

УДК 616-092.11

РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Сметнева Н.С., Викентьев В.В., Завьялова С.А., Попкова А.М., Малышев И.Ю.

*ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, e-mail: Smetneva_85@mail.ru*

Системная воспалительная реакция имеет исключительно важную роль при развитии сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ. Активация системы цитокинов у больных ХОБЛ является маркером прогрессирования заболевания с вовлечением в патогенез все новых и новых составляющих, включая нейрогуморальную систему организма человека. Хроническое персистирующее системное воспаление играет важную роль в патогенезе атеросклероза. Таким образом, системное воспаление является общим патогенетическим звеном для ХОБЛ, атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и ИБС и служит как маркером тяжести заболевания, так и предиктором его прогрессирования. Недавние исследования показывают, что увеличение сывороточной концентрации Sp-D связано с прогрессированием ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии, в связи с чем SP-D заслуживает самого внимательного изучения как возможный предиктор сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: ХОБЛ, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, воспаление, Sp-D.

ROLE OF INFLAMMATORY FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Smetneva N.S., Vikentiev V.V., Zavyalova S.A., Popkova A.M., Malishev I.Y.

*Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov,
Moscow, e-mail: Smetneva_85@mail.ru*

Systemic inflammatory response has a critical role in the development of cardiovascular disease in patients with COPD. Activation of cytokines in patients with COPD is a marker of disease progression with involvement in the pathogenesis of more and more components, including neurohumoral system of the human body. Chronic persistent systemic inflammation plays an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. Thus, systemic inflammation is a common pathogenetic link for COPD, atherosclerosis, endothelial dysfunction and coronary artery disease and is used as a marker of the severity of the disease and a predictor of progression. Recent studies show that an increase in serum concentrations of Sp-D is associated with the progression of COPD and cardiovascular disease, and therefore the SP-D deserves careful study as a possible predictor of cardiovascular disease.

Keywords: COPD, atherosclerosis, endothelial dysfunction, inflammation, Sp-D

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из важнейших проблем здравоохранения. ХОБЛ является четвертой причиной смертности в мире. Предсказывается, что в ближайшие десятилетия будет наблюдаться увеличение распространенности этого заболевания и смертности от него. Прогнозируется что к 2020 г. по экономическому ущербу, наносимому болезнями в глобальном масштабе, ХОБЛ выйдет на пятое место [3]. По определению GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по борьбе с хронической обструктивной болезнью легких), воспаление в дыхательных путях у пациентов с ХОБЛ выглядит как патологически усиленный нормальный воспалительный ответ дыхательных путей на хронические раздражители, например сигаретный дым [1]. В настоящее время курение сигарет является самым распространенным и важным фактором риска развития ХОБЛ. У куриль-

щиков сигарет наблюдается повышенная распространенность респираторных симптомов и расстройств легочной функции, повышенное годовое снижение ОФВ₁, что обуславливает повышенную смертность от ХОБЛ по сравнению с некурящими. Клинически значимая ХОБЛ развивается не у всех курильщиков, что позволяет предположить влияние генетических факторов на величину риска у каждого конкретного человека [5, 22].

В последние годы повышается значение коморбидности как прогностического маркера при ХОБЛ, который определяет общую смертность пациентов. К коморбидным заболеваниям можно отнести ряд заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца (ИБС), включая инфаркт миокарда, рак легкого, остеопороз, переломы костей, инфекции дыхательных путей, депрессию, сахарный диабет и нарушения сна [18, 9]. На их долю при-

ходится более 30% всех других форм патологии человека. Поскольку ХОБЛ обычно развивается у длительно курящих лиц в среднем возрасте, такие пациенты часто страдают различными другими заболеваниями, связанными или с курением, или с возрастом [18, 5]. Кроме того, ХОБЛ сама по себе обладает выраженными внелегочными (системными) эффектами, приводящими к сопутствующим заболеваниям [13]. Эти заболевания объединены многими патогенетическими факторами, такими как малоподвижный образ жизни, обструктивное апноэ во сне, легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и вторичный эритроцитоз, протеолиз, перекисное окисление липидов, нарушения липидного обмена и гемостаза, а также вторичный гиперальдостеронизм и нейрогуморальные расстройства [4].

