

## ГЛАВА 2. РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ

В.А. Невзорова, Т.А. Бродская, Л.Г. Присеко

### CHAPTER 2. ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DEVELOPMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY CONDITIONS

Vera A. Nevzorova, Tat'yana A. Brodskaya, Lyudmila G. Priseko

Существуют несомненные доказательства участия сосудистого эндотелия в развитии местных и системных эффектов при воздействии патогенных частиц и газов в реализации всего каскада патогенетических событий при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Механизмы повреждения кровеносных сосудов продуктами горения табака в настоящее время активно изучаются и в целом описываются как достаточно универсальные. Доказана корреляция между интенсивностью курения табака и снижением функции легких [1]. В целом, последовательность событий, изменяющих функциональные свойства эндотелия, можно описать следующим образом. Повреждающие факторы (различные по характеру, интенсивности и продолжительности) активируют и/или повреждают эндотелий, постепенно истощая его компенсаторные возможности и приводя к аномальному (измененному) ответу на одни и те же повреждающие факторы и даже на обычные раздражители. Это приводит к длительной вазоконстрикции, повышению уровня адгезии и свертываемости, ослаблению барьерной функции, усилению клеточной пролиферации и ряду других последствий с определенной патофизиологической реализацией: росту напряжения сдвига на эндотелии (сосудистой гипертензии), отеку, утрате геометрии или ремоделированию сосудов и др.

Эндотелий справедливо считается связующим звеном «порочного круга» сосудистой дисфункции при ХОБЛ, которая наблюдается как на локальном, так и на системном уровне [1]. При кратковременном действии повреждающих агентов эндотелий выполняет защитную функцию, но при продолжительном повреждении начинает играть ключевую роль в патогенезе целого ряда системных эффектов за счет переключения активности эндотелиальных клеток на синтез оксидантов, вазоконстрикторов, агрегантов и тромбогенных факторов, приводя к эндотелиальной дисфункции (ЭД). Безусловно важным фактором инициации ЭД является **воспаление**. ЭД может развиваться вследствие активной трансэндотелиальной миграции нейтрофилов, которая регулируется мембранным белком МАС-1 и его взаи-

модействием с молекулой межклеточной адгезии-1 (*intercellular adhesion molecule – ICAM-1*) на поверхности эндотелиальных клеток. Обнаружено, что при ХОБЛ высокий уровень ICAM-1 в сыворотке крови обратно пропорционально связан со снижением легочной функции и развитием эмфиземы [2]. Другая молекула клеточной адгезии, ELAM-1 (*endothelial-leukocyte adhesion molecule-1*), обеспечивает адгезию лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов и субпопуляции Т-клеток) к активированному сосудистому эндотелию в начальных фазах воспаления, а повышение ее сывороточного уровня отмечено у пациентов с ХОБЛ [3]. Помимо усиления трансэндотелиальной миграции нейтрофилов значимую роль в нарушении целостности эндотелиальной выстилки сосудов при ХОБЛ играет усиление процессов апоптоза эндотелиальных клеток. Это происходит за счет блокады сосудистого эндотелиального фактора роста (*vascular endothelial growth factor – VEGF*) [4], активации трансмембранного регулятора муковисцидоза (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – CFTR*) и антипротеазы SERPINF1, которая действует как ингибитор ангиогенеза, вызывая апоптоз эндотелиальных клеток [5]. Также установлено, что к прямому повреждению клеток и апоптозу могут приводить и активные формы кислорода (АФК), образующиеся в процессе окислительного стресса при ХОБЛ [4]. Об эндотелиальном апоптозе косвенно свидетельствует высокий уровень циркулирующих эндотелиальных микрочастиц (*endothelial microparticles – EMPs*) у пациентов с ХОБЛ. EMPs представляют собой небольшие везикулы, высвобождаемые из поврежденных или апоптотических эндотелиальных клеток, которые могут использоваться для измерения ЭД [6]. Показано, что у курильщиков содержание циркулирующих EMPs увеличивается уже на ранних стадиях ХОБЛ; у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ регистрируют высокий уровень EMPs, ассоциированный с прогрессирующим снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) [6, 7]. Устойчивыми и воспроизводимыми маркерами **системного воспаления** и сосудистой дисфункции при ХОБЛ признаются такие показатели, как повыше-

ние концентрации циркулирующих CD8<sup>+</sup>, интерлейкинов (IL)-6, -8, -1 $\beta$ , фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , ICAM-1, E-селектина и острофазовых белков, включая С-реактивный белок (СРБ) [1, 6]. Рост концентрации СРБ играет важную роль в прогрессировании атеросклероза у больных ХОБЛ и является предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [8].

Большое значение в восстановлении эндотелиального слоя и поддержании его нормальной функции имеют предшественники эндотелиальных клеток (*endothelial progenitor cells* – EPCs). Они являются полипотентными стволовыми клетками и мобилизуются из костного мозга в циркулирующую кровь [9, 2]. На ранних этапах развития ЭД регистрируется повышение уровня EPCs. Предполагается, что сосудистое повреждение стимулирует выпуск EPCs из костного мозга как защитную реакцию организма, однако при развитии системной патологии продукция этих клеток истощается. У пациентов с ХОБЛ количество циркулирующих EPCs снижено [9]. Установлено, EPCs при ХОБЛ функционально неполноценные и их способность к мобилизации и восстановлению эндотелия резко ограничена, что продемонстрировано в экспериментах на животных и в клинических исследованиях [10]. Также показано, что низкий уровень циркулирующих EPCs является предиктором будущих сердечно-сосудистых событий [11], в т. ч. связанных с развитием клонального гемопоэза с неопределенным потенциалом [12].

ЭД во всем многообразии вносит значительный вклад в патогенез ХОБЛ начиная с ранних стадий заболевания [1, 13–15]. Тяжесть ЭД зависит от степени заболевания и связана со снижением ОФВ<sub>1</sub> и частыми обострениями [1, 15]. Проявления ЭД на ранних стадиях ХОБЛ наблюдаются в различных сосудистых бассейнах, включая сосуды малого и большого круга кровообращения [16, 17]. Установлено влияние ЭД на ухудшение переносимости физических нагрузок и потерю мышечной массы у пациентов с ХОБЛ [18], а также на риск развития ССО и хронической сердечной недостаточности [19–21].

Эндотелий участвует в развитии местных и системных эффектов как при воздействии табачного дыма, так и в дальнейшем – при формировании ХОБЛ [15]. Каскад событий, приводящих к изменению функциональных свойств эндотелия, инициируется избыточной активацией эндотелий-зависимых субстанций с постепенным истощением компенсаторных возможностей эндотелия и его искаженным ответом как на эти же повреждающие факторы, так и на обычные стимулы. Часть эффектов, в частности связанных с ренин-ангиотензиновой системой и участием эндотелия в процессах воспаления, имеют не только местное, но и системное значение [22]. На рис. 1 показаны место и роль функционального дисбаланса эндотелий-зависимых механизмов в патогенезе ХОБЛ (адаптировано по [15]).

Одним из значимых факторов инициации и усугубления ЭД при ХОБЛ является **оксидативный стресс**



Рис. 1. Курение, ХОБЛ и эндотелиальная дисфункция (по Nevzorova V., Brodskaya T., Zakharchuk N., 2018 [15])

(ОС) [23]. Ткань легких в большом количестве содержит субстрат перекисного окисления липидов — ненасыщенные жирные кислоты, продукты окисления которых стимулируют активность протеинкиназы-С, высвобождение кальция, снижают синтез оксида азота (NO), нарушают эндотелий-зависимую вазодилатацию, дезориентируют механизмы репликации эндотелиальных клеток и ангиогенеза, индуцируют апоптоз. Главными участниками ОС являются АФК — небольшие молекулы с исключительной реактивностью, обеспечиваемой наличием неспаренного электрона на внешнем электронном уровне. Наиболее важными из них являются гидроксильный радикал ( $\text{OH}^\cdot$ ), супероксидный анион-радикал ( $\text{O}_2^\cdot$ ), перекись водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), нитратный радикал ( $\text{NO}_3^\cdot$ ) и пероксинитрит ( $\text{ONOO}^-$ ). АФК постоянно образуются в живой клетке как продукты нормального метаболизма кислорода и выступают медиаторами важных внутриклеточных сигнальных путей. Нормальные функции АФК включают в себя индукцию иммунной системы, мобилизацию систем ионного транспорта, запуск процессов программируемой клеточной смерти (апоптоза). АФК регулируют тонус сосудов путем влияния на эндотелий-зависимое расслабление, которое зависит от равновесия между  $\text{O}^{2-}$  и NO. Поскольку  $\text{O}^{2-}$  захватывает NO с образованием пероксинитрита  $\text{ONOO}^-$ , то в условиях усиленной генерации  $\text{O}^{2-}$ , характерных для ОС, равновесие смещается от вазодилаторного эффекта NO в сторону повреждающего действия  $\text{ONOO}^-$ . Химические реакции с участием  $\text{ONOO}^-$  вызывают апоптоз сосудистых эндотелиоцитов, стимулирование воспалительных процессов, снижение механизмов защиты от других свободных радикалов, участвуют в перепрограммировании фенотипов гладкомышечных клеток и способствуют их пролиферации и гипертрофии. В больших количествах АФК способны разрушать такие биологически важные молекулы, как липиды, нуклеиновые кислоты и белки, что приводит к повреждению клеток и нарушению внутри- и внеклеточного гомеостаза.

