

6. Litvinyuk OP, Tkhorovs'kiy MA, Gonchar NM, Paliy IO. [Tuberculosis in healthcare workers (literature review and results of author's research)]. *Tuberkuloz, legenevi khvorobi, VIL-infektsiya*. 2014;1(16):83-89. Ukrainian.
7. Flick RJ, Munthali A, Simon K, Hosseinipour M, Kim MH, Mlauzi L et al. Assessing infection control practices to protect health care workers and patients in Malawi from nosocomial transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS ONE*. 2017;12(12):e0189140. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189140>
8. Ayuk J. A cross-sectional study of tuberculosis among workers in Tygerberg Academic Hospital, Western Cape province, South Africa. Stellenbosch University; 2012. Available from: <http://hdl.handle.net/10019.1/85836>. Accessed 3 Aug 2016.
9. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
10. Hung WT, Lee SS, Sy CL, Wu KS, Chen JK, Tsai HC, Chen YS. Interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test in an intermediate tuberculosis burden country. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015 Apr;48(2):147-52. doi: 10.1016/j.jmii.2013.07.008
11. Menzies D, R. Joshi R, M. Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *INT J TUBERC LUNG DIS*. 2007;11(6):593-605.
12. Malotle MM, Spiegel JM, Yassi A, Ngubeni D, O'Hara LM, Adu PA, Bryce EA, Mlangeni N, Gemell GSM, M. Zungu M. Occupational tuberculosis in South Africa: are health care workers adequately protected? *Public Health Action*. 2017 Dec 21;7(4):258-67. doi: 10.5588/pha.17.0070
13. Whitaker JA, Mirtskhulava V, Kipiani M, Harris DA, Tabagari N, Kempker RR, Blumberg HM. Prevalence and incidence of latent tuberculosis infection in georgian healthcare workers. *PLoS One*. 2013;8(3):e58202. doi: 10.1371/journal.pone.0058202
14. Nodieva A, Jansone I, Broka L, Pole I, Skenders G, Baumanis V. Recent nosocomial transmission and genotypes of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *INT J TUBERC LUNG DIS*. 2010;14(4):427-33.
15. Chu H, Shih CJ, Lee YJ, Kuo SC, Hsu YT, Ou SM, Shih YN, Tarng DC, Li SY, Chen YT, Chen RC. Risk of tuberculosis among healthcare workers in an intermediate-burden country: a nationwide population study. *J Infect*. 2014 Dec;69(6):525-32. doi: 10.1016/j.jinf.2014.06.019
16. Uden L, Barber E, Ford N, Cooke GS. Risk of Tuberculosis Infection and Disease for Health Care Workers: An Updated Meta-Analysis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4(3):ofx137. doi: 10.1093/ofid/ofx137
17. Janagond AB, Ganesan V, Vijay Kumar GS, Ramesh A, Anand P, Mariappan M. Screening of healthcare workers for latent tuberculosis infection in a Tertiary Care Hospital. *Int J Mycobacteriol*. 2017 Jul-Sep;6(3):253-257. doi: 10.4103/ijmy.ijmy\_82\_17
18. Shrestha P, Shakya M, Caws M, Shrestha S, Karki B, Shrestha S, Karki DB, Maharjan B, Shrestha B, Arjyal A, Karkey A, Prajapati KG, Basnyat B. Tuberculosis in Staff and Students of Patan Hospital. *J Nepal Health Res Counc*. 2018 Jan 1;15(3):268-74.
19. Von Delft A, Dramowski A, Khosa C, Kotze K, Lederer P, Mosidi T, Peters JA, Smith J, van der Westhuizen HM, von Delft D, Willems B, Bates M, Craig G, Maeurer M, Marais BJ, Mwaba P, Nunes EA, Nyirenda T, Oliver M, Zumla A. Why healthcare workers are sick of TB. *Int J Infect Dis*. 2015;32:147-51.



