



KLINISCHE BEDEUTUNG DER STICKSTOFFMONOXIDKONZENTRATION IN DER ABLUFT BEI PATIENTEN MIT CHRONISCH OBSTRUKTIVER LUNGENERKRANKUNG

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ ОКСИДА АЗОТА В ПОВІТРІ, ЩО ВИДИХАЄТЬСЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Yefimova N.O./Єфімова Н.О.

<http://orcid.org/0000-0002-1089-2976>

Dnipro State Medical University

Дніпровський державний медичний університет,

Дніпро, В. Вернадського, 9, 49044

Yefimova M.O./Єфімова М.О.

Dnipro State Medical University

Дніпровський державний медичний університет,

Дніпро, В. Вернадського, 9, 49044

Anmerkung. Die Entwicklung extrapulmonaler Effekte der COPD hat eine wichtige klinische und prognostische Bedeutung. Herz-Kreislauf-Erkrankungen gelten als eine der möglichen systemischen Manifestationen von COPD, wobei die früheste davon eine endotheliale Dysfunktion ist. Im letzten Jahrzehnt wurde die Rolle von Stickstoffmonoxid (NO) in der Pathophysiologie von Atemwegserkrankungen intensiv untersucht, unter anderem als Marker für endotheliale Dysfunktion. Bei COPD gibt es zahlreiche Faktoren, die die Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion begünstigen, wie etwa Hypoxie, erhöhte Konzentrationen verschiedener biologisch aktiver Substanzen, Rauchen usw. In der aktuellen Literatur gibt es nur begrenzte Daten zur Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion und einer Beeinträchtigung der Atmung bei COPD-Patienten, die keinem Tabakrauch ausgesetzt sind und eine unkomplizierte kardiovaskuläre Vorgeschichte aufweisen. Ziel der Studie war es, die NO-Konzentration in der Ausatemluft bei nichtrauchenden COPD-Patienten ohne begleitende Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung während einer stabilen und einer Exazerbation der COPD zu untersuchen. Untersucht wurden 25 Männer mit COPD (GOLD 1-4) in Remission und Exazerbation sowie 11 praktisch gesunde Männer. Keiner von ihnen hat jemals geraucht. Es wurden Indikatoren der Lungenventilatorfunktion und die NO-Konzentration in der Ausatemluft bestimmt. Es zeigte sich, dass sowohl in der Remissionsphase als auch während einer Exazerbation der COPD die NO-Konzentration in der Ausatemluft die Durchschnittswerte des Indikators in der Kontrollgruppe übersteigt ($p < 0,05$). Während einer Exazerbation der COPD bei Patienten mit leichtem Krankheitsverlauf (GOLD 1-2) steigt der NO-Spiegel in der Ausatemluft im Vergleich zur Remission an ($p < 0,05$), bei Patienten mit schweren Manifestationen der COPD (GOLD 3-4) war der Anstieg des Indikators jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$). Bei schweren COPD-Exazerbationen (GOLD 3-4) wurde eine Korrelation zwischen der NO-Konzentration in der Ausatemluft und der Krankheitsdauer festgestellt ($r = 0,67$, $p = 0,02$). Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem NO-Gehalt in der Ausatemluft und dem Alter der Patienten, der Häufigkeit von Exazerbationen pro Jahr sowie Indikatoren der Lungenventilationsfunktion festgestellt, unabhängig von der Schwere der Erkrankung.

Schlüsselwörter: COPD, endotheliale Dysfunktion, ausgeatmetes Stickstoffmonoxid.



Problemstellung.

Gemäß den in der Globalen Strategie zur Diagnose, Behandlung und Prävention der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) vorgestellten Daten ist die Krankheit neben Lungenschäden durch extrapulmonale Effekte gekennzeichnet, weshalb COPD als systemische Pathologie definiert werden kann [5].