Вклад курения в развитие ОС доказывается тем, что во время одной затяжки сигареты в легкие курильщика попадает множество молекул свободных радикалов, образующихся во время сгорания табака [24]. В свою очередь, в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХОБЛ на фоне курения увеличивается концентрация  $\text{H}_2\text{O}_2$ , продуктов перекисного окисления липидов (8-изопростана, 4-гидроксинонена и малондиальдегида), лейкотриена В4 и миелопероксидазы, особенно при обострении заболевания [25]. В пользу системного характера ОС при ХОБЛ свидетельствует факт повышенного содержания продуктов перекисного окисления липидов как в дыхательной, так и в скелетной мускулатуре.

Помимо активации ОС, в развитии ЭД при респираторной патологии задействовано изменение в системе антиоксидантов в виде нарушения ферментативных и неферментативных механизмов.

К основным составляющим ферментативных механизмов относятся супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза-1, а неферментативных — глутатион, мочевиная кислота, витамины С и Е. Основным антиоксидантом является супероксиддисмутаза, концентрация которой в норме на 2 порядка превышает содержание NO. Это создает препятствие для образования пероксинитрита  $\text{ONOO}^-$ , поэтому при физиологических условиях антиоксидантная система справляется с устранением избыточного синтеза  $\text{O}_2^\cdot$ . Продемонстрировано, что курение сопровождается потерей фермента глутатионпероксидазы-1 в легких и способствует локальному воспалению в легочной ткани, а использование препарата эбселена, синтетического аналога глутатионпероксидазы, снижает его активность. При ХОБЛ наблюдается дисбаланс в системе антиоксидантов: в бронхоальвеолярной жидкости уменьшается содержание витамина С, глутатиона и глутатионпероксидазы-1 [25]. Помимо участия в развитии ЭД ряд генетических полиморфизмов внеклеточной супероксиддисмутазы одновременно связан со снижением легочной функции и риском развития ограничения воздушного потока, типичного для ХОБЛ [26].

Ситуационная и постоянная гипоксемия при респираторной патологии инициирует каскад патофизиологических механизмов, участвующих в развитии системной сосудистой дисфункции. В экспериментальных моделях на животных показано, что гипоксия сопровождается усилением процессов перекисного окисления липидов и снижением уровня антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы в миокардиальной ткани крыс [27]. Установлено, что гипоксия стимулирует макрофаги к тому, чтобы увеличивать продукцию пенистых клеток — основного элемента нестабильных атеросклеротических бляшек [28]. В ответ на гипоксию увеличивается экспрессия клеточных молекул адгезии ICAM-1 и P-селектина на мембранах эндотелиальных клеток, что способствует адгезии лейкоцитов к активированному эндотелию, миграции нейтрофилов и провоспалительных цитокинов через сосудистую стенку, а также инициирует локальный воспалительный ответ [29, 30]. У больных ХОБЛ на фоне гипоксии повышаются агрегация тромбоцитов и синтез тромбосана А2 и снижается выработка простациклина, что нарушает антитромбогенную активность эндотелия и может быть связано как с влиянием гипоксемии на метаболическую активность мембраны тромбоцитов, так и с нарушением функциональной активности эндотелия [31]. Одновременно гипоксия вносит вклад в суперпродукцию эндотелина-1. Дополняя и усиливая свободнорадикальное и перекисное окисление, упомянутый патологический каскад является связующей нитью в развитии системной сосудистой дисфункции. В специальной литературе активно обсуждается вопрос о связи процессов ремоделирования сосудов малого диаметра в ответ на воздействие табачного дыма с механизмами избыточного фибро-

образования, затрагивающего как в целом сосудистое русло, в т. ч. малого круга кровообращения, так и легочную паренхиму и миокард. В качестве объединяющего патогенетического механизма рассматривается процесс трансдифференцировки гладких миоцитов из эндотелиоцитов в результате процессов эндотелиально-мезенхимального перехода, накопления мезенхимальных клеток – предшественников миофибробластов, рекрутмента и дедифференцировки циркулирующих прогениторных клеток и др. [32].

Опыт собственных исследований и данные литературы позволяют говорить о важной роли **митохондриальной дисфункции** в развитии ЭД и системного сосудистого старения (рис. 2). Накопление клеточного пула с провоспалительным или «состаренным» фенотипом рассматривается в качестве маркера компенсаторных и дезадаптационных реакций в ответ на процессы клеточного повреждения при системном воспалении и считается одним из отличительных признаков старения тканей [10, 33].

Особенностями «состаренного» фенотипа клеток являются сокращение числа митохондрий и копий митохондриальной ДНК, а также потеря митохондриального белка в тканях. Помимо морфологических изменений происходит угнетение функции

митохондрий, снижается активность их белков и ферментов, в частности ацилкарнитинтрансферазы и адениннуклеотидтрансферазы. Изменения функций митохондрий могут быть вторичными – в ответ на гормональные, нейрогуморальные и прочие стимулы [34]. Такая трансформация связана с нарушением структуры митохондрий и изменением их активности под влиянием особых генетических и фенотипических факторов. Имеются данные о снижении экспрессии митохондриальной ДНК в различной степени, а также о повышении уровня ее мутаций в разных условиях и в зависимости от типа клеток и тканей. Обсуждаются роль коактиваторов митохондриального биогенеза и особенности транскрипционных факторов, участвующих в генерации митохондрий [35].

Индикаторным показателем избыточного сосудистого старения при ХОБЛ является **повышение жесткости аорты**. Изменение биомеханических свойств крупных артерий как один из этапов сосудистого ремоделирования может быть оценено при исследовании скорости пульсовой волны (СПВ) и/или пульсового артериального давления (АД) и рассматривается как один из важных признаков доклинического поражения органов-мишеней, повышающе-