Как подчеркивается в определении, центральное место в патогенезе ХОБЛ занимает хроническое воспаление дыхательных путей. ХОБЛ характеризуется повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно CD8+) в различных частях легких – центральных и периферических дыхательных путях, легочной паренхиме и легочных сосудах. Макрофаги играют регулируемую роль в воспалении при ХОБЛ путем выброса таких медиаторов, как TNF, IL-8 и LTB₄, которые усиливают нейтрофильное воспаление. Эпителиальные клетки дыхательных путей и альвеол также являются важными источниками медиаторов воспаления при ХОБЛ. Нейтрофилы секретируют различные протеиназы, которые могут вызывать деструкцию легочной паренхимы и хроническую гиперсекрецию слизи [2]. Дисбаланс «протеазы-антипротеазы» занимает важное место в патогенезе ХОБЛ и возникает как в результате повышенной продукции или активности протеиназ, так и в результате инактивации или пониженной продукции антипротеиназ. Так, лица с дефицитом α1-антитрипсина, ингибирующим ряд сывороточных протеиназ, таких как нейтрофильная эластаза, имеют повышенный риск развития эмфиземы, в связи с тем, что нейтрофильная эластаза разрушает эластин, который является основным компонентом стенки альвеол. Помимо этого фрагменты эластина, воздействуя на макрофаги и нейтрофилы, поддерживают воспаление. Хотя дефицит α1-антитрипсина прежде всего характерен для эмфиземы легких, дисбаланс этой ферментной системы имеет место в патогенезе ХОБЛ в настоящем понимании этого термина [9].

Воспалительный процесс при ХОБЛ

О роли окислительного стресса свидетельствуют маркеры, обнаруживаемые

в жидкости на поверхности эпителия, выдыхаемом воздухе и моче курильщиков и больных ХОБЛ – перекись водорода (H₂O₂) и оксид азота (NO), образующиеся при курении или высвобождаемые из лейкоцитов и эпителиоцитов при воспалении. Окислительный стресс при ХОБЛ может играть роль важного усиливающего механизма. Известно, что макрофаги, нейтрофилы и эпителиоциты выделяют комбинацию протеаз. При этом активность антипротеазной системы снижается не только из-за воздействия табачного дыма, но и за счет процессов окислительного стресса. Оксиданты усиливают воспаление посредством активации экспрессии воспалительных белков, таких как IL-8 и TNF-α. У пациентов с ХОБЛ также возможно снижение уровня эндогенных антиоксидантов. В результате окислительного стресса и дисбаланса протеаз и антипротеаз в легочной ткани происходит дальнейшее усиление воспалительного процесса в легких. В сумме все эти механизмы приводят к характерным для ХОБЛ патоморфологическим изменениям [10]. За счет поступления в центральный кровоток провоспалительных цитокинов из легочной ткани воспалительный процесс при ХОБЛ носит системный характер. Было установлено, что провоспалительные цитокины способствуют развитию дисфункции эндотелия. Известно, что IL-6 и TNFα оказывают негативное влияние на количество и функции предшественников эндотелиальных клеток, которые мобилизуются из костного мозга и участвуют в постнатальном васкулогенезе [2, 7].

Экспериментальное изучение процесса атерогенеза установило роль свободнорадикального окисления в процессе формирования атеросклеротической бляшки. На опытных моделях было показано, что простое добавление антиоксидантов к плазме крови повышает устойчивость ЛПВП, а в культуре клеток происходит уменьшение накопления липидов, миграции макрофагов и снижение активности пролиферации клеток интимы. Эксперименты на животных показали способность антиоксидантов предотвращать развитие экспериментального атеросклероза, стабилизировать уже имеющиеся атеросклеротические изменения в сосудах [6]. Дисфункция эндотелия является общим звеном при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и ХОБЛ. При изолированном изучении патогенеза эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни, ИБС и атеросклерозе была выявлена роль тех же провоспалительных цитокинов, которые вносят существенный вклад в развитие ХОБЛ и его осложнений.