In den letzten Jahren wurden vermehrt extrapulmonale Manifestationen der Erkrankung diskutiert [2,5]. Es wurde gezeigt, dass die Entwicklung extrapulmonaler Effekte der COPD eine wichtige klinische und prognostische Bedeutung hat [3]. Herz-Kreislauf-Erkrankungen gelten als eine der möglichen systemischen Manifestationen der COPD, wobei die endotheliale Dysfunktion (ED) die bedeutendste davon ist [4,5].

Das Endothel ist eine hochspezialisierte, metabolisch aktive Zellmonoschicht, die alle Blutgefäße im Körper auskleidet. Das Endothel produziert vasorelaxierende (endothelialer Relaxing-Faktor – Stickstoffmonoxid (NO), Prostacyclin, endothelialer hyperpolarisierender Faktor) und vasokonstriktorische (Endothelin-1, Thromboxan A2) Substanzen [1].

Im letzten Jahrzehnt wurde die Rolle von NO bei der Pathogenese verschiedener Erkrankungen der Lunge und des Herz-Kreislauf-Systems intensiv untersucht. Im Ruhezustand sondert das Endothel ständig NO ab und hält so den normalen Arterientonus aufrecht. NO wird unter dem Einfluss von NO-Synthasen (NOS) aus L-Arginin synthetisiert. Es gibt drei bekannte Formen von NOS: endotheliale, Makrophagen- und neuronale Formen, die zur lokalen Synthese von NO führen und dessen Wirkung auf das Atmungssystem bestimmen. Von Endothelzellen sezerniertes NO hat eine gefäßerweiternde Wirkung auf der Ebene der kleinen Arterien und Arteriolen und reguliert den Gefäßwiderstand [4, 6]. Es wurde festgestellt, dass Hypoxie die NO-Synthese reduziert. Unter normalen Bedingungen findet sich in der Lunge eine NO-Synthase-Aktivität im Endothel großer und mittelgroßer Gefäße. Hypoxie stimuliert die Synthese von Makrophagen-NOS in glatten Muskelzellen kleiner Gefäße, in denen Makrophagen-NOS normalerweise nicht nachgewiesen werden. Bei Hypoxie sinkt der Gehalt an endothelialelem NOS in



den Lungengefäßen, es kommt zu einem Mangel an endothelalem NO, der zur Vasokonstriktion und Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie führt und gleichzeitig zu einer Überproduktion von NO in der glatten Muskulatur, was zu Gefäßschäden führt [3, 7].

Unter physiologischen Bedingungen besteht ein Gleichgewicht zwischen endothelabhängigen Vasodilatoren und Vasokonstriktoren, dessen Störung zu lokalen Krämpfen und erhöhtem Gefäßtonus führt. Im Endothel befindliche Rezeptoren, die mechanische Signale umwandeln, induzieren die NO-Synthase, was zur Ansammlung von NO und zur Vasodilatation führt [6, 9]. Makrophagen-NO ist an der Abwehr von Infektionen beteiligt, indem es die intrazelluläre Zerstörung von Mikroorganismen verstärkt. Die Fähigkeit der Alveolarmakrophagen, NO zu produzieren, spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der lokalen Immunhomöostase der Atemwege [4].

Die Ansammlung von NO bewirkt eine Entspannung der glatten Gefäßmuskelzellen, indem sie die Ca^{2+} -Konzentration im Zytoplasma verringert, und neutralisiert außerdem die bronchokonstriktorische Wirkung von Acetylcholin. Daten, die es uns ermöglichen, NO als einen Mediator zu betrachten, der eine Bronchokonstriktion verhindert, wurden in Experimenten an Modellen isolierter Trachea und Bronchien gewonnen [7].