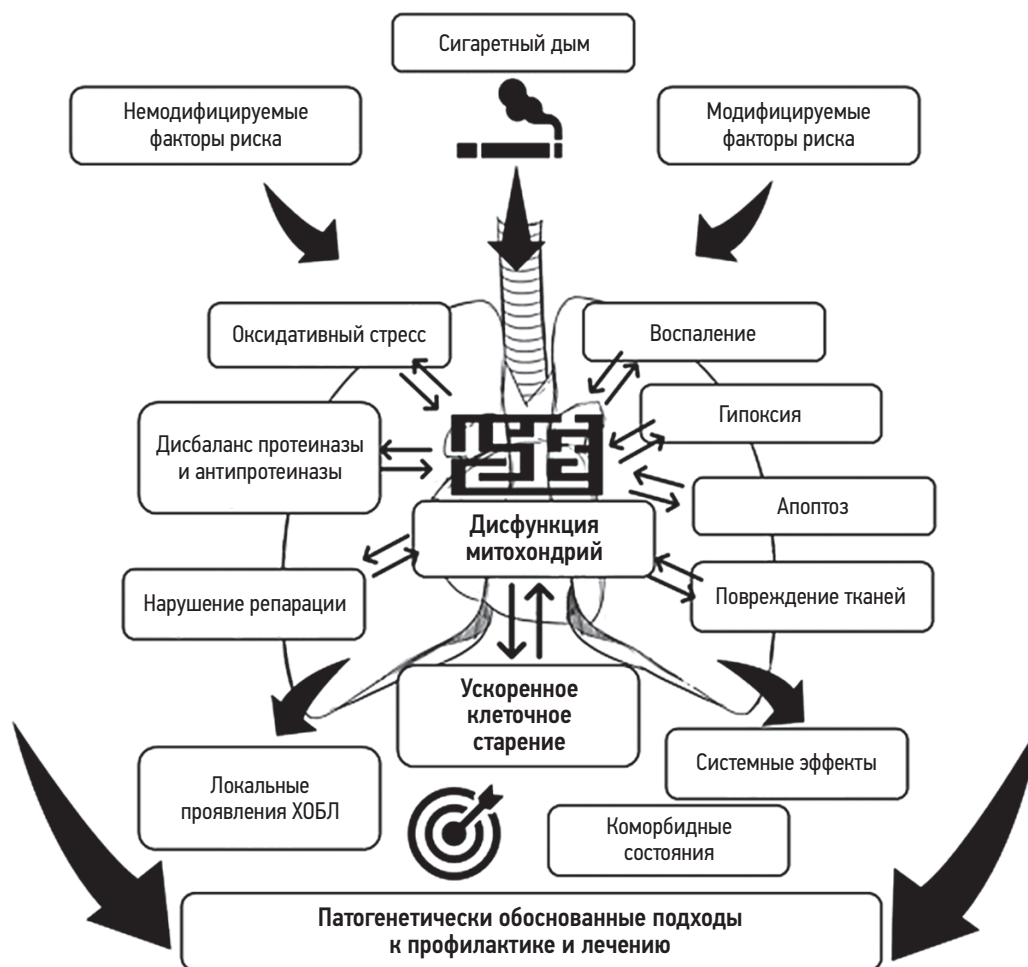


Рис. 2. Дисфункция митохондрий в развитии преждевременного сосудистого старения при ХОБЛ



го риск ССО [15]. В популяционном исследовании *Copenhagen County population* установлено, что с увеличением СПВ > 12 м/с риск возникновения ССО повышается на 50%. Также при ХОБЛ установлено повышение артериальной жесткости. Увеличение СПВ имеет отрицательную корреляционную зависимость с показателями ОФВ<sub>1</sub> и прямую – с частотой обострений ХОБЛ. Одной из ведущих причин повышенной артериальной жесткости при данном заболевании является системное воспаление. Установлена тесная прямая корреляция между уровнями СРБ, IL-6 и СПВ при ХОБЛ. Как важная особенность патогенеза ХОБЛ, нарушение механических свойств аорты и крупных артерий способствует прогрессированию поражения сердечно-сосудистой системы и увеличению кардиоваскулярного риска (КВР) [36, 37]. На рис. 3 представлена сравнительная картина патогенетических условий, приводящих к поражению сосудов у пациентов с ХОБЛ.

Все кровеносные сосуды, кроме истинных капилляров, содержат в своей структуре эластические, коллагеновые и гладкомышечные клетки (ГМК). В неизменной или «нормальной» артериальной стенке эластичные волокна носят концентрический характер, расположены параллельно, кольцевые слои в них чередуются с ГМК и закреплены на эластичных и структурных волокнах с помощью гликопротеи-

нов и интегринов, образуя эластичную ламеллу, или функциональную упругую единицу артериальной стенки. Основная функция ламеллы – расширяться во время систолы, сохраняя упругость и обеспечивая импульс давления. Эластичные волокна играют роль пассивного буфера, тогда как ГМК перераспределяют напряжение между волокнами в динамике благодаря своей способности сокращаться и расслабляться [38]. Эндотелиоциты аорты, легочных, коронарных, церебральных сосудов и артерий других бассейнов хотя и схожи анатомически, но существенно различаются генной и биохимической специфичностью, типами рецепторов, набором белков-предшественников, ферментов и трансммиттеров. Среди множества биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является NO. Еще в 1980 г. *Furchgott* и *Zavadzki* показали, что действие большинства веществ, влияющих на тонус сосудов, реализуется эндотелий-зависимым способом [39].

NO присутствует во всех эндотелиальных клетках независимо от размера и функции сосудов. Нормально функционирующий эндотелий непрерывно осуществляет базальную выработку NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы из L-аргинина, что необходимо для поддержания физиологического базального тонуса сосудов, препятствующего их тоническому сокращению. Хроническая ЭД играет

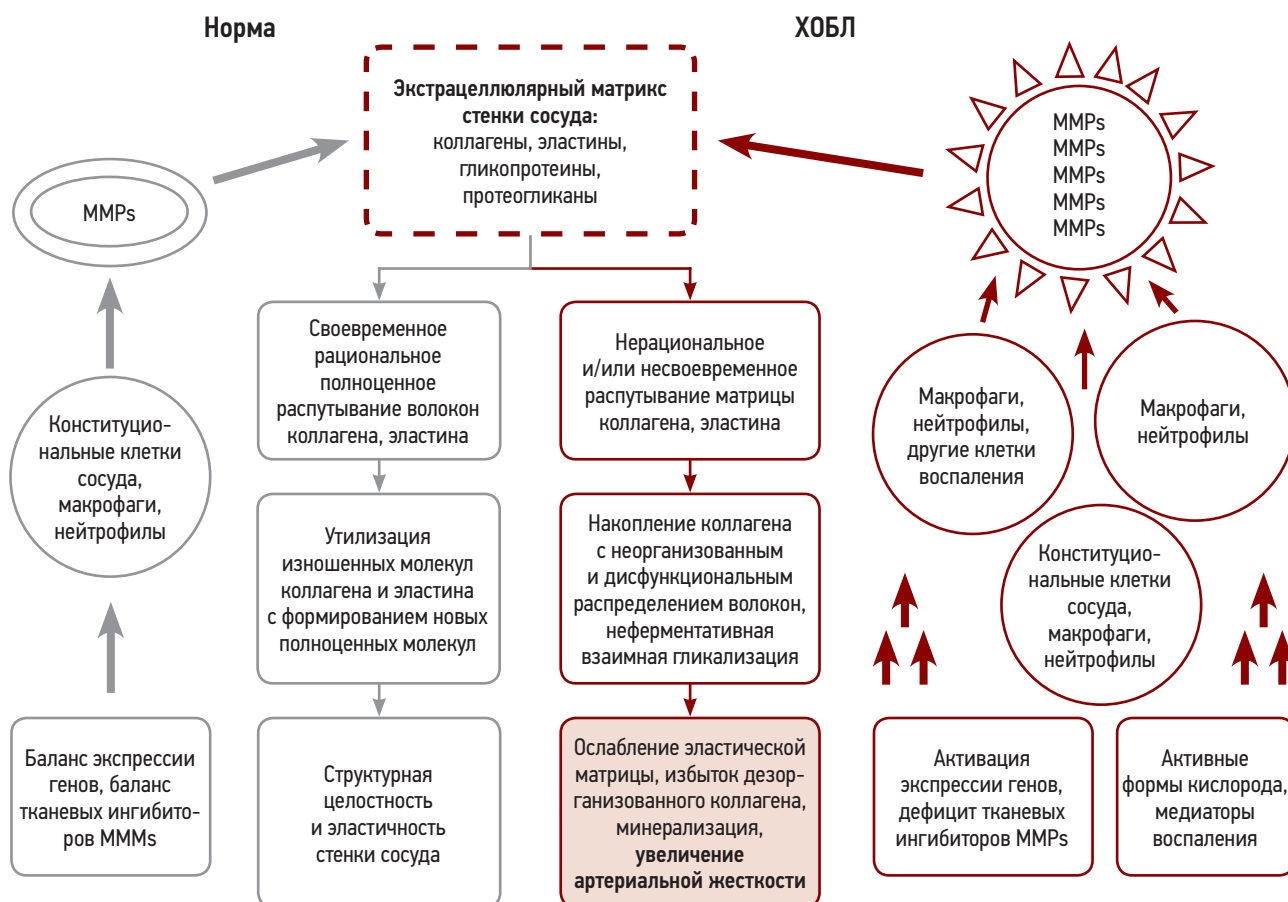


Рис. 3. Предпосылки формирования избыточной артериальной ригидности при ХОБЛ

ключевую роль в ремоделировании сосудов, которое начинается обычно как адаптивный процесс в ответ на изменение условий гемодинамики или активности тканевых и циркулирующих гуморальных факторов. Длительно существующая адаптация сменяется нарушением структуры сосудов в ответ на прямое повреждение атерогенными факторами, гемодинамической нагрузкой, токсичными компонентами табачного дыма и метаболитами. Ремоделирование сосудов – активный процесс, включающий в себя, по крайней мере, 4 основных этапа: клеточную пролиферацию, гибель и миграцию клеток, а также синтез и деградацию внутриклеточного матрикса [40].