УДК 616.24-007.272-036.1-008.8:613.62

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3\(part1\).142342](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3(part1).142342)

**В.В. Івчук,  
Т.Ю. Коптєва,  
Т.А. Ковальчук**

## **ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІТИННОГО СКЛАДУ МОКРОТИННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ**

*ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини МОЗ України»  
лабораторія біохімії*

*(зав. – к. біол. н., доц. В.В. Івчук)*

*вул. Виноградова, 40, Кривий Ріг, Дніпропетровська обл., 50096, Україна*

*SI «Ukrainian Scientific Research Institute of Industrial Medicine of Health Ministry of Ukraine»*

*Laboratory of Biochemistry*

*Vynogradova str., 40, Kryviy Rih, Dnipropetrovsk region, 50096, Ukraine*

*e-mail: ivchukv@yahoo.com*

**Ключові слова:** хвороби бронхолегеневого апарату, запалення, цитограма, мокротиння

**Ключевые слова:** болезни бронхолегочного аппарата, воспаление, цитограмма, мокрота

**Key words:** diseases of bronchopulmonary apparatus, inflammation, cytogram, sputum

**Реферат. Характеристика клеточного состава мокроты больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии. Ивчук В.В., Коптева Т.Ю., Ковальчук Т.А.** *Ингаляция высоких концентраций различного вида пыли, в частности неорганического происхождения, приводит к нарушению нормального механизма очистки легких. Следствием этого является развитие воспаления дыхательных путей с формированием ХОБЛ. Воспалительная реакция дыхательных путей при обострении ХОБЛ сопровождается увеличением общего числа нейтрофилов и лимфоцитов. Данный гетерогенный клеточный инфильтрат является источником специфических биологически активных веществ, которые играют значительную роль в структурно-функциональных изменениях слизистой оболочки бронхолегочной системы. Образование мокроты является одним из основных клинических симптомов заболевания органов дыхания. По параметрам клеточного состава мокроты можно определить патогенетический вариант и выраженность воспалительной реакции слизистой дыхательных путей. Целью работы было изучение клеточного состава в спонтанной мокроте больных ХОБЛ работников горнодобывающей промышленности. Для достижения поставленной цели использовали цитологические и статистические методы исследования. Изучение особенностей клеточного состава мокроты, в зависимости от степени тяжести ХОБЛ профессиональной этиологии, является актуальным и информативным и позволяет оценить активность и роль местного воспаления в развитии и течении данного заболевания. При усилении выраженности бронхиальной обструкции в мокроте увеличивается общее количество клеточных элементов, нейтрофилов и лимфоцитов. Особенностью локального воспаления, развивающегося на начальных стадиях ХОБЛ профессиональной этиологии, является преобладание макрофагов в мокроте. При ухудшении тяжести течения заболевания, когда воспаление приобретает персистирующий характер, в мокроте растет число нейтрофилов и лимфоцитов.*

**Abstract. Characteristics of sputum cellular composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease of professional etiology. Ivchuk V.V., Kopteva T. Yu., Kovalchuk T.A.** *Inhalation of high concentrations of various types of dust, in particular of inorganic origin, leads to disruption of the normal mechanism of lung cleaning. A consequence of this is the development of inflammation of the airways with the formation of COPD. The inflammatory response of the airways with exacerbation of COPD is accompanied by the increase in the total number of neutrophils and lymphocytes. This heterogeneous cellular infiltrate is the source of specific biologically active substances that play a significant role in the structural and functional changes in the mucous membrane of the bronchopulmonary system. Sputum formation is one of the main clinical symptoms of respiratory diseases. By the parameters of the cellular composition of sputum, it is possible to determine the pathogenetic variant and the severity of the inflammatory response of the respiratory mucosa. The aim of the work was to study the cellular composition in the spontaneous sputum of COPD patients of mining industry. Cytological and statistical methods of investigation were used to achieve this goal. The study of the characteristics of the cell composition of sputum, depending on the degree of severity of COPD of professional etiology, is relevant and informative and allows to evaluate the activity and role of local inflammation in the development and course of the disease. With an increase in the severity of bronchial obstruction in sputum, the total number of cellular elements, neutrophils and lymphocytes increases. The feature of local inflammation developing in the initial stages of COPD of professional etiology is the predominance of macrophages in sputum. With worsening of the severity of the disease course, when the inflammation acquires a persistent character, the number of neutrophils and lymphocytes increases in sputum.*

Серед професійних захворювань органів дихання значну питому вагу займає хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). При цьому захворюванні має місце зміна захисних властивостей слизової оболонки дихального тракту, зниження адаптивних можливостей організму та рецидиви легеневого запального процесу [1-3].