Nach modernen Vorstellungen beträgt die normale NO-Konzentration in den Bronchien durchschnittlich 7 (3 bis 11) ppb (part per billion – Moleküle pro 1 Milliarde Wassermoleküle) [2, 5]. Es gibt Daten, die auf höhere NO-Werte in den Bronchien hinweisen – von 5 bis 25 ppb [9]. In unserer Arbeit konzentrierten wir uns auf die durchschnittliche NO-Konzentration in der Ausatemluft gesunder Personen in der Kontrollgruppe, die 12,1 ppb betrug.

Außerdem hängt ein Anstieg des NO-Spiegels in der Ausatemluft vom Vorhandensein entzündlicher Veränderungen in den Bronchien ab, die die Aktivität der NOS beeinflussen [6, 9]. Bradykinin, Acetylcholin, Histamin, Thrombin und physikalische Faktoren (Blutfluss, Pulsdruck) sowie das antidiuretische Hormon stimulieren die NO-Sekretion [4].



Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass bei Erkrankungen, die mit einer Entzündung der Atemwege einhergehen, der NO-Gehalt in der Ausatemluft ansteigt. Derzeit wird NO als wichtiger Marker der Entzündungsaktivität bei Asthma bronchiale anerkannt [6]. Somit spielt NO eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Lungenfunktion und in der Pathophysiologie von Atemwegserkrankungen [9].

Basierend auf dem oben Gesagten gibt es bei COPD genügend Faktoren, die die Entwicklung einer erektilen Dysfunktion bestimmen, wie z. B. Hypoxie, ein Anstieg des Gehalts verschiedener biologisch aktiver Substanzen usw. [3]. Andererseits ist die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen, die mit Endothelschäden einhergehen, bei Patienten mit COPD höher als in der Allgemeinbevölkerung [2, 9]. Daher bleibt die Frage nach Ursache-Wirkungs-Beziehungen bei der Entwicklung einer erektilen Dysfunktion bei Patienten mit COPD ungeklärt. Auch das Rauchen von Tabak ist ein erwiesener Faktor, der die Entwicklung einer erektilen Dysfunktion fördert und die Tendenz zu einem Anstieg des NO-Spiegels während einer COPD-Exazerbation verschleiern. Die Auswirkungen von Tabakrauch und Entzündungen der Bronchialwände gelten als mögliche Mechanismen der erektilen Dysfunktion, auch in den frühen Stadien der Erkrankung [6, 8].

Gleichzeitig liegen in der modernen Literatur nur begrenzte Daten zur Untersuchung der Entwicklung von erektiler Dysfunktion und Atemwegserkrankungen bei COPD-Patienten vor, die nicht durch das Rauchen beeinträchtigt sind und eine unkomplizierte kardiovaskuläre Vorgeschichte aufweisen.

Zweck der Studie. Ziel war die Untersuchung der NO-Konzentration in der Ausatemluft bei Nichtraucher-Patienten mit COPD ohne begleitende kardiovaskuläre Pathologie in Remission und Exazerbation, abhängig von der Schwere der Erkrankung.

Materialien und Forschungsmethoden. An der Studie nahmen 25 Männer (durchschnittliches Alter $61,13 \pm 2,10$ Jahre, durchschnittliche Krankheitsdauer $11,97 \pm 0,63$ Jahre) teil, die an COPD unterschiedlichen Schweregrades (GOLD 1-4) litten. Alle hatten entweder nie geraucht oder länger als fünf Jahre auf das Rauchen



verzichtet. Die Diagnose COPD wurde gemäß den in der Verordnung des ukrainischen Gesundheitsministeriums Nr. 1610 vom 20. September 2024 [1] festgelegten Kriterien gestellt. Alle Patienten erhielten je nach Schwere der Erkrankung eine Standardtherapie.

Die Patienten wurden je nach Schweregrad der COPD in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 bestand aus 13 Patienten mit leichter COPD (GOLD 1-2), Gruppe 2 aus 12 Patienten mit schweren Krankheitsausprägungen (GOLD 3-4). Alle Patienten wurden sowohl während der Exazerbation als auch während der Remission untersucht. Die Kontrollgruppe 3 bestand aus 11 praktisch gesunden Freiwilligen, die nie geraucht hatten und über normale Indikatoren für die Lungenventilationsfunktion verfügten.

