastase in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation]. 2007; 6(4): 3-8. (in Russian)
3. Айсанов З.Р., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общей врачебной практике. Пульмонология. 2014; 5: 101-110.  
Aysanov Z.R., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Spirometry for diagnosis and therapeutic efficacy evaluation in chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2014; 5: 101-110. (in Russian)
4. Анаев Э.Х., Анохина Т.Н., Кушаева М.Э., Чучалин А.Г. Неинвазивные биомаркеры Хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2013; 3: 97-104.  
Anaev E.Kh., Anokhina T.N., Kushaeva M.E., Chuchalin A.G. Non-invasive biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2013; 3: 97-104. (in Russian)
5. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Наумова О.С., Хмелькова О.С. Эффективность и валидность русскоязычного Вопросника по оценке респираторного здоровья и Вопросника для дифференциального диагноза ХОБЛ при выявлении пациентов с хроническом обструктивной болезнью легких. Практическая пульмонология. 2012; 44(1): 45-50.  
Astaf'eva N.G., Kobzev D.Yu., Naumova O.S., Khmel'kova O.S. The effectiveness and validity of the Russian-language questionnaire to assess respiratory health questionnaire and for the differential diagnosis of COPD in identifying patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya pul'monologiya* [Practical pulmonology]. 2012; 44(1): 45-50. (in Russian)



6. Бойцов С.А. Оказание медицинской помощи по профилактике и отказу от курения. Методические рекомендации. Москва. 2012. 39 с. Boytsov S.A. Okazanie meditsinskoj pomoshchi po profilaktike i otkazu ot kureniya. [Providing medical care for the prevention and cessation of Smoking]. Moskva, 2012, p. 39. (in Russian)
7. Верткин А.Л., Скотников А.С., Губжокова О.М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта. Лечащий врач. 2013; 11: 85-88. Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Gubzhokova O.M. Comorbidity in patients with the chronic obstructive pulmonary disease: the role of chronic systemic inflammation and clinical pharmacological niches of roflumilast. Lechashchiy vrach [Treating doctor]. 2013; 11: 85-88. (in Russian)
8. Влияние протоколов (стандартов) на качество оказания помощи больным ХОБЛ и результаты скрининга больных с бронхообструктивным синдромом в республике Татарстан. Автореферат дис. на соискание ученой степени к.м.н. Юнусовой М.А. Самара. 2009. Yunusova M.A. Vliyanie protokolov (standartov) na kachestvo okazaniya pomoshchi bol'nym KHOBL i rezul'taty skrininga bol'nykh s bronkhoobstruktivnym sindromom v respublike Tatarstan. The author's abstract dis.kand. med.nauk [The impact of the protocols (standards) on quality of care for patients with COPD and screening results of patients with bronchial-obstructive syndrome in the Republic of Tatarstan. Ph. D. Tesis] Samara, 2009, 15 p. (in Russian).
9. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014г.). Белевский А.С. (ред.). М., 2015. 92 с. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2014).
10. Гноевых В.В., Генинг Т.П., Портнова Ю.А. и др. Матриксные металлопротеиназы и клинико-функциональный статус курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой. Терапевтический архив. 2014; 86(8): 29-34. Gnoevykh V.V., Gening T.P., Portnova Yu.A. Matrix metalloproteinases and clinical and functional status of smokers with persistent asthma. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic archive]. 2014; 86(8): 29-34. (in Russian)
11. Журавская Н.С., Шакирова О.В., Мисюра О.А., Брыткина А.И., Коваленко Д.И. Эффективность процедуры скрининга хронической обструктивной болезни легких среди работающего населения города Владивостока. Бюллетень. 2009; 32: 21-24. Zhuravskaya N.S., Shakirova O.V., Misyura O.A., Brytkina A.I., Kovalenko D.I. Effectivity of chronic obstructive pulmonary disease screening procedure among working population of Vladivostok. Byulleten' [Newsletter]. 2009; 32: 21-24. (in Russian)
12. Зыков К.А., Соколов Е.И. Новая классификация хронической обструктивной болезни легких: новые возможности или новые проблемы? CONSILIUM MEDICUM. 2013; 15(5): 42-47. Zykov K.A., Sokolov E.I. The new classification of chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities or new challenges? CONSILIUM MEDICUM. 2013; 15 (5): 42-47. (in Russian)
13. Иммунологические и иммуногенетические факторы развития хронической обструктивной болезни легких в условиях естественного дефицита цинка. Автореферат. дис. на соискание ученой степени к.м.н. Ухтеровой Н.Д. Саранск, 2010. Ukhterova N.D. Immunologicheskie i immunogeneticheskie faktory razvitiya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v usloviyakh estestvennogo defitsita tsinka. The author's abstract dis.kand.med.nauk [Immunological and immunogenetic factors in the development of chronic obstructive lung disease in terms of natural zinc deficiency. Ph. D. Tesis]. Saransk, 2010, 23 p. (in Russian)