Состояние жесткости аорты признается основным интегральным показателем, имеющим четкую патофизиологическую связь с клиническими исходами: установлено, что СПВ (основной показатель артериальной жесткости) может быть лучшим предиктором сердечно-сосудистых событий по сравнению с такими известными факторами риска, как возраст, уровень АД, гиперхолестеринемия и сахарный диабет (СД). Косвенные индексы аортальной жесткости, такие как центральное (аортальное) АД и индекс аугментации, являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий и смертности даже после поправки на различные факторы КВР, включая массу миокарда левого желудочка и определение толщины комплекса интима-медиа при ультразвуковом исследовании сонных артерий. Исследования с оценкой СПВ позволили установить, что увеличение артериальной жесткости является предиктором КВР у практически здоровых лиц, у пациентов с СД, при конечной стадии почечной недостаточности и у пожилых людей.

Значительный вклад в развитие жесткости крупных артерий вносит **дисбаланс матриксных металлопротеиназ (ММП)** – известных регуляторов соединительно-тканного матрикса сосудистой стенки. Семейство ММП относится к протеолитическим ферментам, способным разрушать эластин, денатурировать фибриллярные коллагены и поддерживать баланс в составе экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [41]. ММП являются ключевыми эффекторами тканевого ремоделирования: они экспрессируются во всех тканях на всех этапах онтогенеза; они секретируются в межклеточное пространство и функционируют как при физиологических, так и при патологических условиях. Основная биологическая роль ММП заключается в удалении компонентов ЭЦМ, что необходимо для протекания многих физиологических процессов: эмбриогенеза, морфогенеза, ангиогенеза, инволюции ткани, миграции, адгезии [42].

При развитии хронического системного воспаления экспрессия ММП сходна с экспрессией белков острой фазы и регулируется такими провоспалительными цитокинами, как TNF- $\alpha$  и  $\gamma$  и IL-1 $\beta$ , а также СРБ, которые увеличивают выработку ММП

макрофагами и эндотелиальными клетками. Другими факторами и физическими стимулами, которые также могут влиять на экспрессию ММП, являются курение и механическое напряжение сдвига сосудистой стенки. У пациентов с ХОБЛ сывороточный уровень ММП-9 и ее содержание в макрофагах выше в группе курильщиков [42]. В легочной ткани ММП экспрессируются рядом стромальных клеток, а также нейтрофилами и альвеолярными макрофагами – «ключевыми игроками» воспалительного ответа при ХОБЛ [43]. У пациентов с ХОБЛ обнаружено увеличение ММП-1, -8 и -9 в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и мокроте, которое коррелирует с числом нейтрофилов в мокроте. Иммуноцитохимические исследования клеток БАЛ указывают на повышение активности ММП-2 и ММП-9 в макрофагах и нейтрофилах при обострении заболевания с наличием обратной зависимости от показателей ОФВ<sub>1</sub> [44, 45]. Увеличение уровня ММП происходит в ответ на изменение механического напряжения сосудистой стенки, а когда механическое равновесие восстанавливается, он возвращается к нормальным значениям [46]. Повышенный уровень ММП-9 обнаружен в сыворотке крови, БАЛ и мокроте у пациентов ХОБЛ с повышенной артериальной жесткостью [47]. Количество вновь синтезируемых ММП регулируется в основном на уровне транскрипции, а протеолитическая активность существующих ММП контролируется эндогенными активаторами и ингибиторами. Тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) играют центральную роль в поддержании их баланса. К настоящему времени описано 4 вида ТИМП, имеющих соответствующую нумерацию (ТИМП-1, -2, -3 и -4) и обладающих определенной специфичностью. Так, ТИМП-1 предпочтительно ингибирует ММП-1 и ММП-9, в то время как ТИМП-2 – ММП-2. Соответственно специфическое взаимодействие между ММП и ТИМП является ключевым моментом регуляции ремоделирования тканей [48]. ММП и их ТИМП обеспечивают ключевые позиции в процессах деградации экстрацеллюлярного матрикса и участвуют в развитии сосудистого ремоделирования при ХОБЛ, в т. ч. выполняя роль предикторов кардиоваскулярных событий [41].

**Курение** – доказанный фактор риска возникновения и прогрессирования хронической респираторной патологии: ХОБЛ, интерстициальных заболеваний и рака легких. По данным многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, в России курят более 40% мужчин, а в некоторых регионах доля курящего мужского населения может превышать 70%. Среди российских женщин в последние 20 лет отмечается заметный рост распространения табакокурения: 12,6% в среднем по стране. Повреждающее действие табачного дыма на сосудистый эндотелий прежде всего реализуется через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR) и их многочисленные подтипы. Основным повреждающим фактором при курении являются продукты сгорания табака. Табачный дым

содержит > 5 000 химических веществ [49]. Из них по крайней мере 200 токсичны и ядовиты для людей и животных (бензол, толуол, NO, формальдегид, анилин, синильная кислота и др.) и более чем 50 определены, как известные или возможные канцерогены для человека. В действии метаболитов табачного дыма на сосудистую стенку прежде всего участвует  $\alpha 7$ -подтип и  $\alpha 4\beta 2$ -подтип nAChP-рецепторов, обеспечивающие скорость синаптической передачи и регуляцию сосудистого тонуса и контрактильную активность ГМК [50]. Никотин стимулирует выброс катехоламинов, что приводит к стимуляции  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов, активации внутриклеточной гуанилатциклазы, повышению содержания циклического аденозинмонофосфата в ГМК клетках и развитию вазоконстрикции. Экспрессия nAChP установлена в эндотелиоцитах сосудов и направлена на синтез, транспортировку и метаболизм ацетилхолина [51]. Предполагается, что эндотелиальный пул nAChP обеспечивает участие никотина в ангиогенезе, эффекты которого зависят от продолжительности воздействия стимула и могут иметь разнонаправленный характер, т. е. либо усиливать его, либо вызывать редификацию или уменьшение количества капилляров. В процессе сгорания сигареты ряд веществ преобразуется в свободные радикалы, попадание которых в организм вызывает оксидативный стресс, системное воспаление и ЭД. Свободные радикалы табачного дыма вместе с перекисными соединениями составляют группу оксидантов, которые участвуют в реализации ОС и приводят к повреждению компонентов клетки и межклеточного вещества, в частности эндотелиоцитов и ГМК меди, стимулируя процессы их перепрограммирования.

Компоненты табачного дыма способны нарушать клеточную структуру и процессы межклеточного сигналинга за счет усиления процессов апоптоза, стимуляции перекисного окисления липидов в клеточной мембране, поломки нитей ДНК и РНК, нарушения дыхательной митохондриальной цепи [52]. Краткосрочная экспозиция табачного дыма способствует повреждающему действию его метаболитов на сосудистый эндотелий, а также активации симпатoadреналовой системы [53]. Хроническое воздействие табачного дыма приводит к снижению активности эндотелиальной NO-синтазы и синтеза NO, экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов, активации протеинкиназы C, усилению процессов перекисного окисления липидов с последующим стойким дезадаптивным ремоделированием сосудистой стенки.

Структурно-анатомические изменения в артериальной стенке при повреждающем действии табачного дыма характеризуются диффузным фиброэластическим утолщением интимы, изменением экстрацеллюлярного матрикса с повышением содержания и дезорганизацией коллагена, фрагментацией эластической мембраны, инфильтрацией стенок гладкими миоцитами, фиброзом и кальцификацией [54].

Если в отношении традиционного курения накоплено достаточно данных о роли в патогенезе ХОБЛ, то в отношении **альтернативных способов доставки никотина** (АСДН) признается, что их воздействие пока изучено недостаточно и мы находимся на стадии накопления научных данных [56–58]. Проблемой также является сложность определения точного стажа и интенсивности курения при использовании АСДН (электронных, нагревательных и жидкостных устройств), особенно в случае применения нескольких устройств последовательно или попеременно.

Нами были выполнены исследования, направленные на установление эффектов воздействия никотина на функциональное состояние сосудов при использовании различных средств его доставки. Обследованы 503 курящих пациентов в возрасте от 18 лет, пришедших на диспансеризацию. Среди них было 293 (58,3%) мужчины, средний возраст – 39 (25–55) лет. Всем участникам измеряли АД и сатурацию крови кислородом крови. Также проводилось специально подготовленное анкетирование. В качестве маркеров интенсивности курения использованы метаболиты табачного дыма (СО и СОНб), концентрацию которых в выдыхаемом воздухе определяли посредством смекелайзера (*Micro Medical Micro CO, CareFusion, США*). Уровни содержания СО оценивались как низкий (концентрация СО 1–6 ppm, СОНб – 0,16–0,96%) и средневысокий (уровень СО от 7 до  $\geq 20$  ppm, СОНб – от 1,12 до  $\geq 3,20\%$ ).

