

Оригинальные статьи

ЖИЛА О. В., ШАПОРОВА Н. Л.,
МЕНШУТИНА М. А., АЧКАСОВА В. В.,
КАДИНСКАЯ М. И., ГАЛКИНА О. В.

Эндотелиальная дисфункция в патогенезе хронической обструктивной болезни легких на фоне курения и отказа от него

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
e-mail: zhilaoxana@yandex.ru

Реферат

Хроническая обструктивная болезнь легких является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности по всему миру, и уровень распространения этого заболевания все еще возрастает. Дисфункция эндотелия является характерной патофизиологической особенностью для ХОБЛ на разных стадиях этого заболевания. Наиболее существенным фактором для развития эндотелиальной дисфункции у больных с ХОБЛ является курение. Курение сигарет может инициировать повреждение эндотелия через непосредственное воздействие на эндотелиальные клетки, так и через высвобождение медиаторов воспаления, и стимулировать экспрессию молекул адгезии и адгезию лейкоцитов на поверхности эндотелиальных клеток. Необходимо оценить системную эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ХОБЛ на фоне курения и отказа от него. Анализировался уровень sVCAM-1 методом ИФА, а также показатели ОФВ1, % от должного, ОФВ1/ФЖЕЛ, % от должного, и обратимость бронхиальной обструкции у 34 пациентов (57±6,8 года), разделенных на 3 группы: группа 1 — курящие пациенты с ХОБЛ (n=13), 2 — пациенты с ХОБЛ, отказавшиеся от курения (n=11), 3 — некурящие пациенты с БА (n=10). Уровень sVCAM-1 был достоверно выше у курящих пациентов с ХОБЛ 19,2±4,8 нг/мл в сравнении с некурящими пациентами с ХОБЛ 14,8±2,8 нг/мл и некурящими пациентами с БА 14,2±5,1 нг/мл (p<0,05). Были выявлены статистически значимые различия ОФВ1, % от должного, в группе 1 (48,3±18,8 %) в сравнении с группой 2 (66,2±20,4 %, p=0,02) и 3 (73,6±5,4 %, p≤0,001) и ОФВ1 / ФЖЕЛ, % от должного, в группе 3 (79,5±11,9 %, p≤0,001) в сравнении с группой 2 (63,1±9,9 %, p=0,003) и 1 (55,8±14,9 %, p≤0,001) (p<0,05). Обратимость в группе 3 была статистически выше (16,3±2,8 %) в сравнении с группой 2 (7,1±4,2 %) и 1 (5,2±3,8 %), (p<0,05). Также выявлена значимая корреляция между уровнем sVCAM-1 и возрастом пациентов (n=34, r=0,467, p≤0,05).

Результаты показали, что у курящих пациентов с ХОБЛ в сравнении с пациентами, отказавшимися от употребления сигарет, более выраженная экспрессия молекулы адгезии (sVCAM-1), что свидетельствует о более выраженной эндотелиальной дисфункции. Меньшая выраженность эндотелиальной дисфункции у пациентов, бросивших курить, свидетельствует об обратимости этих изменений. Механизмы эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХОБЛ остаются не конца изученными и требуют более детального исследования для развития новых терапевтических стратегий у пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: ХОБЛ, эндотелиальная дисфункция, курение, молекулы адгезии, sVCAM-1.

Zhila O. V., Shaporova N. L., Menshutina M. A.,
Achkasova V. V., Kadinskaya M. I., Galkina O. V.

The endothelial dysfunction in smoker and ex-smoker patients with chronic obstructive pulmonary disease

Saint-Petersburg Pavlov State Medical University
e-mail: zhilaoxana@yandex.ru

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading health problems worldwide and continues to be a major cause of morbidity and mortality in developed countries. Vascular endothelial dysfunction is a characteristic pathological finding of COPD at different stages of the disease. As the most important risk factor of COPD, cigarette smoking may initiate vascular impairment through direct injury of endothelial cells or release of inflammatory mediators. Components of cigarette smoke stimulate adhesion molecule expression and leukocyte adhesion to endothelium cells. The purpose of this work is to find out the role of systemic endothelial dysfunction in patients with COPD.