Інгаляція високих концентрацій різного виду пилу, зокрема неорганічного походження, призводить до порушення нормального механізму очищення легень. Наслідком цього є розвиток запалення дихальних шляхів з формуванням ХОЗЛ. Промисловий пил, як і будь-який інший чужорідний агент, викликає активацію клітин запалення – нейтрофілів та альвеолярних макрофагів і вироблення ними еластази, вільних радикалів, а також катепсинів В, С, G – ферментів з потужною деструктивною дією [3].

Відомо, що запальний процес при ХОЗЛ впливає на дрібні бронхи, бронхіоли та ацинуси. У результаті запалення слизової та підслизового шару відбувається гіпертрофія гладких м'язів цих структур, потовщення стінок бронхіол та залучення в процес запалення їх мікрооточення. Це, у свою чергу, сприяє розвитку порочного кола запалення, руйнуванню міжальвеолярних мембран, персистенції запалення, залученню до місця первинного пошкодження фагоцитарно-активних клітин – нейтрофілів, макрофагів, імунокомпетентних клітин, котрі є основними джерелами медіаторів запалення. Характерне для ХОЗЛ хронічне запалення розвивається у всіх відділах повітряних шляхів, паренхімі й судинах легень. Тим самим проявляється гіперсекреція слизу, дисфункція війчастого епітелію, обмеження швидкості повітряного потоку, порушення газообміну, легенева гіпертензія та легеневе серце [4].

Утворення мокротиння є одним з основних клінічних симптомів захворювання органів дихання. У комплексі діагностичних заходів аналіз мокротиння допомагає встановити характер патологічного процесу в органах дихання, а в ряді випадків – визначити його етіологію [8]. Вивчення цитологічного складу нижніх дихальних шляхів є найбільш специфічним та інформативним методом серед широкого спектра лабораторних досліджень для діагностики захворювань бронхолегеневої системи. Мокротиння є субстратом, вивчення якого дає основну інформацію про клітини та цитокіни, що вони виділяють, імунопатогенез та запалення при захворюваннях респіраторного тракту [7]. За параметрами клітинного складу мокротиння можна визначити патогенетичний варіант та вираженість запальної реакції слизової дихальних шляхів [6].

Метою роботи було вивчення клітинного складу в спонтанному мокротинні хворих на ХОЗЛ працівників гірничодобувної промисловості.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Проаналізовано 115 результатів цитологічних досліджень мокротиння хворих на ХОЗЛ працівників гірничодобувної промисловості. Середній вік хворих становив  $57,1 \pm 1,3$  року. Діагноз ХОЗЛ був встановлений на підставі міжнародних критеріїв GOLD [10] та Наказу МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень». Клінічні групи склали пацієнти терапевтичного відділення ДУ «Український НДІ промислової медицини МОЗ України» (м. Кривий

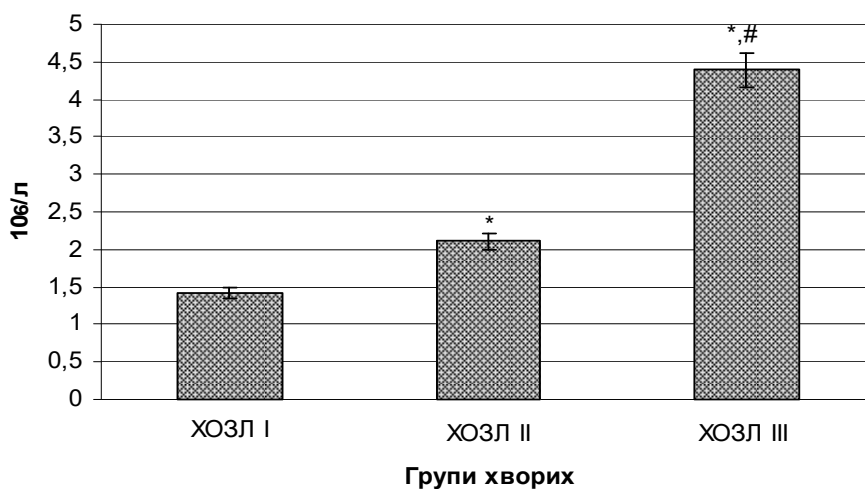
Піг) з різними стадіями ХОЗЛ, а саме: ХОЗЛ I – 42 пацієнти, ХОЗЛ II – 38 пацієнтів, ХОЗЛ III – 35 пацієнтів.