Среди участников исследования 67,4% лиц употребляли традиционные сигареты, а 32,6% – АСДН. Получены статистически значимые различия используемого средства доставки никотина в зависимости от пола респондента ( $p = 0,017$ ); в каждой подгруппе более 50% составили мужчины (61,3 и 52,4%). По количеству сигарет/стик/циклов в день преобладали случаи (68,6%), когда кратность потребления была от < 5 до 15. Отмечено, что 16,1% респондентов употребляли более 20 доз никотиновой продукции в сутки в виде сигарет и АСДН. Данные о длительности стажа курения были сгруппированы в 2 категории: 1) < 10 лет; 2)  $\geq 10$  лет. В 1-ю категорию вошли 42,7% исследуемых (110 мужчин и 105 женщин), во 2-ю – 57,3% (183 мужчины и 105 женщин). Установлено, что в исследуемой популяции среди мужчин достоверно чаще встречаются лица со стажем курения > 10 лет ( $p = 0,005$ ). В подгруппе участников в возрасте до 50 лет (табл. 1) стаж курения > 10 лет (34%;  $n = 100$ ) был практически одинаково распространен вне зависимости от СДН ( $p = 0,53$ ). Согласно использованной анкете установлено, что у длительно курящих лиц, вне зависимости от средств доставки никотина, хронические неинфекционные заболевания встречались достоверно чаще ( $p < 0,001$ ). Среди курящих сигареты получено достоверно больше положительных ответов о наличии заболеваний дыхательной (29,9%;  $n = 100$ ;  $p < 0,001$ ) или сердечно-сосудистой системы (28,1%;  $n = 94$ ;  $p = 0,003$ ).



Таблица 1. Характеристика группы участников исследования

Показатели	Вся группа	Курящие сигареты	Использующие АСДН	<i>p</i>
Участники, <i>n</i> (%)	503 (100)	339 (66,4)	159 (33,6)	
Стаж курения > 10 лет, <i>n</i> (%)	288 (57,3)	208 (41,4)	80 (15,9)	0,003*
СО, ppm	14 [10–20]	15,5 [10–20]	11 [7–18]	< 0,001*
СОHb, %	2 [1–3]	3 [2–3]	2 [1–3]	0,001*
Уровень СО:				
низкий, <i>n</i> (%)	80 (15,9)	37 (11,1)	43 (25,4)	< 0,001*
средневысокий, <i>n</i> (%)	423 (84,1)	297 (88,9)	126 (74,6)	< 0,001*
SaO <sub>2</sub> , %	98 [97–99]	98 [97–99]	98 [98–99]	0,04*
САД, мм рт.ст.	128 [120–132]	129 [120–137]	127 [120–130]	0,002*
ДАД, мм рт.ст.	84 [80–90]	85 [80–90]	80 [78–90]	0,043*
ЧСС, уд./мин	78 [72–88]	79 [72–88]	78 [72–87]	0,66
Наличие АГ, <i>n</i> (%)	200 (39,8)	145 (28,8)	55 (11)	0,02*

Примечание: СО – угарный газ, СОHb – карбоксигемоглобин, АГ – артериальная гипертензия, АСДН – альтернативные средства доставки никотина, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, SaO<sub>2</sub> – сатурация крови кислородом; \* – различия между подгруппами курящих сигареты и АСДН статистически значимы при  $p < 0,05$ ; количественные данные представлены как *Me* – медиана и [Q1; Q3] – интерквартильный размах.

Содержание метаболитов СО и СОHb в выдыхаемом воздухе среди курящих сигареты и АСДН не различалось. Нами получено достоверное увеличение концентрации метаболитов табачного дыма у интенсивно курящих лиц ( $p < 0,001$ ) без различий в зависимости от пола ( $p = 0,472$  и  $p = 0,171$ ). По данным исследований, у курильщиков мужского пола, проживающих в Шри-Ланке, обнаружена достоверно высокая концентрация СО и СОHb в выдыхаемом воздухе, показана сильная положительная связь концентрации данных метаболитов и количеством выкуриваемых сигарет в день [17, 56]. В другой работе у курящих кальян выявлено превышение СО в выдыхаемом воздухе практически в 10 раз. На примере здоровых лиц в возрасте 21–39 лет получены данные о том, что повышение концентрации СО в 38 раз больше после курения горячего кальяна чем после электронного [59]. В свою очередь, при использовании электронного кальяна более выражено изменение маркеров ЭД с выраженным увеличением концентраций провоспалительных цитокинов. В нашем исследовании у использующих кальян установлено более высокое среднее содержание СО (13 ppm) в выдыхаемом воздухе по сравнению с другими пользователями АСДН, а уровень содержания СО у пользователей кальяна определялся как средневысокий. Нами получены повышенные значения концентрации СО у курильщиков, что согласуется с данными ряда других исследований. В то же время сведения других авторов неоднозначны: есть данные, что при моноиспользовании традиционных сигарет, в отличие от «двойных потребителей» и пользователей электронных устройств, уровень выдыхаемого СО значительно выше ( $p = 0,029$ ). Высокие значения концентрации СО наблюдаются у тех, кто курит обычные сигареты и АСДН [60, 17].

В качестве скрининговой оценки ЭД использовалось измерение АД. Известно, что связь активного длительного (> 10 лет) курения сигарет ассоциирована с высоким риском развития ЭД, что подтверждается зависимостью САД и ДАД от содержания метаболитов табачного дыма [61]. В нашем исследовании подтверждена связь курения и наличия артериальной гипертензии (АГ) в обеих подгруппах, значения интерквартильного размаха САД и ДАД находились в позициях высокого нормального АД вне зависимости от средства доставки никотина. Между уровнем АД и концентрацией метаболитов табачного дыма получены достоверные корреляционные связи ( $p < 0,005$ ). Шансы повышения АД напрямую возрастали в зависимости от увеличения интенсивности курения. Полученные результаты подкрепляют положения о связи курения с развитием ЭД (вне зависимости от варианта средства доставки никотина), а также о сопоставимом вреде традиционных и новых устройств для потребления табака и его производных.

Для изучения особенностей системного и регионального кровотока в ответ на воздействия продуктов никотина в зависимости от средств его доставки были обследованы 45 курящих пациентов без АГ и сердечно-сосудистых заболеваний (22 женщины, 23 мужчины; средний возраст – 25 (23–29) лет; средний стаж курения – 7 (4–10) лет) [62]. На ультразвуковом сканере *Samsung HSS0* (Южная Корея) с помощью линейного (*LA3-14QAD*) и секторального (*PE2-4*) датчика было выполнено ультразвуковое триплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) на экстракраниальном и интракраниальном уровне с оценкой скоростных показателей. Для определения сосудистой реактивности проводили функциональные тесты: химические – ги-



поксическую (дилатационную) и гипероксическую (констрикторную) пробы; физические – компрессионный тест Гиллера (компрессия общей сонной артерии на протяжении 5 сердечных циклов) с оценкой коэффициента овершута по средней мозговой артерии (СМА) с двух сторон. Гипоксическая проба выполнялась с задержкой дыхания до 30 секунд, гипероксическая проба – с гипервентиляцией до 30 секунд. Нарушение сосудистой реактивности как маркер ЭД в виде снижения констрикторной и дилататорной способности СМА расценивалось при изменении скоростных показателей до пробы и после менее чем на 30% (увеличение при гипоксической пробе, снижение при гипероксической). Коэффициент овершута определялся с помощью соотношения средней скорости кровотока (ТАМХ – средняя по времени максимальная скорость кровотока) в СМА с 2 сторон до и после компрессии общей сонной артерии. За 2 ч до исследования пациенты исключали прием никотина. Повторное измерение АД и сканирование БЦА проводилось после курения (через 10–15 мин.) обычно используемых курительных устройств. По способу доставки никотина пациенты были разделены на 3 группы: в 1-ю вошли участники, курящие сигареты ( $n = 16$ ; 35,6%; средний возраст – 26 (24–35) лет); во 2-ю – используя-

щие электронную систему нагревания табака, ЭСНТ ( $n = 10$ ; 22,2%; средний возраст – 28 лет); в 3-ю – применяющие электронную систему с жидкостью для нагревания, вейп ( $n = 19$ ; 42,2%; средний возраст – 24 года).