К таким факторам риска повреждения эндотелия относятся: повышенный уровень цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-6) и CRP. Цитокины традиционно делят на интерлейкины (IL-1 – IL-15), факторы некроза опухоли (TNF- α и - β), фактор, ингибирующий миграцию, интерфероны, хемотаксические факторы, ростовые факторы (фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста – TGF- β , эпителиальные и эндотелиальные факторы роста и т.д.) [11]. Известно, что уровень некоторых циркулирующих в крови цитокинов и острофазных белков у пациентов ХОБЛ выше нормы. CRP является одним из наиболее известных и доступных биомаркеров системного воспаления. Также известно, что при ХОБЛ, ключевым патогенетическим компонентом которой является воспалительный процесс, отмечается повышение CRP, уровень которого коррелирует с активностью заболевания [20]. Таким образом, системное воспаление является общим патогенетическим звеном для ХОБЛ, атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и ИБС и служит как маркером тяжести заболевания, так и предиктором его прогрессирования [8]. Несмотря на то, что CRP неспецифичен именно для ХОБЛ, этот параметр является наиболее часто определяемым лабораторным маркером активности воспалительного процесса при ХОБЛ в клинической практике [20]. Хотя в данном случае этот маркер не настолько надежен, как при оценке тяжести и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний. Это может быть обусловлено тем, что основным источником циркулирующего CRP является печень, а не легкие. Поэтому были начаты поиски специфического легочного биомаркера, который бы мог более достоверно отражать тяжесть поражения органов дыхательной системы [21].

Одним из таких перспективных маркеров является сурфактантный белок D (SP-D). SP-D является мультимерным Ca²⁺-связывающим белком из семейства коллагеноподобных лектинов. SP-D продуцируется главным образом в легких, в альвеолоцитах II типа. Недавно SP-D был обнаружен не только в легких, но и в сердце, желудке и кишечнике, так как небольшое количество этого белка может синтезироваться в клетках Клара, эндотелиоцитах и железистых клетках кишечника. Исследования Mary Y.K. Lee, Grith L. Sørensen и др. доказали наличие SP-D в эндотелиоцитах гладких мышц коронарных артерий [22]. SP-D может существовать в различных олигомерных состояниях – в форме мономера, тримера, додекамера или мультимера. В физиологических условиях в здоровом легком

SP-D преимущественно находится в форме мультимеров и додекамеров. При развитии воспаления, сопровождающегося усилением продукции NO, происходит распад мультимеров до тримеров и мономеров. Подобная мультифункциональная структура белка позволяет SP-D выступать в качестве бивалентного фактора и определять двойственность иммунного ответа [21]. SP-D связывается с различными рецепторами на поверхности альвеолярных макрофагов и в зависимости от своей структуры может стимулировать про- или противовоспалительную активность макрофагов, то есть формирование M1 или M2 фенотипа макрофагов. M1 макрофаги обладают выраженными фагоцитирующими и бактерицидными свойствами. M2 макрофаги продуцируют противовоспалительные цитокины, такие как IL-10, IL-13, и содействуют ангиогенезу, репарации и ремоделированию тканей. В настоящее время изучение влияния SP-D на продукцию Th1 и Th2 цитокинов становится ключевым моментом в понимании роли SP-D в регуляции воспаления и всего иммунного ответа [12].

Как оказалось, у больных с ХОБЛ наблюдается четкая обратная зависимость между тяжестью заболевания и уровнем SP-D в сыворотке, тогда как для СС16 (белок-16 клеток Клара) или СРБ (С-реактивного белка), такой корреляции не наблюдалось. Таким образом, уровень SP-D в БАЛ и/или сыворотке можно использовать в качестве биомаркера повреждения легких и для прогнозирования исходов состояния пациентов с ХОБЛ [14]. Было показано, что удаление SP-D гена (SP-D (-/-)) приводит к увеличению количества и размера макрофагов в легких, нарушению профиля сурфактантных фосфолипидов, увеличению активности металлопротеаз, оксидативному и нитрозативному стрессу, а также повышению базального уровня воспаления в легких с последующим развитием эмфиземы и повышению восприимчивости организма к бактериальным и вирусным инфекциям [13].

Недавние исследования выявили, что SP-D также вырабатывается в гладких мышцах коронарных артерий и участвует в модуляции местного воспалительного ответа. При этом эксперименты на генно-инженерных мышах, у которых SP-D не синтезируется, показали замедленное по сравнению с обычными мышами развитие атеросклероза при диете с повышенным содержанием липидов [26]. Интересным является и то, что в сосудистой стенке SP-D выполняет ту же противовоспалительную функцию, что и в легких, за счет угнетения экспрессии ИЛ-8 [19].