Збір мокротиння проводили зранку натщесерце, після ретельної санації ротової порожнини до застосування антибактеріальних препаратів. Матеріал досліджували протягом двох годин після отримання. Візуально визначали кількість, характер, колір та консистенцію мокротиння. Для мікроскопічного дослідження з мокротиння готували мазки. Шпателем вибирали грудочки, які відрізнялися від загального фону, та переносили їх на предметне скло. Далі, іншим склом, рівномірно розтирали біологічний матеріал й отримували два ідентичних мікропрепарати. Диференційований підрахунок клітин проводили з 200 клітин у мазках, пофарбованих за Романовським-Гімзе. Дослідження мікропрепаратів мокротиння проводили при збільшенні 10х-окуляра та 100х-об'єктива мікроскопа під імерсією. Препарат мокротиння вважався репрезентативним при виявленні більше 25 клітин нейтрофільних гранулоцитів та менше 10 епітеліальних клітин у полі зору.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США). Перемінні представлені у вигляді  $M \pm m$ , де M – середнє арифметичне, m – середнє квадратичне відхилення. Критичною величиною рівня значущості вважали  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз даних цитограми показав, що у хворих на ХОЗЛ професійної етіології відмічалось статистично значуще підвищення загальної кількості клітин у спонтанному мокротинні (рис. 1).



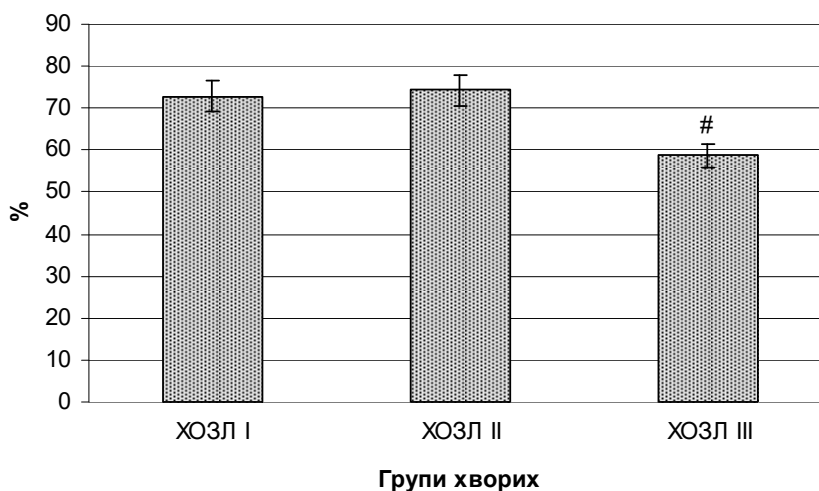
\* – різниця вірогідна порівняно з ХОЗЛ I ( $p < 0,05$ );  
 # – різниця вірогідна порівняно з ХОЗЛ II ( $p < 0,05$ )

**Рис. 1. Загальна кількість клітин спонтанного мокротиння хворих на ХОЗЛ професійної етіології, ( $x 10^6/l$ )**

Найменший показник цитозу спостерігався при ХОЗЛ I. У той час, як при ХОЗЛ II він зріс у 1,5 рази порівняно з ХОЗЛ I. Разом з посиленням тяжкості перебігу захворювання збільшувалась і загальна кількість клітин у мокротинні. Так, при ХОЗЛ III показник цитозу був у 3,0 рази вищим, ніж при ХОЗЛ I і майже в 2,0 рази, ніж при ХОЗЛ II.