The plasma levels of sVCAM-1 were quantified by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 34 age-matched (57±6,8 years): 1 — current smokers (n=13), 2 — ex-smoker (n=11) patients with COPD, and 3 — non-smoker patients with bronchial asthma (n=10). Also we analyzed such indices as FEV1 % predicted, FEV1/FVC, % predicted and reversibility of airflow obstruction, %. The level of sVCAM-1 was higher in smokers 19,2±4,8 ng/ml in comparing with

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ex-smokers $14,8 \pm 2,8$ ng/ml and non-smokers with bronchial asthma $14,2 \pm 5,1$ ng/ml, ($p < 0,05$). The degree of FEV1, % predicted was lower in smoker patients with COPD ($48,3 \pm 18,8$ %) than in ex-smoker patients with COPD ($66,2 \pm 20,4$, $p = 0,02$) and patients with bronchial asthma ($73,6 \pm 5,4$, $p \leq 0,001$). The extent of FEV1/FVC, % predicted was higher in patients with bronchial asthma ($79,5 \pm 11,9$, $p \leq 0,001$) in compared with smoker ($55,8 \pm 14,9$, $p \leq 0,001$) and ex-smoker patients ($63,09 \pm 9,9$, $p = 0,003$) with COPD. The reversibility of airflow obstruction was significant higher in patients with bronchial asthma ($16,3 \pm 2,8$ %) in comparing with smokers ($5,2 \pm 3,8$ %) and ex-smokers ($7,1 \pm 4,2$ %) patients with COPD ($p < 0,05$). Also we found correlation between the age and level of sVCAM-1 was correlated ($r = 0,467$, $p \leq 0,05$). We can not reject hypothesis that there is reversibility of ED after smoking cessation because the level of sVCAM-1 is decreasing in ex-smoker patients with COPD. The mechanism of endothelial dysfunction in COPD is not fully understood and studying of it is necessary for developing new strategies for the pharmacological therapy of patients with COPD.

Keywords: COPD; endothelial dysfunction; smoking; adhesion molecule; sVCAM-1.

Введение

Дисфункция эндотелия — один из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний. Эндотелий является гетерогенной структурой и играет ключевую роль в регуляции тонуса сосудов, процессе адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, а также в балансе профибринолитической и протромбогенной активности. [4]. Гипоксия, экскреция провоспалительных цитокинов и другие факторы воспаления инициируют синтез эндотелиальных вазоконстрикторов и вазодилататоров, регулирующих вазомоторные функции и воздействующих на гемостаз [2, 4]. Среди эндотелиальных вазодилататоров выделяют оксид азота, простациклин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, натрийуретический пептид. К вазоконстрикторам относится эндотелин-1, ангиотензин-II, тромбоксан А2. Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием происходит посредством специальных адгезивных молекул, таких как межклеточная молекула адгезии (ICAM-1), сосудистая молекула адгезии (VCAM-1), E-селектин и др. Поддержание баланса профибринолитической и протромбогенной активности осуществляется посредством таких веществ, как активаторы плазминогена, фактор Виллебранда, ингибиторы активации плазминогена-1 (PAI-1), простациклин и др. [2].

В целом дисфункция эндотелия может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ.

Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы — ишемия/гипоксия тканей, возрастные изменения, свободно-радикальное повреждение, дислипидемия, действие цитокинов, эндогенные (почечная, печеночная недостаточность) и экзогенные интоксикации (курение и др.). Выделяют несколько типовых форм дисфункции эндотелия [3]:

1) вазомоторная, т. е. нарушение образования оксида азота, простациклина, EDHF, повышение синтеза эндотелина-1 и т. д.;

2) гемостатическая, т. е. изменение образования тромбогенных и атромбогенных эндотелиальных факторов;

3) адгезионная, т. е. гиперэкспрессия эндотелиальных молекул адгезии;

4) ангиогенная, т. е. избыточное образование ангиогенных факторов, возможно, изменение чувствительности эндотелия к ангиогенным факторам.