Внимание клиницистов к SP-D обусловлено тем, что существует корреляция между выработкой этого белка и прогрессированием легочных заболеваний. Роль сурфактантного белка D изучалась изолированно при ХОБЛ, бронхиальной астме, саркоидозе, а также легочной гипертензии и эндотелиальной дисфункции. В ряде работ было показано, что у курящих пациентов без ХОБЛ, а также у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ снижено содержание SP-D в БАЛ [24]. По данным исследований Wright J.R. снижение содержания SP-D может быть связано с тем, что альвеолярные макрофаги могут поглощать и разрушать SP-D и/или с тем, что из-за повреждения легочного эпителия и нарушения проницаемости капилляров при воспалении, происходит «утечка» SP-D в системный кровоток, как показали Eisner M.D., P. Parsons, M.A. Matthay, et al. [16]

Недавние исследования группы ученых под руководством Eisner MD показывают, что увеличение сывороточной концентрации сурфактантного белка D связано с прогрессированием ХОБЛ и ухудшением такого параметра внешнего дыхания, как ОФВ₁. В связи с этим его рассматривают как важный легочно-специфический маркер выраженности заболевания [14]. Не исключено, что попадание SP-D в системный кровоток может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний и смертности пациентов с ХОБЛ, так как известна его роль в развитии эндотелиальной дисфункции при ХОБЛ [15]. Последние исследования показали, что повышенный уровень SP-D у курящих в настоящее время и куривших в прошлом пациентов является самостоятельным фактором риска смерти от сердечно-сосудистой патологии, который не зависит от пола, возраста и концентрации липидов в плазме крови [13]. В связи с этим SP-D заслуживает самого внимательного изучения как возможный предиктор сердечно-сосудистой патологии.

Выводы

Таким образом, при ведении больных ХОБЛ важно учитывать сопутствующие заболевания в связи с высокой вероятности развития коморбидной патологии и уделять особое внимание обследованию сердечно-сосудистой системы. При этом результаты исследования новых легочно-специфических маркеров позволяют рассчитывать на появление нового предиктора прогрессирования заболевания и формирования сердечно-сосудистой патологии.

Список литературы

1. Авдеев Н.С. Клиническое значение С-реактивного белка при ХОБЛ // Медицинский вестник. – 2009. – № 18 (487).

2. Блюм Н.Э. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 22. – С. 1620–1621.

3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2008 г.): пер. с англ.; под ред. А.С. Белевского. – М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2009. – 100 с., ил.

4. Диагностика и лечение сердечной недостаточности при хронической обструктивной болезни легких / Н.К. Казанбиев, Д.Н. Казанбиев, З.Н. Атаева // Клиническая медицина. – 2011. – № 2.

5. Кароли Н.А., Ребров А.П. Смертность при хронической обструктивной болезни легких. Роль коморбидности // Клини. мед. – 2006. – № 7. – С. 397–412.

6. Курашвили Л.В., Васильков В.Г. Липидный обмен при неотложных состояниях. – Пенза: Пензенский институт усовершенствования врачей, 2003. – 198 с.

7. Легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев, НИИ пульмонологии Минздрава РФ. – М.: Consilium medicum Том 06/N 1/2004.

8. Воспаление и легочная гипертензия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С.Н. Наконечников, Л.Г. Рагова, И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, А.В. Рвачева, К.А. Зыков, В.П. Масенко // Системные гипертензии номер. – 2011. – № 1. – С. 15–18.

9. Хроническая обструктивная болезнь легких при дефиците α1-антитрипсина (синдром Лаурелла-Эрикссона) / С.И. Овчаренко, И.М. Королева, Н.А. Лакшина, Е.А. Сон, Я.К. Галецкайте // Consilium medicum. – 2011. – № 3. – С. 43–46.

10. Полосьянц О.Б., Алексанян Л.А. Витамины-антиоксиданты в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Рус. мед. журн. – 2005. – № 13 (11). – С. 780–784.

11. Сукманова И.А., Яхонтов Д.А. Функция эндотелия и уровень мозгового натрий-уретического пептида мужчин с систолической сердечной недостаточностью в разных возрастных группах // Цитокины и воспаление. – 2009. – № 1. – С. 10–15.

12. Sp-d контролирует баланс th1 и th2 цитокинов и обладает признаками эндогенного фактора репрограммирования макрофагов / Е.Н. Вассерман, С.В. Лямина, Ш.Л. Шимшелашвили, Е.В. Абрамова, В.А. Назаров, С.В. Круглов, Е.В. Мальшева, М.Ф. Беарс, А.Д. Гоу, И.Ю. Мальшев // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 6. – С. 28–36

13. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // N. Engl. J. Med. – 2004. – № 350. – P. 1005–1012.

14. Don D Sin*, Rochelle Leung, Wen Q Gan and SF Paul Man. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study. BMC Pulmonary Medicine 2007, 7:13.