Альвеолярні макрофаги відіграють важливу роль у системі легеневого захисту та входять до

складу сурфактантної системи. Вважається, що альвеолярні макрофаги є вирішальною ланкою в ланцюзі процесу запалення та регулятором складних міжклітинних взаємодій. Результати нашого дослідження показали, що в мокротинні при ХОЗЛ I та ХОЗЛ II професійної етіології відмічається виражена макрофагальна реакція (рис. 2).

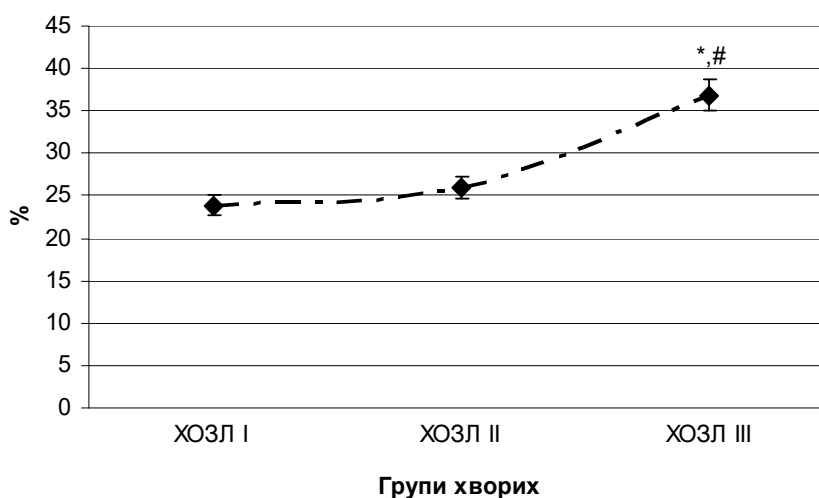


# – різниця вірогідна порівняно з ХОЗЛ II ( $p < 0,05$ )

Рис. 2. Вміст макрофагів у спонтанному мокротинні хворих на ХОЗЛ професійної етіології, (%)

Кількість макрофагів при ХОЗЛ I та II стадіях перебігу захворювання була вищою в 1,3 рази, ніж при ХОЗЛ III. Це дозволяє припустити, що ці клітини відіграють провідну роль у розвитку запального процесу на початкових стадіях ХОЗЛ професійної етіології.

Протилежна динаміка спостерігається за рівнем нейтрофілів мокротиння. Запальний процес, що персистує в бронхіальному дереві хворих на ХОЗЛ професійної етіології, супроводжується переважанням у мокротинні загальної кількості нейтрофільних гранулоцитів (рис. 3).



\* – різниця вірогідна порівняно з ХОЗЛ I ( $p < 0,05$ );

# – різниця вірогідна порівняно з ХОЗЛ II ( $p < 0,05$ )

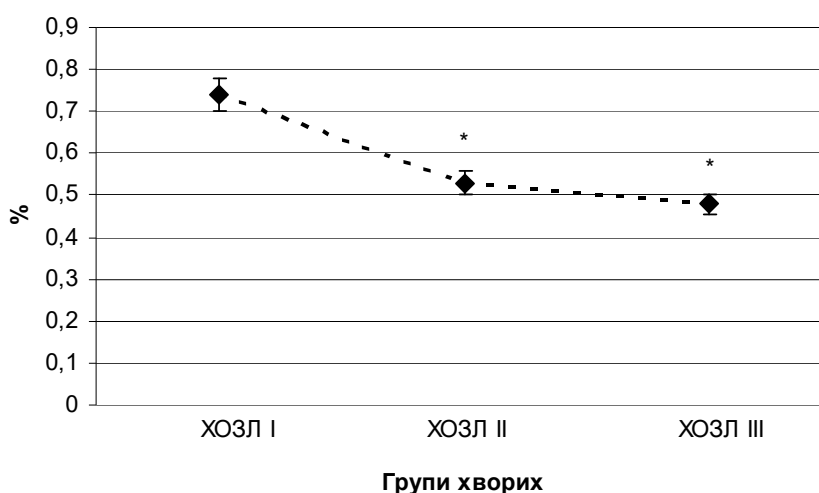
Рис. 3. Динаміка кількості нейтрофілів у спонтанному мокротинні хворих на ХОЗЛ професійної етіології, (%)