Zur Überprüfung der COPD-Diagnose wurden die Indikatoren der Ventilationsfunktion der Lunge mithilfe eines MasterLab-Spirographen (Jaeger, Deutschland) bestimmt: Analysiert wurden die Werte des forcierten expiratorischen Volumens in der ersten Sekunde (FEV₁), der forcierten Vitalkapazität (FVC) und des FEV₁/FVC₁-Verhältnisses; Ein Test zur Reversibilität der Bronchialobstruktion wurde mit einem kurzwirksamen β ₂-Agonisten (Salbutamol) durchgeführt. Die NO-Konzentration in der Ausatemluft wurde mit dem Gerät Niox Mino (Aerocrine, Schweden) während stabiler COPD und während Exazerbationen bestimmt.

Die Studien wurden von 8 bis 10 Uhr morgens auf nüchternen Magen vor der Einnahme von Medikamenten durchgeführt.

Die Anzahl der Exazerbationen pro Jahr wurde prospektiv untersucht. Der Beobachtungszeitraum betrug 12 Monate. Zur statistischen Aufbereitung der erhaltenen Ergebnisse wurde das Programm „Statistik 6“ verwendet, um den arithmetischen Mittelwert, das Kriterium für die Zuverlässigkeit von Unterschieden und das Signifikanzniveau von Unterschieden zu bestimmen. Darüber hinaus wurde eine Korrelationsanalyse zwischen dem NO-Gehalt in der Ausatemluft und den Indikatoren der Lungenventilationsfunktion, dem Alter der Patienten, der Dauer der COPD und der Häufigkeit von Exazerbationen der Erkrankung pro Jahr durchgeführt.



Ergebnisse und deren Diskussion. Beide Patientengruppen und die Patienten in der Kontrollgruppe waren altersmäßig vergleichbar, die Schwere der Atemwegobstruktion und die Krankheitsdauer waren jedoch unterschiedlich. Bei den Patienten der Gruppe 2 war die Krankheitsdauer signifikant länger und es kam zu einer größeren Anzahl von Exazerbationen pro Jahr (Tabelle 1).

Tabelle 1 - Merkmale der untersuchten Patienten

Indikatoren	Gruppen		
	1 (n = 13)	2 (n = 12)	3 (n = 11)
GOLD	1-2	3-4	-
Alter (M ± m, Jahre)	58,05 ± 1,72	64,20 ± 2,38	57,88 ± 2,87
Krankheitsdauer (M ± m, Jahre)	8,15 ± 0,29	15,934 ± 0,71	-
Anzahl der Exazerbationen pro Jahr (M ± m)	1,05 ± 0,17	2,15 ± 0,25	-

Notiz. $p > 0,05$ für den Indikator „Alter“ in allen Patientengruppen, $p < 0,05$ für die Indikatoren Krankheitsdauer und Anzahl der Exazerbationen pro Jahr in den Patientengruppen 1 und 2.

Die Durchschnittswerte der Indikatoren der Lungenventilationsfunktion in den Gruppen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 - Indikatoren der Ventilationsfunktion der Lunge in Gruppen