14. Камалова Л.М., Лисовская Т.В., Медведева С.Ю. Клинико-морфологическая характеристика энтероэндокринной системы у больных хроническим обструктивным бронхитом Пульмонология. 2014; 2: 50-54. Kamalova L.M., Lisovskaya T.V., Medvedeva S.Yu. Clinical and morphological features of enteroendocrine system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2014; 2: 50-54. (in Russian)
15. Котова Ю.А., Зуйкова А.А., Пашков А.Н. Изменение концентрации катионов цинка в сыворотке крови у пациентов с дислипидемией на фоне гипертонической болезни. Врач-аспирант. 2015; 5.1(72): 184-188. Kotova Yu.A., Zuykova A.A., Pashkov A.N. Changing zinc cations concentration in the serum of patients with dyslipidemia essential hypertension. Vrach-aspirant [Doctor -graduate student] 2015; 5.1 (72): 184-188. (in Russian)
16. Лещенко И.В., Баранова И.И. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2012; 2: 108-117. Leshchenko I.V., Baranova I.I. Inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2012; 2: 108-117 (in Russian)
17. Маколкин В. И., Овчаренко С.И., Сулимов В.А. Внутренние болезни. Москва: ГЭОТАР-медиа, 2012. 768 с. Makolkin V. I., Ovcharenko S.I., Sulimov V.A. Vnutrennie bolezni [Internal medicine]. Moscow, GEOTAR-media Publ., 2012. 768 p. (in Russian)
18. Низовцева О. А. Проблемы в лечении ХОБЛ и возможности их устранения. Трудный пациент. 2014; 4: 39-43. Nizovtseva O. A. Problems in the treatment of COPD and their possible removal. Trudnyy patsient [Difficult patient]. 2014; 4: 39-43 (in Russian).
19. Оганов Р.Г. Хальфина Р.А. Руководство по медицинской профилактике. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 452с. Oganov R.G. Khal'fina R.A. Rukovodstvo po meditsinskoj profilaktike [A guide for health prevention]. Moscow, GEOTAR-media Publ., 2012. 452 p. (in Russian)
20. Осипова Л.С., Юрчук Ж.Н., Бурба А.П., Цыганюк Л.М. Особенности нарушения иммунологической реактивности при хронических неспецифических заболеваниях легких. Сучасна лабораторна діагностика. 2013; 7(103): 17-22. Osipova L.S., Yurchuk Zh.N., Burba A.P., Tsyganyuk L.M. Features violations of immunological reactivity in chronic non-specific lung diseases. Cuchasna laboratorna diagnostika [Modern laboratory diagnostics] 2013; 7(103): 17-22. (in Russian)
21. Особенности иммунопатогенеза и клинико-иммунологической диагностики хронической обструктивной болезни легких. Автореферат дис. на соискание ученой степени к.м.н. Афлятуновой С.Ф. Уфа, 2011. Aflyatunova S.F. Osobennosti immunopatogeneza i kliniko-immunologicheskoy diagnostiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. The author's abstract dis.kand. med.nauk [Features of the immunopathogenesis and the clinical and immunological diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. Ph. D. Tesis] Ufa, 2011, 24 p. (in Russian)
22. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). Вестник новых медицинских технологий. 2011; 18(2): 86-89. Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V., Fastova I.A. Matrix metalloproteinases and their role in physiological and pathological processes (Review). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Bulletin of new medical technologies]. 2011; 18(2): 86-89 (in Russian).
23. Розыходжаева Г.А., Усманова З. А. Взаимосвязь цинк-зависимых биомаркеров нестабильности атеросклеротической бляшки (ММП-9, ТИМП-1) и цинка у пациентов с каротидным атеросклерозом. Проблемы современной науки и образования. 2015; 2(32): 97-103.

- Rozykhodzhaeva G.A., Usmanova Z. A. Interconnection zinc-dependent plaque instability biomarkers (MMP-9, TIMP-1) and zinc in patients with carotid atherosclerosis. *Problemy sovremennoy nauki i obrazovaniya* [Problems of modern science and education]. 2015; 2 (32): 97-103 (in Russian).
24. Роль дефицита цинка в иммунопатогенезе хронического бронхита. Автореферат дис. на соискание ученой степени к.м.н. Геранюшкиной Е.И. Саранск, 2005.  
Geranyushkina E.I. Rol' defitsita tsinka v immunopatogeneze khronicheskogo bronkhita. The author's abstract dis.kand. med.nauk. [The role of zinc deficiency in the immunopathogenesis of chronic bronchitis Ph. D. Tesis]. Saransk 2005, 16 p. (in Russian)
  25. Синцова С.В., Чичерина Е.Н. Табакокурение — эпидемия XXI века. Туберкулез и болезни легких. 2011; 3: 8-11.  
Sintsova S.V., Chicherina E.N. Tobacco — epidemic of the XXI century. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and lung disease]. 2011; 3: 8-11 (in Russian).
  26. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. Москва, ОНИКС 21 век, издательство Мир, 2004. 272 с.  
Skal'nyy A.V., Rudakov I.A. Bioelementy v meditsine [Bioelements in medicine]. Moscow, Mir Publ., 2004, 272 p. (in Russian).