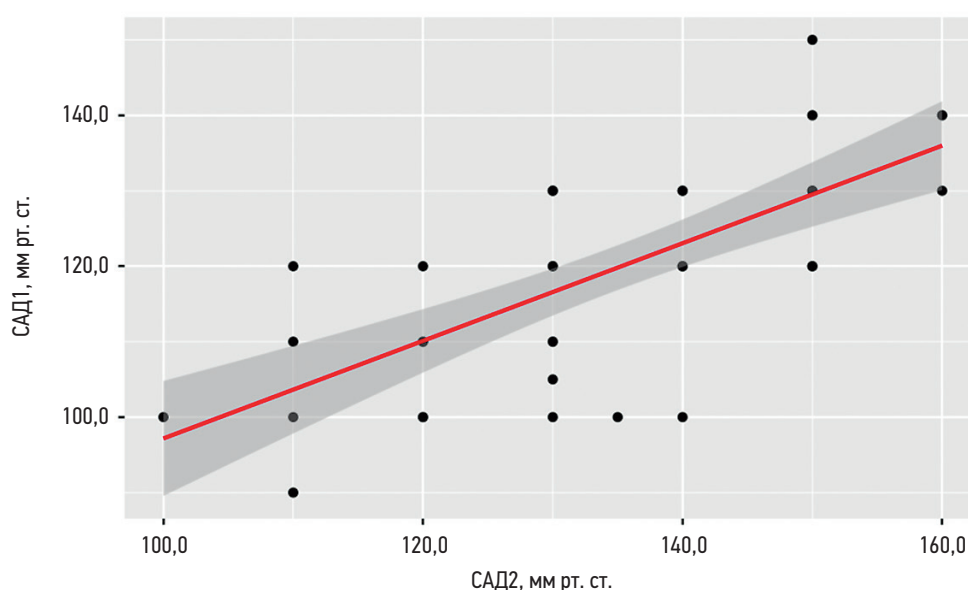
Как показано в табл. 2, средние значения САД достоверно не отличались от способа доставки никотина как до, так после курения ( $p = 0,185$  и  $p = 0,261$ ). Однако, при построении корреляционной зависимости между уровнем АД до и после приема никотина во всех группах (рисунок 4) прослеживается достоверная, значимая прямая связь ( $p < 0,001$ ), что указывают на тесную связь между потреблением никотина независимо от формы доставки и повышением САД.

Следует отметить, что во всех группах обследуемых до курения и после него выявлялись лица с изолированной систолической АГ (ИСАГ): средние значения – 142 и 147,2 мм рт. ст. у 11 и 49% от общего числа пациентов соответственно. Показатели диастолического АД во всех группах до и после курения не выходили за пределы рекомендованных значений. При этом не установлена статистически значимая разница в группах до и после приема никотина относительно числа пациентов с ИСАГ и уровня АД при  $p = 0,185$  и  $0,261$  соответственно (табл. 3). После

**Таблица 2.** Показатели систолического АД в группах курильщиков

Среднее САД, мм. рт. ст.	1-я группа (сигареты, $n = 16$ )		2-я группа (ЭСНТ, $n = 10$ )		3-я группа (вейп, $n = 19$ )	
	до курения, <i>Me</i> [Q1; Q3]	после курения, <i>Me</i> [Q1; Q3]	до курения, <i>Me</i> [Q1; Q3]	после курения, <i>Me</i> [Q1; Q3]	до курения, <i>Me</i> [Q1; Q3]	после курения, <i>Me</i> [Q1; Q3]
	120 [120; 130]	139 [133; 146]	110 [101; 128]	130 [120; 140]	120 [105; 130]	133 [125; 141]

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; *Me* – медиана; [Q1; Q3] – интерквартильный размах; различия статистически не значимы при  $p < 0,185$  и  $p > 0,261$ .



**Рис. 4.** График регрессионной функции, характеризующий зависимость систолического артериального давления от приема никотина  
Примечание: САД1 – среднее систолическое артериальное давление до приема никотина; САД2 – среднее систолическое артериальное давление после приема никотина (вне зависимости от способа доставки); коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $\rho = 0,699$  с заметной теснотой связи по шкале Чеддока при  $p < 0,001$ ).

**Таблица 3.** Артериальное давление и сосудодвигательная функция брахиоцефальных артерий в группах курильщиков

Показатель	Категории	Способ доставки никотина			p
		Сигареты	ЭСНТ	ЭС	
АД до курения	Нет ИСАГ, n (%)	13 (81,2)	9 (90,0)	18 (94,7)	0,446
	Есть ИСАГ, n (%)	3 (18,8)	1 (10,0)	1 (5,3)	
АД после курения	Нет ИСАГ, n (%)	6 (37,5)	6 (60,0)	11 (57,9)	0,396
	Есть ИСАГ, n (%)	10 (62,5)	4 (40,0)	8 (42,1)	
Вазоконстрикторная проба до курения, n (%)	Положительная	4 (25,0)	3 (30,0)	6 (31,6)	0,909
	Отрицательная	12 (75,0)	7 (70,0)	13 (68,4)	
Вазоконстрикторная проба после курения, n (%)	Положительная	0 (0,0)	2 (20,0)	1 (5,3)	0,131
	Отрицательная	16 (100,0)	8 (80,0)	18 (94,7)	
Вазодилататорная проба до курения, n (%)	Положительная	9 (56,2)	8 (80,0)	11 (57,9)	0,419
	Отрицательная	7 (43,8)	2 (20,0)	8 (42,1)	
Вазодилататорная проба после курения, n (%)	Положительная	5 (31,2)	5 (50,0)	10 (52,6)	0,413
	Отрицательная	11 (68,8)	5 (50,0)	9 (47,4)	

Примечание: ЭС – электронные сигареты; ЭСНТ – электронная система нагревания табака; статистически значимые различия не выявлены ( $p > 0,05$ ).

употребления никотина число пациентов с ИСАГ было больше во всех 3 группах с достоверной разницей относительно периода до курения.

По данным ультразвукового исследования БЦА, на экстракраниальном уровне у всех обследованных отсутствовали признаки нарушения дифференцировки и/или утолщение комплекса интима-медиа и атеросклеротические бляшки. Очевидно, это связано с молодым возрастом участников исследования. При оценке сосудистой реактивности СМА с применением вазоконстрикторной и вазодилататорной проб у всех пациентов после курения определяли нарушение цереброваскулярной реактивности, проявляющееся в ограничении констрикторной, дилататорной либо одновременно констрикторной и дилататорной функций СМА (табл. 4). Статистически значимые различия по группам в зависимости от способа доставки никотина не выявлены. Были

определены достоверные различия количества пациентов с ограничением констрикторной ( $p = 0,020$ ) и дилататорной ( $p < 0,001$ ) функций до и после курения, независимо от способа доставки никотина. Так, нарушение констрикторной функции СМА до курения было выявлено у 32 лиц (71%), а после курения – у 41 человека (91%). Ограничение дилататорной пробы отмечалось до курения у 20 человек (44%), после курения – у 27 человек (60%). Коэффициент овершута в СМА, отражающий состояние церебральной ауторегуляции, был рассчитан до и после курения при выполнении компрессионной пробы с 2 сторон (табл. 4). Не наблюдалось различий реактивности артерий в группах (до курения в левой СМА  $p = 0,854$ , в правой СМА  $p = 0,184$ , после курения в левой СМА  $p = 0,445$ , в правой СМА  $p = 0,655$ ).

Наблюдающееся после курения увеличение числа лиц с ИСАГ обусловлено активацией симпатической

**Таблица 4.** Коэффициент овершута в правой и левой средних мозговых артериях до и после курения

	Категории	Коэффициент овершута в ПСМА до курения		p	Коэффициент овершута в ЛСМА до курения		p
		Me	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>		Me	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	
Способ доставки никотина	Сигареты, n = 16	1,19	1,10; 1,22	0,184	1,19	1,12; 1,26	0,854
	ЭСНТ, n = 10	1,10	1,10; 1,20		1,21	1,14; 1,28	
	ЭС, n = 19	1,20	1,17; 1,30		1,19	1,13; 1,25	
		Коэффициент овершута в ПСМА после курения		p	Коэффициент овершута в ЛСМА после курения		p
		Me	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>		Me	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	
Способ доставки никотина	Сигареты, n = 16	1,02	1,00; 1,10	0,655	1,00	1,00; 1,10	0,445
	ЭСНТ, n = 10	1,04	1,00; 1,10		1,10	1,00; 1,21	
	ЭС, n = 19	1,09	1,00; 1,10		1,06	1,00; 1,10	

Примечание: ПСМА – правая средняя мозговая артерия; ЛСМА – левая средняя мозговая артерия; ЭС – электронные сигареты; ЭСНТ – электронная система нагревания табака; Me – медиана; Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах; статистически значимые различия не выявлены ( $p > 0,05$ ).