В патогенезе ХОБЛ, несомненно, имеет место дисфункция эндотелия, а самым значимым экзогенным фактором ее формирования является курение. Токсические компоненты сигаретного дыма способны индуцировать оксидативный стресс, который приводит к нарушению функциональной активности эндотелия. Это проявляется подавлением экспрессии NO-синтазы с уменьшением продукции оксида азота эндотелиальными клетками и стимуляцией экспрессии молекул адгезии с последующим усилением адгезии лейкоцитов к люминальной поверхности сосудистой стенки [8]. Показано, что курение сигарет приводит к нарушению реактивности сосудов, а именно — ослаблению эндотелийзависимой вазодилатации [10]. Установлено, что увеличение интенсивности курения характеризуется прогрессирующим снижением эндотелийзависимой вазодилатации и повышением частоты ее встречаемости, а также появлением у курящих пациентов с ХОБЛ признаков поражения не только эндотелия, но и других слоев сосудистой стенки, а именно — ее ремоделированием [1]. Однако не выясненным остается вопрос об обратимости дисфункции эндотелия при ХОБЛ в случае отказа от курения.

В нашем исследовании мы изучали влияние курения на адгезионный тип эндотелиальной дисфункции, используя такой медиатор, как сосудистая молекула адгезии (sVCAM-1), которая участвует в развитии воспаления и является маркером дисфункции эндотелия. sVCAM-1 является иммуноглобулином, одним из трансмембранных гликопротеинов. Регуляция sVCAM-1 позволяет взаимодействовать эндотелию сосудов [15] и гладкомышечным клеткам [9, 12] с интегринами альфа4бета1 и альфа4бета7, присутствующими на лейкоцитах (моноцитах и лимфоцитах), и, как следствие, способствует транс-эндотелиальной миграции этих клеток.

Цель исследования

Оценить системную адгезионную форму дисфункции эндотелия у пациентов с ХОБЛ на фоне курения и возможную обратимость этих изменений после отказа от него.

Материал и методы исследования

Были обследованы 34 пациента (20 мужчин и 14 женщин), средний возраст которых составил $57 \pm 6,8$ года. 24 пациента страдали ХОБЛ в фазе затихающего обострения или ремиссии. Диагноз ХОБЛ установ-

Основные характеристики пациентов

Таблица 1

Параметр	Группа 1 (курящие с ХОБЛ)	Группа 2 (отказавшиеся от курения с ХОБЛ)	Группа 3 (не курящие с БА)
Мужчины	10	7	3
Женщины	3	4	7
Возраст	59,4±4,9	57,9±6,8	52,8±7,7
ОФВ1, % от должного	48,3±18,8	66,2±20,4	73,6±5,4
ОФВ1/ФЖЕЛ, % от должного	55,8±14,9	63,1±9,9	79,5±11,9
Обратимость, %	5,2±3,8	7,1±4,2	16,3±2,8
Пачка-лет	37,8±9,6	28,9±15,9	—

ливался в соответствии с GOLD 2008. Все пациенты с ХОБЛ были разделены на 2 группы. Первая группа включала в себя курящих пациентов (n=13), из них 10 мужчин и 3 женщины, вторая группа — пациентов, бросивших курить (n=11), из них 7 мужчин и 4 женщины. У 5 пациентов наблюдали легкое, у 11 — среднетяжелое и у 8 — тяжелое течение ХОБЛ. Длительность курения составляла более 15 пачка-лет (показатель «пачка-лет» высчитывался по формуле: «количество сигарет в день × длительность курения (год) / 20»). Критерием включения во вторую группу являлся отказ от курения длительностью не менее 6 месяцев (от 6 месяцев до 13 лет). Третью группу составляли некурящие пациенты с бронхиальной астмой (n=10), из них 3 мужчин и 7 женщин. Диагноз бронхиальной астмы устанавливался в соответствии с протоколом GINA 2008. В табл. 1 указаны основные характеристики групп.

У всех пациентов анализировался уровень молекулы sVCAM-1 в плазме крови иммуноферментным методом (ELISA, *Bender MedSystems, Austria*). Средний уровень sVCAM-1 в плазме крови составлял 1630±480 нг/мл.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью 14 версии программы SPSS for Windows. Данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений. Сравнение групп осуществлялось с помощью непараметрического теста Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из данных табл. 2, объем ОФВ1 был значительно снижен у курящих пациентов с ХОБЛ (48,3±18,8) по сравнению с пациентами, бросившими курить (66,2±20,3, p=0,02), и пациентами с бронхиальной астмой (73,6±5,4, p<0,001).