  27. Сметнева Н.С., Викентьев В.В., Завьялова С.А. Роль воспалительных факторов в развитии сердечно — сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких. Фундаментальные исследования, 2013; 3(1): 162-165.  
Smetneva N.S., Vikent'ev V.V., Zav'yalova S.A. Role of inflammatory factors in the development of cardiovascular pathology in chronic obstructive pulmonary disease. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2013; 3(1): 162-165 (in Russian).
  28. Стародубов В.И., Леонов С.А., Вайсман Д.Ш. Анализ основных тенденций изменения заболеваемости населения хроническими обструктивными болезнями легких и бронхоэктатической болезнью в Российской Федерации в 2005-2012 годах. Медицина. 2013; 4: 1-3.  
Starodubov V.I., Leonov S.A., Vaysman D.Sh. Analysis of the main trends in morbidity from chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis in the Russian Federation in 2005-2012 years. *Medsina* [Medicine]. 2013; 4: 1-3 (in Russian).
  29. Цветкова О.А., Абидов А.М. Роль макрофагов и цитокинов в формировании воспаления и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких. Российские медицинские вести. 2010; 3: 21-25.  
Tsvetkova O.A., Abidov A.M. The role of macrophages in the formation of cytokines and inflammation and the progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiyskie meditsinskie vesti* [Russian medical news]. 2010; 3: 21-25 (in Russian).
  30. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза Consilium medicinum. 2011; 5 (1): 9-14.  
Chernyaev A.L., Samsonova M.V. The inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the molecular basis of pathogenesis. *Consilium medicinum*. 2011; 5(1): 9-14 (in Russian).
  31. Чучалин А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Москва. 2014. 41 с.  
Chuchalin A.G. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic obstructive lung disease]. Moskva. 2014, 41 p. (in Russian).
  32. Шейбак В. М. Транспортная функция сывороточного альбумина: цинк и жирные кислоты. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2015; 14(2): 16-22.  
Sheybak V. M. Transportation function of serum albumin, zinc and fatty acids. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of Vitebsk state medical University]. 2015; 14(2): 16-22 (in Russian).
  33. Эпидемиологическая характеристика табакокурения и хронической обструктивной болезни легких в городе Братске. Автореферат дис. на соискание ученой степени к.м.н. Гримайловой Е.В. Иркутск, 2007.  
Grimaylova E.V. Epidemiologicheskaya kharakteristika tabakokureniya i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v gorode Bratske. The author's abstract dis.kand.med.nauk [Epidemiological characteristics of Smoking and chronic obstructive lung disease in Bratsk. Ph. D. Tesis] Irkutsk, 2007, 24 p. (in Russian)
  34. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких и эффективность программы легочной реабилитации в промышленном городе Свердловской области. Автореферат дис.на соискание ученой степени к.м.н. Василенко Л.В. Самара, 2010.  
Vasilenko L.V. Epidemiologiya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i effektivnost' programmy legochnoy rehabilitatsii v promyshlennom gorode Sverdlovskoy oblasti. The author's abstract dis.kand.med.nauk [Epidemiology of chronic obstructive lung disease and the effectiveness of pulmonary rehabilitation programmes in the industrial city of Sverdlovsk region. Ph. D. Tesis] Samara, 2010. 28 p.(in Russian)
  35. Agusti A., Sobradillo P., Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale free networks, systems biology, and medicine. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011; 183: 1129-1137.
  36. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal* 2009; 33: 1165-1185.
  37. Kelly E. et al. Redistribution of labile plasma zinc during mild surgical stress in the rat. *Translation Research*. 2011; 157(3): 139-149.
  38. Kim J. Dietary zinc intake is inversely associated with systolic blood pressure in young obese women. *Nutrition Research and Practice*. 2013; 7(5): 380-384.
  39. Patel A.R.C., Hurst J.R. Wedzicha J.A. The potential value of biomarkers in diagnosis and staging of COPD and exacerbations. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2010; 31 (3): 267-275.
  40. Saad N., Sedeno M., Metz K., Bourbeau J. Early COPD diagnosis in family medicine practice: How to implement spirometry? *International Journal of Family Medicine*. 2014; 3: 962901.
  41. Saunders W.B., Bayless K.J., Davis G.E. MMP-1 activation by serine proteases and MMP-10 induces human capillary tubular network collapse and regression in 3D collagen matrices. *Journal of cell Science*. 2005; 118(10): 2325–2340.
  42. Taylor D.R. Using biomarkers in the assessment of airways disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 128(5): 927–934.
  43. Rogers T.J., Criner G.J.. Smoking and Lung Inflammation. Basic, Pre-clinical and Clinical Research Advances. Springer-Verlag New York Inc., 2013. 220 p.
  44. Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. In «Bioinformatics in the Post-Genomic Era» series. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009.
  45. Woodruff P.G. Novel outcomes and end points: biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials. *Proceedings of the American Thoracic Society Journal*. 2011; 8: 350–355.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/*  
*The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests*

Статья получена/article received 18.03.2016 г.