15. Don D Sin*, Rochelle Leung, Wen Q Gan and SF Paul Man. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study // BMC Pulmonary Medicine. – 2007. – № 7:13. – P. 1–7.

16. Eisner M.D., Parsons P., Matthay M.A., et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury // Thorax. – 2003. – Vol. 58. – P. 983–8.

17. John Hill, Claire Heslop, S.F. Paul Man, Jiri Frohlich, John E. Connett, Nick R. Anthonisen, Robert A. Wise, Donald P. Tashkin, and Don D. Sin Circulating surfactant protein-D and the risk of cardiovascular morbidity and mortality Eur // Heart J. – 2011 : ehr124v1-ehf124.

18. Hall W.H., Ramachandran R., Narayan S. et al. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score // BMC Cancer. – 2004. – № 4. – 94 p.

19. Kirkwood A. Pritchard, Jr. Surfactant protein D: not just for the lung anymore // Am J Physiol Heart Circ Physiol 294:H1994. – 2008. First published 4 April 2008;

20. Man S.F., Connett J.E., Anthonisen N.R., Wise R.A., Tashkin D.P., Sin D.D.: C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. – 2006. – № 61(10). – P. 849–853.

21. Man S.F., Xing L., Connett J.E., Anthonisen N.R., Wise R.A., Tashkin D.P., Zhang X., Vessey R., Walker T.G., Celli B.R., Sin D.D. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD? // *Eur Respir J*. – 2008 Dec. – № 32(6). – P. 1451–7.

22. Mary Y.K. Lee; Grith L. Sørensen; Uffe Holmskov; Paul M Vanhoutte. The presence and activity of SP-D in porcine coronary endothelial cells depend on Akt/PI3K, Erk and nitric oxide and decrease after multiple passaging // *Molecular immunology*. – 2009. – № 46(6). – P. 1050–7.

23. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: role of comorbidities // *Eur. Respir. J*. – 2006. – № 28. – P. 1245–1257.

24. Sin D.D., Pahlavan P.S., Man. P.S. Paul. Surfactant Protein D: A Lung Specific Biomarker in COPD?: Potential Biological Roles of SP-D in COPD // *Ther Adv Resp Dis*. – 2008. – № 2 (2). – P. 65–74.

25. Smith C.A., Harrison D.J. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema // *Lancet*. – 1997. – № 350(9078). – P. 6303.

26. Snyder G.D., Oberley-Deegan R.E., Goss K.L., Romig-Martin S.A., Stoll L.L., Snyder J.M., Weintraub N.L. Surfactant protein D is expressed and modulates inflammatory responses in human coronary artery smooth muscle cells // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (March 21, 2008); doi:10.1152/ajpheart.91529.2007.

References

1. Avdeev. N.S. Klinicheskoe znachenie S-reaktivnogo belka pri HOBL // *Medicinskij vestnik*. 2009 no. 18 (487)

2. Bljum N.Je. Osobennosti citokinovogo balansa pri hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih // *Russkij medicinskij zhurnal*. 2006. no. 22. pp. 1620–1621.

3. Global'naja strategija diagnostiki, lechenija i profilaktiki hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih (peresmotr 2008 g.) / Per. s angl. pod red. Belevskogo A.S. – M.: Izdatel'skij holding «Atmosfera», 2009. 100 p., il.

4. Diagnostika i lechenie serdechnoj nedostatochnosti pri hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih. N.K. Kazanbiev, D.N. Kazanbiev, Z.N. Ataeva. *Klinicheskaja medicina* no. 2 2011

5. Karoli N.A., Rebrov A.P. Smernost' pri hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih. Rol' komorbidnosti. *Klin. med.* 2006; 7: 397–412.

6. Kurashvili L.V., Vasil'kov V.G. Lipidnyj obmen pri netlozhnyh sostojanijah. – Penza: Penzenskij institut usovershenstvovaniya vrachej, 2003. 198 p.

7. Legochnaja gipertenzija pri hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih, S.N. Avdeev, NII pul'monologii Minzdrava RF, Moskva Consilium medicum Tom 06/N 1/2004

8. Nakonechnikov S.N., L.G. Ratova, I.E. Chazova, T.V. Martynjuk, A.V. Rvacheva, K.A. Zykov, V.P. Masenko. Vospalenie i legochnaja gipertenzija u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'ju legkih. *Sistemnye gipertenzii nomer 1*, 2011. pp. 15–18.