Величина ОФВ1/ЖЕЛ была выше у пациентов с бронхиальной астмой (79,5±11,9) в сравнении с курящими (55,8±14,9, p<0,001) и бросившими курить (63,1±9,9, p=0,003) пациентами с ХОБЛ. Обратимость бронхиальной обструкции после постбронходилатационного теста составляла 5,15±3,75 % у курящих и 7,08±4,19 % у бросивших курить. Уровень sVCAM-1 был достоверно выше у курящих пациентов с ХОБЛ (группа 1) — 1920±480 нг/мл в сравнении с некурящими пациентами с ХОБЛ (группа 2) — 1480±280 нг/мл и некурящими пациентами с БА (группа 3) — 1420±510 нг/мл (p<0,05) (рис. 1, б).

Не было найдено значимого различия между уровнем адгезивных молекул между пациентами с ХОБЛ, бросившими курить, и пациентами с бронхиальной астмой.

Также мы не нашли значимых отличий между уровнем sVCAM-1 и полом, а также степенью тяжести заболевания. Однако выявлена значимая корреляция между уровнем sVCAM-1 и возрастом пациентов (n=34, r=0,46, p<0,05).

Идентификация специфических молекул адгезии — новая этап в понимании воспалительного процесса [23]. Молекулы адгезии играют физиологическую

Результаты исследования

Таблица 2

Параметр	Группа 1 (курящие с ХОБЛ)	Группа 2 (отказавшиеся от курения с ХОБЛ)	Группа 3 (не курящие с БА)
sVCAM-1, нг/мл	1920±480	1480±280 ¹	1420±510 ¹
ОФВ1, % от должного	48,3±18,8	66,2±20,4 ¹	73,6±5,4 ¹
ОФВ1/ФЖЕЛ, % от должного	55,8±14,9	63,1±9,9	79,5±11,9 ^{1,2}
Обратимость, %	5,2±3,8	7,1±4,2	16,3±2,8 ^{1,2}

¹ — p<0,05 по сравнению с группой 1; ² — p<0,05 по сравнению с группой 2.

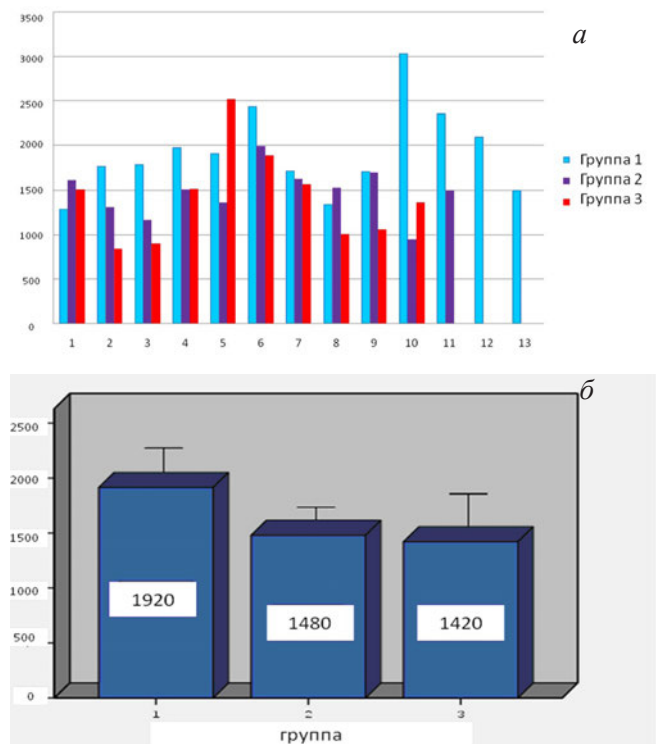


Рис. 1. Индивидуальный уровень sVCAM-1 (нг/мл). Группа 1 — курящие с ХОБЛ, группа 2 — бросившие курить, группа 3 — больные бронхиальной астмой (а); средний уровень sVCAM-1 в плазме крови (нг/мл) у курящих пациентов с ХОБЛ (группа 1), бросивших курить с ХОБЛ (группа 2) и некурящих пациентов с БА (группа 3), $p \leq 0,05$ (б)