З посиленням тяжкості перебігу ХОЗЛ професійної етіології кількість нейтрофілів пропорційно зростала. Так, вміст нейтрофілів при ХОЗЛ III був у 1,5 рази вищим, ніж при ХОЗЛ I і в 1,4 рази, ніж при ХОЗЛ II. Потрібно відмітити, що нейтрофіли й макрофаги виділяють запальні медіатори та взаємодіють зі структурними клітинами дихальних шляхів, паренхіми і судин легень, що сприяє обструктивному ефекту. Відомо, що ці клітини є основними продуцентами еластази, активність котрої значно підвищується в мокротинні хворих на ХОЗЛ [14]. Кількісну перевагу нейтрофілів у мокротинні при ХОЗЛ III можна пов'язати з персистенцією процесів запалення, ремоделюванням і формуванням незворотної бронхообструкції. Пошкоджуюча дія еластази на епітелій бронхів може бути пов'язана з проапоптотичним ефектом ферменту. Цей ензим індукує апоптоз епітеліальних клітин респіраторного тракту через зв'язування з рецепторами PAR<sub>1</sub>, що активуються протеїназою та збіль-

шенням проникності мітохондріальної мембрани [12]. Одночасне зниження активності протеїназного інгібітора може бути пов'язане зі зменшенням загального числа альвеолярних макрофагів, які визначаються в мокротинні хворих на ХОЗЛ професійної етіології.

Сучасні літературні дані вказують на провідну роль еозинофільних лейкоцитів у розвитку багатьох запальних процесів [5, 13]. Сьогодні відомо, що еозинофіли виконують не лише захисну роль у нейтралізації продуктів алергічних реакцій негайного типу, а й роль ефекторних клітин гіперергічного запалення, здатних проявляти цитотоксичний ефект на клітини власного організму [9].

Проведене нами вивчення цитологічного складу мокротиння хворих на ХОЗЛ професійної етіології показало підвищення рівня еозинофілів на початкових стадіях перебігу захворювання (рис. 4).

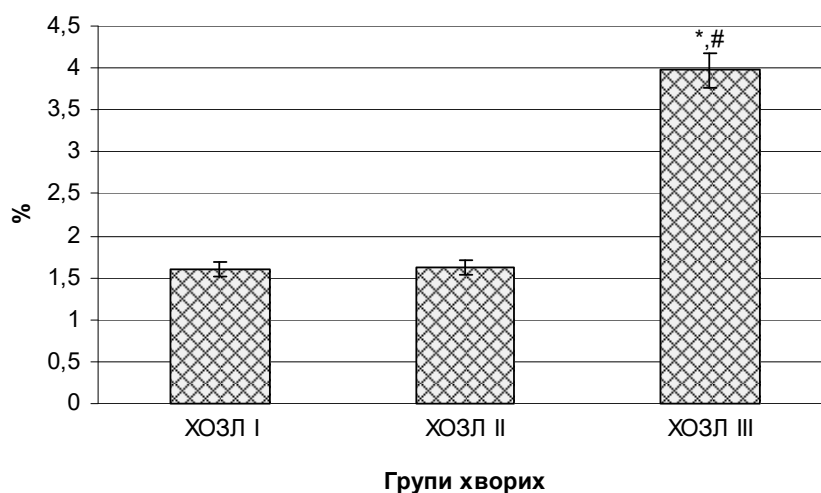


\* – різниця вірогідна порівняно з ХОЗЛ I (p<0,05)

**Рис. 4. Вміст еозинофілів у спонтанному мокротинні хворих на ХОЗЛ професійної етіології, (%)**

Так, найвища кількість еозинофілів відмічена при ХОЗЛ I, тоді як при ХОЗЛ II вона дещо знизилась, однак все ж перевищувала нормальні значення. При ХОЗЛ III рівень еозинофілів вже наближався до нормальних значень і був у 1,5 рази нижчим від значень ХОЗЛ I. Зазвичай підвищення кількості еозинофілів у мокротинні за ХОЗЛ спостерігається при загостренні перебігу захворювання. Тому отримані нами результати можуть підтвердити роль еозинофілів як таких, що можуть бути фактором ризику розвитку обструкції бронхів на етапі загострення ХОЗЛ професійної етіології.