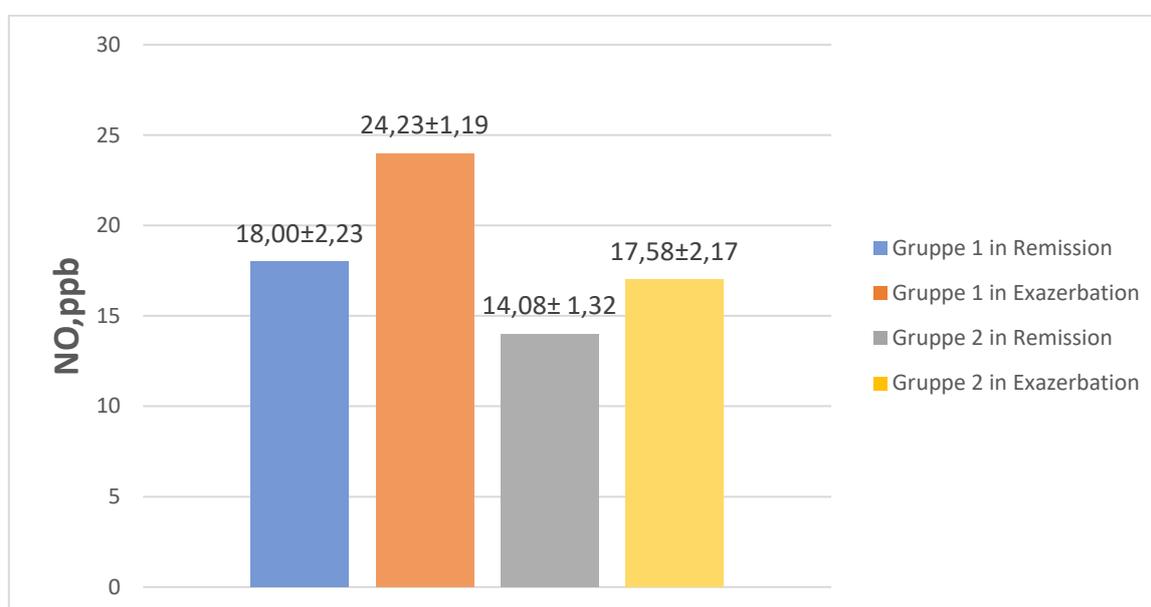
Indikatoren	Gruppen				
	1 (n = 13)		2 (n = 12)		3 (n = 11)
	remission	verschlimmerung	remission	verschlimmerung	kontrolle
FEV1 (M ± m, % des Erwarteten)	78,44 ± 3,67	68,95 ± 3,01	42,23 ± 2,38	38,26 ± 2,41	98,51 ± 4,21
FVC (M ± m, % des Erwarteten)	99,02 ± 3,72	86,70 ± 3,50	68,78 ± 2,49	69,62 ± 3,85	110,73 ± 3,98
FEV1/FVC	67,56 ± 2,1	61,33 ± 1,71	45,23 ± 2,15	41, 57 ± 2,78	89,43 ± 1,46

Notiz. $p < 0,05$ für FEV1- und FVC-Werte während der Exazerbation in Gruppe 1.



Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, sanken die FEV1- und FVC-Werte nur in der Gruppe 1 mit einem milden Krankheitsverlauf in der Exazerbationsphase signifikant ($p < 0,05$). Eine chronische Entzündung bei leichter COPD (GOLD 1-2) geht während einer Exazerbation höchstwahrscheinlich mit einer stärkeren Schwellung der Bronchialschleimhaut, einer Hypersekretion von Schleim und einem Bronchospasmus der glatten Muskulatur einher. Die Indikatoren der Lungenventilationsfunktion in der Kontrollgruppe waren nicht reduziert.

Der NO-Gehalt in der Ausatemluft der Kontrollgruppe betrug $12,10 \pm 1,4$ ppb. Die Ergebnisse der Messung des NO-Gehalts in der Ausatemluft von Patienten in Abhängigkeit vom Stadium und der Phase der COPD sind in Abbildung 1 dargestellt.