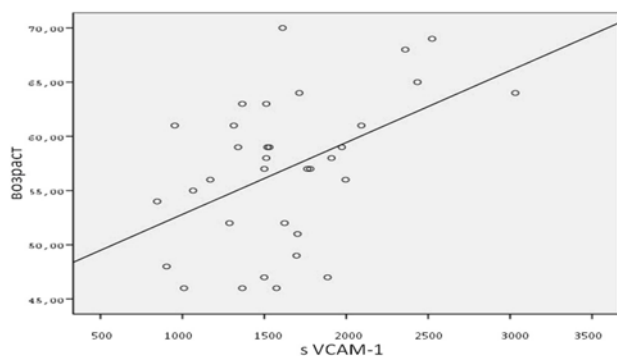


Рис. 2. Корреляция между уровнем sVCAM-1 и возрастом ($n=34$, $r=0,46$, $p<0,05$)

роль не только в активации адгезии между клетками или клетками и внеклеточным матриксом, но и являются многофункциональными внутриклеточными сигнальными молекулами. Благодаря молекулам адгезии лимфоциты (В- и Т-клетки) имеют возможность циркулировать между кровеносными сосудами и лимфоидной тканью, обеспечивается возможность движения лейкоцитов (лимфоцитов и других компонентов белой крови, таких как нейтрофилы и моноциты) из кровотока к локальному участку воспаления, что является главными компонентами иммунного ответа.

Последовательный процесс захвата, роллинг и адгезия лейкоцитов к клеткам эндотелия и последующая экстравазация и миграция лейкоцитов к определенным участкам являются промежуточными

и контролируются комплексом ряда взаимодействий между молекулами адгезии и их специфическими лигандами, и называется адгезионным каскадом [20, 21, 25, 26, 37].

В нашем исследовании мы выбрали такой биомаркер, как уровень sVCAM-1 в плазме крови. Мы предположили, что этот биомаркер, являющийся маркером системной ЭД, может изменяться под влиянием курения сигарет у пациентов с ХОБЛ.

Биомаркерами являются любые молекулы или материал, который относится к изучаемому патологическому процессу и является его индикатором. У пациентов с ХОБЛ изучалось большое количество биомаркеров, которые каким-либо образом относились к патофизиологии заболевания и воспалительному процессу в легких. Легочные биомаркеры измерялись в биоптатах легких, легочно-альвеолярных лаважах, мокроте, плазме крови и даже выдыхаемом воздухе. Обзор публикаций доказывает, что многие из этих биомаркеров (например, с-реактивный белок [33], фибриноген, лейкоциты и тромбоциты, ФНО и интерлейкины) имеют взаимосвязь между системным воспалением, активным курением и ограничением воздушного потока. Однако немногие из них прошли испытания рандомизированными исследованиями с большим количеством наблюдаемых пациентов, чтобы подтвердить их специфичность и чувствительность как биомаркеров у пациентах с хронической необратимой обструкцией [6, 41] и возможность использовать их для оценки развития, тяжести и прогрессирования заболевания [16, 17]. Несомненно, для оценки воспроизводимости и важности биомаркера заболевания необходимо сравнивать больных ХОБЛ с курящими, не имеющими значительного снижения воздушного потока, т. е. здоровыми курильщиками, а также некурящими. Также важно оценить воспроизводимость биомаркеров для пациентов с ХОБЛ и корреляцию их с другими показателями, такими как одышка, качество жизни, частота обострений и смертность. Дальнейшие исследования в этой области важны, поскольку биомаркеры заболеваний легких могут быть полезными в будущем для прогноза клинического исхода ХОБЛ и для оценки новых терапевтических стратегий, которые могут корректировать воспалительные и деструктивные процессы в легких [5, 19, 28, 31, 33, 38].

Существует, как минимум, четыре фактора для развития эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХОБЛ. Одним из самых главных является курение, которое, в свою очередь, инициирует такие механизмы, как гипоксия и оксидативный стресс [39]. Еще одним фактором является возраст, так как известно, что ХОБЛ — это заболевание, прогрессирующее с возрастом [29, 39]. Большинство предыдущих исследований подтверждают наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХОБЛ [7, 11, 14, 27, 32, 35, 40]. Результаты проведенного нами исследования показали, что дисфункция эндотелия имела место у всех пациентов с ХОБЛ, и ее выраженность зависела от фактора курения. У курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами, отказавшимися от употребления сигарет, имела место более вы-

раженная экспрессия молекул адгезии (sVCAM-1), что свидетельствует о повышении выраженности эндотелиальной дисфункции под влиянием курения. Меньшая выраженность эндотелиальной дисфункции у пациентов, бросивших курить, свидетельствует об обратимости этих изменений.