нервной системы. Имеются данные, что у курящих клиническое течение АГ имеет более неблагоприятный характер, повышается риск атеросклероза [63]. Согласно исследованиям, у длительно курящих лиц с ХОБЛ помимо значения факта употребления табака *per se* определен вклад прогрессирующего снижения показателей воздушного потока в атеросклеротическое поражение БЦА [64]. Очевидно, длительное табакокурение обладает высоким атерогенным потенциалом и является значимым фактором прогрессирующего кардиопульмонального континуума. По представленным данным, наличие признаков атеросклероза БЦА не было подтверждено, что может быть связано с молодым возрастом пациентов и стажем курения участников.

Согласно результатам изучения спектральной кривой в СМА с 2 сторон, показатели пиковой скорости кровотока не превышали нормативные значения во всех группах, независимо от способа доставки никотина. Однако проведение сосудодвигательных проб (гипер- и гипоксической) показало признаки недостаточного вазодилаторного и вазоконстрикторного резерва, что свидетельствует в пользу вклада курения, вне зависимости от его способа, в формировании сосудистой дисфункции в церебральных артериях у молодых лиц. Высокий интерес представляют описанные нами изменения показателей овершута, являющиеся непосредственными маркерами ауторегуляции мозгового кровотока [64]. Выявляемая разница в показателях овершута до и после курения отражает снижение саморегуляции АД у лиц даже с небольшим стажем курения. У курильщиков, независимо от способа доставки никотина, нарушение саморегуляции церебральных артерий происходит за счет нарушения констрикторной и дилаторной способности артерий, усиливающихся непосредственно после курения. Это соответствует ранее полученным результатам при изучении церебрального кровотока у пациентов с длительным стажем курения более старшей возрастной группы [64].

Эндотелий-зависимая регуляция осуществляется посредством сложного механизма, включающего синтез эндотелиоцитами вазодилаторов и вазоконстрикторов (таких как NO, простаглицлин, натриуретический пептид-С, брадикинин, эндотелины, ангиотензин), изменение соотношения которых приводит к нарушению функциональной активности эндотелия. Значимое увеличение количества эндотелиальных клеток-предшественниц в результате ЭД из-за курения различных средств было описано *L. Antoniewicz et al.* [65]. Использование ЭС потенцировало ЭД эквивалентно традиционному курению сигарет, что также показали результаты нашего исследования на примере церебральных артерий: вне зависимости от способа доставки никотина, наблюдались признаки развития ЭД. Доказательство наличия нарушений церебральной ауторегуляции у молодых курящих пациентов при любых способах курения является важным подтверждением целесо-

образности первичной профилактики в отношении таких лиц. Известно, что на суммарный риск, обусловленный курением, влияют его интенсивность и стаж. Хотя стаж курения в группе лиц, использующих вейпы, был достоверно ниже в сравнении с другими, показатели АД и церебральной ауторегуляции достоверно не отличались. Можно предположить, что данные результаты связаны с неконтролируемой дозой никотина, получаемого курильщиками, из-за распространенного заблуждения об отсутствии или меньшем вреде вейпов и ЭСНТ в сравнении с традиционными сигаретами. Отсутствие дозирования употребляемого никотина, а также возможность курить в общественных местах способствуют неконтролируемому потреблению ЭС и получению значительных пагубных эффектов при использовании вейпов и ЭСНТ. Также распространение электронных устройств способствует увеличению доли женщин среди курящих.

Итак, результаты показывают, что сигареты и ЭСДН оказывали сопоставимо значимое воздействие на повышение значений АД, увеличение содержания СО и СОНв. Это свидетельствует о равном вреде традиционных сигарет и АСДН. При употреблении никотина, независимо от способа его доставки, у лиц молодого возраста наблюдаются признаки дисфункции церебральных артерий. Нарушение церебральной ауторегуляции, усиливающееся после приема никотина, на начальных этапах проявляется в ограничении констрикторной и дилаторной способности артерий и снижением коэффициента овершута. Широко распространенные в настоящее время электронные курительные средства (ЭСНТ, вейпы) не являются альтернативой отказа от курения и также провоцируют ЭД.

Существует четкая связь между курением и возникновением как ишемического, так и геморрагического инсульта, особенно в молодом возрасте; риск повышается в зависимости от количества выкуриваемых сигарет в день [67]. В целом курение ассоциируется с удвоением риска развития ишемического инсульта после поправки на другие факторы риска и с увеличением в 2–4 раза вероятности субарахноидального кровоизлияния. Очевидна связь между курением и формированием сосудистого ремоделирования в виде избыточной артериальной ригидности и более агрессивным течением атеросклероза – основных звеньев патогенеза цереброваскулярных заболеваний [66, 67]. Тесная связь между поражением атеросклерозом сонных артерий и интенсивностью курения установлена и в ряде наших исследований [61]. Прогрессирование атеросклероза на фоне курения сопровождается повышением артериальной ригидности, что приводит к нарушению биомеханических свойств сосудистой стенки и является важным предиктором в прогнозировании сердечно-сосудистого риска.

Описанные механизмы развития системной сосудистой дисфункции при ХОБЛ способствуют



формированию кардиопульмонального континуума, **ремоделированию сосудов с повышением их жесткости**, что приводит к ряду неблагоприятных патофизиологических последствий. Известно, что изменение механических свойств крупных артерий имеет четкую патофизиологическую связь с клиническими исходами сердечно-сосудистых заболеваний.

С целью изучения показателей жесткости аорты нами обследовано 126 пациентов ХОБЛ в возрасте  $58,8 \pm 4,6$  года, из них 87 мужчин (69%). Диагноз ХОБЛ устанавливался по классификации, предложенной в Глобальной инициативе по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) в зависимости от степени бронхиальной обструкции: ХОБЛ I степени установлена у 42 пациентов (33,3 %), составивших 1-ю группу; ХОБЛ II степени – у 53 (42,1%; 2-я группа); III степени – у 31 (24,6%; 3-я группа). Контрольная группа состояла из 45 практически здоровых некурящих добровольцев соответствующего пола и возраста. Оценка эластичности и функциональных свойств аорты проводилась методом неинвазивной артериографии с помощью артериографа *TensioClinic TL1 (TensioMed, Венгрия)* с высокочувствительным осциллометрическим пьезорезистивным датчиком и частотой дискретизации сигнала 200 Гц. Достоверность данной методики сравнима с инвазивной артериографией: показана полная идентичность пульсовых волн, зарегистрированных с аорты и плечевой артерии инвазивным и неинвазивным способами. Оценивали форму пульсовой кривой, ее амплитуду, длительность периода изгнания левого желудочка, время прохождения отраженной пульсовой волны по аорте, данные о величине АД, пульсового давления (ПД) и ЧСС. Определяли основные характеристики артериальной ригидности: скорость пульсовой волны в аорте (СПВА) и индекс аугментации (ИА), диастолический индекс площади коронарной перфузии

(ИПД), индекс периода изгнания левого желудочка (ИПИ), систолической индекс площади коронарной перфузии (ИПС).

Анализ качественных и количественных характеристик пульсовой волны показал, что в целом по группе жесткость аорты при ХОБЛ была достоверно большей, чем у здоровых лиц (табл. 5). Нарушение механических свойств аорты у пациентов с ХОБЛ проявлялось в более высоких значениях основных показателей артериальной жесткости по сравнению со здоровыми людьми.