Reis. 1 - NO-Gehalt in der Ausatemluft bei Patienten in Vergleichs- und Kontrollgruppen

Wie aus der dargestellten Abbildung ersichtlich ist, lag bei Nichtraucher-Patienten mit COPD in der Exazerbationsphase und sogar in der Remissionsphase die NO-Konzentration in der Ausatemluft deutlich über den Durchschnittswerten der Kontrollgruppe ($p < 0,05$), was höchstwahrscheinlich auf die Persistenz der Entzündung in den Atemwegen der Patienten zurückzuführen ist, unabhängig von der Phase der Erkrankung. Darüber hinaus waren die Indikatoren in Gruppe 1 nicht signifikant höher als in Gruppe 2 ($p > 0,05$). Bei Patienten mit COPD ist die



endotheliale Dysfunktion höchstwahrscheinlich nur geringfügig ausgeprägt, wenn sie nicht dem starken oxidativen Stressfaktor Tabakrauch ausgesetzt sind.

Der Einsatz inhalativer Glukokortikosteroide bei der Behandlung von Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD könnte die relative Abnahme der NO-Produktion in der zweiten Patientengruppe erklären [2].

Bei Patienten mit COPD und mildem Krankheitsverlauf (GOLD 1-2) war während einer Exazerbation der NO-Spiegel in der Ausatemluft im Vergleich zur Remission statistisch signifikant erhöht ($p < 0,05$). Dieser Anstieg könnte auf eine Erhöhung der Makrophagen-NOS (als Reaktion auf die Exposition gegenüber Infektionserregern) und die stimulierende Wirkung von Entzündungsmediatoren bei gleichbleibendem Niveau der endothelialen NOS zurückzuführen sein. Daher können diese Veränderungen eher als kompensatorische Reaktion auf eine akute Entzündung der Atemwege interpretiert werden.

Ein deutlich weniger ausgeprägter Anstieg des NO-Spiegels in der Ausatemluft während einer Exazerbation bei schwerer COPD (GOLD 3-4) weist höchstwahrscheinlich auf die Erschöpfung der Kompensationsmechanismen und den Verlust der Fähigkeit des Gefäßendothels hin, angemessen auf Störungen der Ventilationsfunktion der Lunge und Hypoxie zu reagieren. Bei der Untersuchung der Beziehung zwischen der NO-Konzentration in der Ausatemluft und der Krankheitsdauer in verschiedenen Gruppen während der Exazerbation und Remission wurde festgestellt, dass die Werte dieser Indikatoren nur während der Exazerbation bei Patienten der Gruppe 2 signifikant korrelierten ($r = 0,67$, $p = 0,02$), während in den anderen Gruppen keine Korrelation zwischen den untersuchten Parametern festgestellt wurde.

Mit zunehmender Krankheitsdauer während einer Exazerbation nimmt die NO-Produktion ab, was höchstwahrscheinlich auf die Erschöpfung der Kompensationsmechanismen und die frühe Manifestation einer endothelialen Dysfunktion hinweisen kann.

Wir konnten keine zuverlässige Korrelation zwischen dem NO-Gehalt in der Ausatemluft und dem Alter der Patienten in Gruppe 1 (in Remission – $r = 0,23$, $p =$



0,47, in Exazerbation – $r = 0,14$, $p = 0,28$) und in Gruppe 2 (in Remission – $r = -0,11$, $p = 0,37$, in Exazerbation – $r = 0,20$, $p = 0,25$) feststellen.

Es wurde eine nicht signifikante Korrelation zwischen dem NO-Gehalt in der Ausatemluft und der Häufigkeit der Exazerbationen pro Jahr sowohl in Gruppe 1 (bei Remission – $r = -0,06$, $p = 0,84$, bei Exazerbation – $r = -0,17$, $p = 0,57$) als auch in Gruppe 2 (bei Remission – $r = -0,16$, $p = 0,61$, bei Exazerbation – $r = 0,23$, $p = 0,47$) festgestellt.

Wir haben keinen Zusammenhang zwischen den Hauptindikatoren, die die Ventilationsfunktion der Lunge charakterisieren, und dem NO-Gehalt in der Ausatemluft festgestellt. So betrug die Korrelation mit dem FEV1-Indikator in Gruppe 1 $r = -0,18$, $p = 0,57$ bei Remission und $r = -0,21$, $p = 0,48$ bei Exazerbation, in Gruppe 2 – $r = 0,28$, $p = 0,53$ bei Remission und $r = 0,19$, $p = 0,35$ bei Exazerbation.