9. Ovcharenko S.I., Koroleva I.M., Lakshina N.A., Son E.A., Galeckajke Ja.K. Hronicheskaja obstruktivnaja bolezni' legkih pri deficite a1-antitripsina (sindrom Laurella-Jerikssona). *Consilium medicum*, 2011. no. 3. pp. 43–46.

10. Polos'janc O.B., Aleksanjan L.A. Vitaminy-antioksidanty v profilaktike i lechenii serdechno-sosudistyh zabolevanij. *Rus. med. zhurn.* 2005; 13 (11): 780–784.

11. Sukmanova I.A./, Jahontov D.A. Funkcija jendotelija i uroven' mozgovogo natrij-ureticheskogo peptidau muzhchin s sistolicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju v raznyh vozrastnyh gruppah. *Citokiny i vospalenie*, 2009. 1. pp. 10–15.

12. Sp-d kontroliruet balans th1 i th2 citokinov i obladaet priznakami jendogenogo faktora reprogramirovaniya makrofagov E.N. Vasserman, S.V. Ljamina, Sh.L. Shimshelashvili, E.V. Abramova, V.A. Nazarov, S.V. Kruglov, E.V. Malysheva,

M.F. Bears, A.D. Gou, I.Ju. Malyshev *Zhurnal «Fundamental'nye issledovanija»*, 2010, no. 6: 28–36

13. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *N. Engl. J. Med.* 2004. no. 350. pp. 1005–1012.

14. Don D Sin*, Rochelle Leung, Wen Q Gan and SF Paul Man. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study. *BMC Pulmonary Medicine* 2007, 7:13.

15. Don D Sin*, Rochelle Leung, Wen Q Gan and SF Paul Man. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study // *BMC Pulmonary Medicine*. 2007. no. 7:13. pp. 1–7.

16. Eisner M.D., Parsons P., Matthay M.A., et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury // *Thorax*. 2003. Vol. 58. pp. 983–8.

17. John Hill, Claire Heslop, S.F. Paul Man, Jiri Frohlich, John E. Connett, Nick R. Anthonisen, Robert A. Wise, Donald P. Tashkin, and Don D. Sin Circulating surfactant protein-D and the risk of cardiovascular morbidity and mortality *Eur // Heart J*. 2011 : ehr124v1-ehr124.

18. Hall W.H., Ramachandran R., Narayan S. et al. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score // *BMC Cancer*. 2004. no. 4. 94 p.

19. Kirkwood A. Pritchard, Jr. Surfactant protein D: not just for the lung anymore // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294:H1994. 2008. First published 4 April 2008;

20. Man S.F., Connett J.E., Anthonisen N.R., Wise R.A., Tashkin D.P., Sin D.D.: C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2006. no. 61(10). pp. 849–853.

21. Man S.F., Xing L., Connett J.E., Anthonisen N.R., Wise R.A., Tashkin D.P., Zhang X., Vessey R., Walker T.G., Celli B.R., Sin D.D. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD? // *Eur Respir J*. 2008 Dec. no. 32(6). pp. 1451–7.

22. Mary Y.K. Lee; Grith L. Sørensen; Uffe Holmskov; Paul M Vanhoutte. The presence and activity of SP-D in porcine coronary endothelial cells depend on Akt/PI3K, Erk and nitric oxide and decrease after multiple passaging // *Molecular immunology*. 2009. no. 46(6). pp. 1050–7.

23. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: role of comorbidities // *Eur. Respir. J*. 2006. no. 28. pp. 1245–1257.

24. Sin D.D., Pahlavan P.S., Man. P.S. Paul. Surfactant Protein D: A Lung Specific Biomarker in COPD?: Potential Biological Roles of SP-D in COPD // *Ther Adv Resp Dis*. 2008. no. 2 (2). pp. 65–74.

25. Smith C.A., Harrison D.J. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema // *Lancet*. 1997. no. 350(9078). pp. 6303.

26. Snyder G.D., Oberley-Deegan R.E., Goss K.L., Romig-Martin S.A., Stoll L.L., Snyder J.M., Weintraub N.L. Surfactant protein D is expressed and modulates inflammatory responses in human coronary artery smooth muscle cells // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (March 21, 2008); doi:10.1152/ajpheart.91529.2007.

Рецензенты:

Соколов Е.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», г. Москва;

Кузьмина Л.П., д.б.н., профессор, заведующая клиническим отделом профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицины труда» Российской академии медицинских наук, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 8.02.2013.