Известно, что курение приводит к генерализованному лейкоцитозу [13, 18, 24, 34, 36]; влияет на продукцию большинства классов иммуноглобулинов, может способствовать снижению Т-клеточного ответа [22], влияет на кровоток, активирует неадекватную активацию нейтрофилов и моноцитов [30, 34]; влияет на агрегацию тромбоцитов [30]; способствует увеличению как местных, так и системных маркеров воспаления. В нашем исследовании мы подтвердили, что курение сигарет стимулирует экспрессию молекул адгезии и, соответственно, адгезию лейкоцитов на эндотелиальных клетках, что может быть одним

из механизмов влияния табакокурения на состояние бронхолегочной системы, а корреляция между уровнем sVCAM-1 и возрастом указывает на то, что эндотелиальная дисфункция у пациентов старшей возрастной группы играет большую патогенетическую роль в сравнении с пациентами среднего возраста.

Выводы

Таким образом, наши исследования показали возможность обратимости эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХОБЛ после прекращения курения, однако это требует более детального изучения и использования нескольких маркеров эндотелиальной дисфункции (например, определение уровня sICAM-1, Е-селектина, тромбомодулина), а также оценки других форм эндотелиальной дисфункции (вазомоторной, гемостатической).

Литература

1. Кароли, Н. А. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кароли, А. П. Реброва // Пульмонология. — 2004. — № 2. — С. 70–78.
2. Петрищев, Н. Н. Дисфункция эндотелия: причины, механизмы и фармакологическая коррекция / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов. — СПб., 2003.
3. Петрищев, Н. Н. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов. — СПб., 2007.
4. Aird, W. C. Spatial and temporal dynamics of the endothelium / W. C. Aird // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — № 3. — P. 1392–1406.
5. Andreassen, H. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective / H. Andreassen, J. Vestbo // *Eur. Respir. J.* — 2003. — № 22. — Suppl. 46. — P. 2s–4s.
6. Asero, V. The puzzling relationship between cigarette smoking, reduced respiratory function, and systemic inflammation / V. Asero [et al] // *Chest.* — 2005. — № 128. — P. 3772–3773.
7. Barbera, J. A. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation perfusion relationship in mild chronic obstructive pulmonary disease / J. A. Barbera [et al] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1994. — № 149. — P. 423–429.
8. Barua, R. S. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation / R. S. Barua [et al] // *Circulation.* — 2001. — № 104. — P. 1905–1910.
9. Barks, J. L. TNF-alpha and IL-4 synergistically increase vascular cell adhesion molecule-1 expression in cultured vascular smooth muscle cells / J. L. Barks [et al] // *J. Immunol.* — 1977. — № 159. — P. 4532–4538.
10. Butler, R. Cigarette smoking in men and vascular responsiveness / R. Barks [et al] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2001. — № 52. — P. 145–149.
11. Cella, G. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension / G. Cella [et al] // *Chest.* — 2001. — № 120. — P. 1226–1230.
12. Cirillo, P. Nicotine induces tissue factor expression in cultured endothelial and smooth muscle cells / P. Cirillo [et al] // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — № 4. — P. 453–458.
13. Corre, F. Smoking and leucocyte-counts. Results of an epidemiological survey / F. Corre [et al] // *Lancet.* — 1971. — № 2 (7725). — P. 632–634.
14. Davis, J. W. Effects of tobacco and non-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets / J. W. Davis [et al] // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1985. — № 37. — P. 529–533.
15. Dustin, M. L. Supergene families meet the immune system / M. L. Dustin, D. E. Staunton // *Immunol. Today.* — 1988. — № 9. — P. 213–215.
16. Franciosi, L. G. Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease / L. G. Franciosi [et al] // *Respir. Res.* — 2006. — № 7. — P. 74.
17. Franciosi, L. G. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease / L. G. Franciosi [et al] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2006. — № 19. — P. 189–199.
18. Finkelstein, E. I. Inhibition of neutrophil apoptosis by acrolein: a mechanism of tobacco-related lung disease? / E. I. Finkelstein // *Am. Journal of Physiology.* — 2001. — № 281. — P. L732–L739.
19. Gan, W. Q. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis / W. Q. Gan [et al] // *Thorax.* — 2004. — № 59. — P. 574–580.
20. Gan, W. Q. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation / W. Q. Gan, S. F. Man, D. D. Sin // *Chest.* — 2005. — № 127. — P. 558–564.
21. Gearing, A. J. H. Circulating adhesion molecules in disease / A. J. H. Gearing, W. Newman // *Immunology Today.* — 1994. — № 14. — P. 506–512.
22. Geng, Y. Effects of nicotine on the immune response. I. Chronic exposure to nicotine impairs antigen receptor-mediated signal transduction in lymphocytes / Y. Geng [et al] // *Toxicology and Applied Pharmacology.* — 1995. — № 135. — P. 268–278.
23. Horace, M. The function of cell adhesion molecules in lung inflammation: more questions than answers / M. Horace [et al] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 1998. — Vol. 19. — P. 533–536.
24. Hughes, D. A. Numerical and functional alteration in circulatory lymphocytes in cigarette smokers / D. A. Hughes [et al] // *Clinical and Experimental Immunology.* — 1985. — № 61. — P. 459–466.
25. Johnson-Leger, C. The parting of the endothelium:

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- miracle, or simply a junctional affair? / C. Johnson-Leger [et al] // *Journal of Cell Science*. — 2000. — № 113. — P. 921–933.
26. Johnson, P. A role for the cell adhesion molecule CD44 and sulfation in leukocyte-endothelial cell adhesion during an inflammatory response? / P. Johnson [et al] // *Biochemical Pharmacology*. — 2000. — № 59. — P. 455–465.
27. Kanazawa, H. Possible effects of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / H. Kanazawa [et al] // *Am. J. Med.* — 2003. — № 114 (5). — P. 354–358.
28. Koechlin, C. Does systemic inflammation trigger local exercise-induced oxidative stress in COPD? / C. Koechlin [et al] // *Eur. Respir. J.* — 2004. — № 23. — P. 538–544.
29. Mannino, D. M. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 / D. M. Mannino // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — № 160. — P. 1683–1689.
30. Nair, S. Changes in platelet glycoprotein receptors after smoking — a flow cytometric study / S. Nair // *Platelets*. — 2001. — № 12. — P. 20–26.
31. Oudijk, E.-J. D. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / E.-J. D. Oudijk, J.-W. J. Lammers, L. Koenderman // *Eur. Respir. J.* — 2003. — № 22. — Suppl. 46. — P. 5s–13s.
32. Peinado, V. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD / V. Peinado [et al] // *Am. J. Physiol.* — 1998. — № 274. — P. L908–L913.
33. Pinto-Plata, V. M. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and nonsmokers V. M. Pinto-Plata [et al] // *Thorax*. — 2006. — № 61. — P. 23–28.
34. Pitzer, J. E. Neutrophil activation in smokers / J. E. Pitzer, G. J. Del Zoppo, G. W. Schmid-Schonbein // *Biorheology*. — 1996. — № 33. — P. 45–58.
35. Rolan, M. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / M. Rolan [et al] // *Thorax*. — 2001. — № 56. — P. 30–35.
36. Schwartz, J. Cigarette smoking and peripheral blood leukocyte differentials / J. Schwartz, S. T. Weiss // *Annals of Epidemiology*. — 1994. — № 4. — P. 236–242.
37. Scott, D. A. The influence of tobacco smoking on adhesion molecule profiles / D. A. Scott, R. M. Palmer // *Tobacco Induced Diseases*. — 2002. — Vol. 1. — № 1. — P. 7–25.
38. Spruit, M. A. Low-grade systemic inflammation and the response to exercise training in patients with advanced COPD / M. A. Spruit [et al] // *Chest*. — 2005. — № 128. — P. 3183–3190.
39. U. S. Surgeon General. *The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General*. Washington, DC: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. — 2004.
40. Voelkel, N. F. Vascular endothelial growth factor in the lung / N. F. Voelkel, R. W. Vandivier, R. M. Tuder // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* — 2006. — № 290 (2). — P. L209–L221.
41. Wouters, E. F. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / E. F. Wouters // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2005. — № 2. — P. 26–33.