На сьогоднішній час активно обговорюється значення лімфоцитів у патогенезі ХОЗЛ. Літературні джерела говорять про те, що лімфоцити є продуцентами  $\gamma$ -інтерферону та можуть відповідати за виділення фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , котрий викликає цитоліз та апоптоз клітин альвеолярного епітелію, що сприяє персистенції запалення [11]. Нами було з'ясовано, що при ХОЗЛ професійної етіології різного ступеня тяжкості у всіх групах обстежених у мокротинні підвищується рівень лімфоцитів (рис. 5).



\* – різниця вірогідна порівняно з ХОЗЛ I ( $p < 0,05$ );  
 # – різниця вірогідна порівняно з ХОЗЛ II ( $p < 0,05$ )

**Рис. 5.** Динаміка кількості лімфоцитів у спонтанному мокротинні хворих на ХОЗЛ професійної етіології, (%)

При ХОЗЛ I та ХОЗЛ II кількість лімфоцитів була майже на однаковому, вищому від норми, рівні. Тоді як при ХОЗЛ III вміст лімфоцитів перевищував майже в 2,5 рази такий при ХОЗЛ I та ХОЗЛ II. В окремих роботах вказано, що в мокротинні хворих на ХОЗЛ збільшується число  $CD8^+$  Т-лімфоцитів та деструктивно змінених бронхіальних епітеліоцитів. Такі лімфоцити можуть бути як джерелом цитокінів, що провокують бронхіальну обструкцію, так і можуть самостійно чинити цитотоксичний вплив на клітини дихальних шляхів [11].

#### ВИСНОВКИ

1. Вивчення особливостей клітинного складу мокротиння залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ

професійної етіології є актуальним та інформативним і дозволяє оцінити активність та роль місцевого запалення в розвитку та перебігу цього захворювання.

2. При посиленні вираженості бронхіальної обструкції в мокротинні збільшується загальна кількість клітинних елементів, нейтрофілів та лімфоцитів.

3. Особливістю локального запалення, що розвивається на початкових стадіях ХОЗЛ професійної етіології, є переважання макрофагів у мокротинні. При погіршенні тяжкості перебігу захворювання, коли запалення набуває персистуючого характеру, у мокротинні зростає число нейтрофілів та лімфоцитів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Басанець А.В. ХОЗЛ професійної етіології: сучасні підходи до контролю захворювання / А.В. Басанець // Укр. пульмонолог. журнал. – 2016. – № 4. – С. 59-63.  
 2. Левіна О.В. Практична цінність визначення показників еритроцитарного ряду у хворих на ХОЗЛ професійної етіології / О.В. Левіна, В.В. Івчук, Р.В. Рубцов // Світ медицини та біології. – 2017. – № 4. – С. 50-53. doi: 10.26724/2079-8334-2017-4-62-50-53.  
 3. Рубцов Р.В. Хроническое обструктивное заболевание легких у рабочих горнорудной промышленности (этиология, распространенность): взгляд на проблему / Р.В. Рубцов, Т.А. Ковальчук // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. – № 2. – С. 25-29.  
 4. Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes //

Clinics Chest Medicine. – 2014. – Vol. 35, N 1. – P. 71-86. doi: 10.1016/j.ccm.2013.10.004  
 5. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study / C.E. Brightling, E.R. Bleeker, R.A. Panettieri [et al.] // Lancet Respiratory Medicine. – 2014. – Vol. 2, N 11. – P. 891-901. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70187-0  
 6. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / J.G. Shaw, A. Vaughan, A.G. Dent [et al.] // J. Thoracic Disease. – 2014. – Vol. 6, N 11. – P. 1532. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.33  
 7. Clinical characteristics and airway inflammation profile of COPD persistent sputum producers / S. Khurana, A.Ravi, J.Sutula [et al.] // Respir. Medicine. – 2014. – Vol. 108, N 12. – P. 1761-1770. doi: 10.1016/j.rmed.2014.09.020

8. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD–asthma overlap / H. Iwamoto, J. Gao, J. Koskela [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2014.- Vol. 43, N 2. – P. 421-429. doi: 10.1183/09031936.00024313

9. External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma / A.H. Wagener, S.B. de Nijs, R. Lutter [et al.] // *Thorax*. – 2014. – P. 1-6. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205634.

10. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). – 2017. – 123 p.

11. Freeman C.M. Design of a multi-center immunophenotyping analysis of peripheral blood, sputum and bronchoalveolar lavage fluid in the Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study (SPIROMICS) / C.M. Freeman, S. Crudginton, V.R. Stol-

berg [et al.] // *J. Translational Medicine*. – 2015. – Vol. 13, N 1. – P. 19. doi: 10.1186/s12967-014-0374-z

12. Measurement of C-reactive protein, procalcitonin and neutrophil elastase in saliva of COPD patients and healthy controls: correlation to self-reported wellbeing parameters / N. Patel, J. Belcher, G. Thorpe [et al.] // *Respir. Research*. – 2015. – Vol. 16, N 1. – P. 62. doi: 10.1186/s12931-015-0219-1

13. Singh D. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics / D. Singh, U. Kolsum, C.E. Brightling [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2014.- Vol. 44, N 6. – P. 1697-1700. doi: 10.1183/09031936.00162414

14. Zuo L. Molecular regulation of toll-like receptors in asthma and COPD / L. Zuo, K. Lucas, C.A. Fortuna [et al.] // *Frontiers Physiology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 312. doi: 10.3389/fphys.2015.00312

## REFERENCES

1. Basanec AV. [COPD of professional etiology: modern approaches to disease control]. *Ukr. pul'monol. zhurnal*. 2016;4;59-63. Ukrainian.

2. Levina OV, Ivchuk VV, Rubcov RV. [Practical value of determination of erythrocytic parameters in patients with COPD of professional etiology]. *Svit medychny ta biologii*. 2017;4;50-53. doi: 10.26724/2079-8334-2017-4-62-50-53. Ukrainian.

3. Rubcov RV, Koval'chuk TA. [Chronic obstructive pulmonary disease in mining workers (etiology, prevalence): a look at the problem]. *Visnyk problem biologii i medychny*. 2017;2;25-29. Russian.

4. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in chest medicine*. 2014;35(1);71-86. doi: 10.1016/j.ccm.2013.10.004

5. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(11);891-901. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70187-0

6. Shaw JG, Vaughan A, Dent AG. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Journal of thoracic disease*. 2014;6(11);1532. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.33

7. Khurana S, Ravi A, Sutula J. Clinical characteristics and airway inflammation profile of COPD persistent sputum producers. *Respiratory medicine*. 2014;108(12);1761-1770. doi: 10.1016/j.rmed.2014.09.020

8. Iwamoto H, Gao J, Koskela J. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD–asthma overlap. *European Respiratory Journal*. 2014;(2);421-429. doi: 10.1183/09031936.00024313

9. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R. External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2014;1-6. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205634

10. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017;123.

11. Freeman CM, Crudginton S, Stolberg VR. Design of a multi-center immunophenotyping analysis of peripheral blood, sputum and bronchoalveolar lavage fluid in the Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study (SPIROMICS). *Journal of translational medicine*. 2015;13(1);19. doi: 10.1186/s12967-014-0374-z

12. Patel N, Belcher J, Thorpe G. Measurement of C-reactive protein, procalcitonin and neutrophil elastase in saliva of COPD patients and healthy controls: correlation to self-reported wellbeing parameters. *Respiratory research*. 2015;16(1);62. doi: 10.1186/s12931-015-0219-1

13. Singh D, Kolsum U, Brightling CE. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *European Respiratory Journal*. 2014;44(6);1697-1700. doi: 10.1183/09031936.00162414

14. Zuo L, Lucas K, Fortuna CA. Molecular regulation of toll-like receptors in asthma and COPD. *Frontiers in physiology*. 2015;6;312. doi: 10.3389/fphys.2015.00312