Es ist wahrscheinlich, dass eine chronische Entzündung der Atemwege bei Patienten mit COPD eine erektile Dysfunktion maskieren kann. Für ein umfassenderes Verständnis der pathogenetischen Zusammenhänge bei der Entwicklung und Ausbildung einer vaskulären endothelialen Dysfunktion bei dieser Patientenkatgorie ist es notwendig, Veränderungen anderer Indikatoren (sowohl Laborwerte – Endothelin-1, Alveolarmakrophagen usw., als auch instrumentelle Werte – Okklusionstest, Test mit Nitroglycerin) in Kombination mit Veränderungen des NO-Spiegels in der Ausatemluft zu berücksichtigen.

Schlussfolgerungen

1) Bei Nichtraucherpatienten mit COPD ist die NO-Konzentration in der Ausatemluft im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher, unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung und der Phase des pathologischen Prozesses;

2) während einer Exazerbation bei Nichtraucher-Patienten mit COPD steigt die NO-Konzentration in der Ausatemluft im Vergleich zur Remission nur bei Patienten mit einem leichten Krankheitsverlauf signifikant an (GOLD 1-2);

3) während einer Verschlimmerung der COPD bei Patienten mit einem leichten Krankheitsverlauf (GOLD 1-2) ist die NO-Konzentration in der Ausatemluft



signifikant höher als bei Patienten mit einem schweren Verlauf (GOLD 3-4), was höchstwahrscheinlich den Grad der Gefäßschädigung und die Schwere der Kompensationsreaktionen als Reaktion auf eine verstärkte Entzündung widerspiegelt;

4) Bei Patienten mit schwerer COPD (GOLD 3-4) nimmt während einer Exazerbation mit zunehmender Krankheitsdauer die NO-Konzentration in der Ausatemluft ab, was möglicherweise die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie vorwegnimmt.

5) Der NO-Gehalt in der Ausatemluft bei Nichtraucherpatienten mit COPD (GOLD 1-4) hängt nicht vom Alter der Patienten, den Atemfunktionsindizes und der Häufigkeit von Exazerbationen der Krankheit pro Jahr ab.

Literatur:

1. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" [Текст] : Наказ МОЗ України № 1610 – Київ, 2024.– 59 с.

2. Agustf A., Nogucra A., Saaleda J. et al. Systemicpulmonarydisease // Eur. Respir. J. – 2013. – 21: 347-360.

3. Andreessen H., Vestbo J. Chronicobstructivepulmonarydiseaseas a systemicdisease: anepidemiologicalperspec- tive. // Eur. Respir. J. – 2018. – 22 (suppl. 46): 2s-4s.

4. Exhaled Nitric Oxide as a Biomarker in COPD and Related Comorbidities / Malerba M, Radaeli A, Olivini A, Damiani G. // Journal of Breath Research. 2017;5(4)044201.

5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report [Electronic Resource] /WHO, 2014. – Режим доступу: <http://www.goldcopd.com/>

6. Guide to interpreting FeNO values. – 2020. – Режим доступу: <http://www.biomedcentral.com/content/download/xml/1465-9921-11-43.xml>.



7. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease // *Ann. Rev. Nutr.* – 2023. – Vol. 16. – P. 33-50.

8. Influence of smoking on the concentration of nitric oxide in the expired air of patients with copd / Yefimova N. O. // *Перспективи та інновації науки* – 2024. – № 5 (39). С 1013-1018.

9. Relationship between exhaled nitric oxide and treatment response in COPD patients with exacerbations / Antus B, Barta I, Horvath I, Csiszer E // *Respirology*. 2016;15(3):472–477.