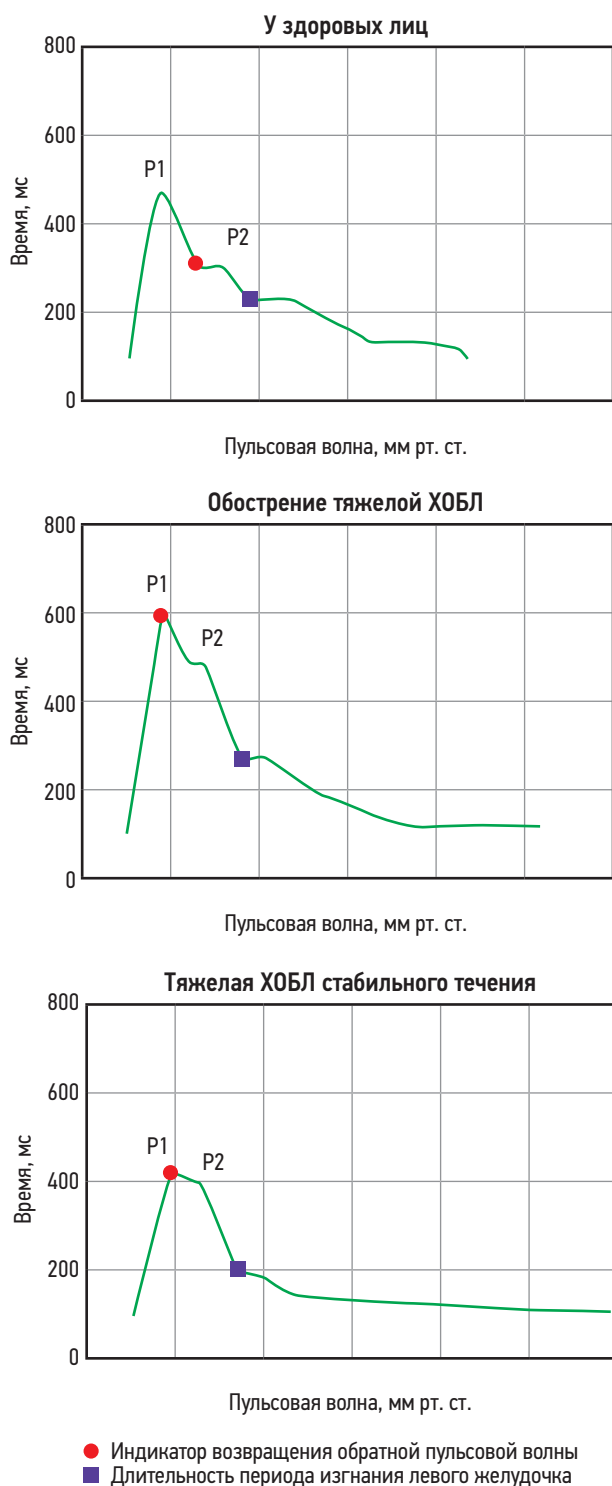
На рис. 5 показаны типичные формы аортальных пульсовых волн, полученных методом неинвазивной артериографии у пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц. У последних аортальная пульсовая волна характеризуется небольшой высотой, пик обратной пульсовой волны находится далеко позади пика прямой. У пациентов с обострением тяжелой ХОБЛ пик прямой волны усилен, заострен, пик возвратной волны приближен к пику прямой; соотношение прямой и возвратной волн резко нарушено. У больных тяжелой ХОБЛ стабильного течения амплитуда прямой пульсовой волны снижается по сравнению с периодом обострения, однако ее соотношение с обратной волной остается серьезно нарушенным.

Несмотря на достоверное превышение уровня артериальной жесткости у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами, увеличение жесткости аорты не прогрессировало параллельно с нарастанием степени тяжести заболевания. У пациентов с I степенью ХОБЛ в фазе обострения СПВА и соотношение ИПС/ИПД были сопоставимы с контрольной группой ( $p > 0,05$ ). Изменения касались только ИА, который снижался более на  $\geq 80\%$  ( $p < 0,001$ ). Наиболее заметное ухудшение эластических свойств центральных артерий наблюдалось при обострении среднетяжелой ХОБЛ. Это проявлялось в повышении СПВА и ИА на  $> 60\%$ , а также в нарушении соотношения индексов коронарной перфузии. При

**Таблица 5.** Основные показатели жесткости аорты у больных ХОБЛ по данным неинвазивной артериографии

Показатель	ХОБЛ I степени	ХОБЛ II степени	ХОБЛ III степени	Контроль
СПВА, м/с	$6,16 \pm 0,70$	$10,24 \pm 1,20^{**}$	$7,5 \pm 1,5$	$6,2 \pm 1,1$
	$5,9 \pm 0,5$	$8,2 \pm 1,8^{*,\circ}$	$7,7 \pm 1,4$	
ИА, %	$-73,4 \pm 6,7^{***}$	$-15,2 \pm 6,1^{***}$	$-45,5 \pm 6,5$	$-40,9 \pm 8,1$
	$-62,7 \pm 6,4^{***,\circ}$	$-25,9 \pm 5,2^{***,\circ}$	$-36,7 \pm 5,5^{\circ}$	
ИПС/ИПД	$0,945 \pm 0,050$	$0,984 \pm 0,15^*$	$1,51 \pm 0,02^{***}$	$0,862 \pm 0,150$
	$0,964 \pm 0,080$	$0,894 \pm 0,12^*$	$1,088 \pm 0,100^{*,\circ}$	
ИПИ, мс	$416,5 \pm 9,7$	$423,8 \pm 11,6^*$	$432,1 \pm 12,8^{***}$	$404,8 \pm 9,1$
	$417,7 \pm 10,5$	$413,9 \pm 8,3$	$417 \pm 10,8^{*,\circ}$	
SpO <sub>2</sub> , %	$92,5 \pm 2,8^*$	$83,20 \pm 0,91^{***}$	$72,50 \pm 1,44^{***}$	$96,3 \pm 2,6$
	$95,8 \pm 1,9$	$90,6 \pm 1,3^{*,\circ}$	$84,8 \pm 2,4^{***,\circ}$	

Примечание: СПВА – скорость пульсовой волны в аорте; ИА – индекс аугментации; ИПС – систолической индекс площади коронарной перфузии; ИПД – диастолической индекс площади коронарной перфузии; ИПИ – индекс периода изгнания левого желудочка. Достоверность различий: \* – между каждой из групп больных ХОБЛ и контролем, ° – между периодом обострения и стабильного течения; \* и ° –  $p < 0,05$ ; \*\* и °° –  $p < 0,01$ ; \*\*\* и °°° –  $p < 0,001$ .



**Рис. 5.** Форма пульсовой волны в аорте у пациентов с ХОБЛ по данным непрямой артериографии

Примечание: P1 – пик прямой; P2 – пик обратной пульсовой волны; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

легком течении ХОБЛ главный показатель жесткости центральных артерий СПВА не был нарушен, но существенно изменялся ИА, тесно связанный с функциональным состоянием эндотелия периферического артериального русла. ИА в отрицательном диапазоне свидетельствует о поглощении значительной части возвратной пульсовой волны за счет хороших эластических свойств сосудистой стенки, а степень

его снижения отражает демпфирующую способность сосудистого русла. Низкие отрицательные значения ИА указывают на высокую функциональную активность эндотелия. Снижение только ИА без иных достоверных изменений показателей ригидности артерий указывает на то, что сосудистая дисфункция у больных 1-й группы затрагивает главным образом периферические сосуды и связана с усилением функциональной активности эндотелия. Эти изменения можно истолковать как результат адаптационной реакции сосудистой системы (прежде всего эндотелия) на воздействие патогенетических факторов ХОБЛ. Отсутствие же заметной флюктуации этого показателя в фазах обострения и стабильного течения свидетельствует об устойчивости данной реакции, компенсирующей неблагоприятные сдвиги гемодинамики на начальных этапах ХОБЛ.

При обострении среднетяжелой ХОБЛ рост СПВА ассоциируется прежде всего с повышением ригидности центральных артерий. В этих случаях резко увеличивается ИА, характеризуя преждевременный возврат обратной пульсовой волны к сердцу и возрастание постнагрузки на миокард. Кроме того, соотношение ИПС/ИПД смещается в сторону ИПС, свидетельствуя об ухудшении условий коронарной перфузии у данной категории пациентов. При этом показатели жесткости центральных артерий и соотношение ИПС/ИПД существенно не меняются от периода обострения к стабильному течению ХОБЛ, что может свидетельствовать о необратимом характере изменений в стенках артерий и отражать высокую степень КВР. В ряде исследований продемонстрирована связь ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС) [6]. Причем ХОБЛ может выступать в качестве мощного фактора дестабилизации уже существующей ИБС и провоцировать развитие коронарного атеросклероза. В ситуации **коморбидности ХОБЛ и ССЗ** описываемые патогенетические механизмы, основой которых является ЭД, имеют особое значение взаимного отягощения. Схематично формирование «порочных кругов» сосудистой дисфункции при ХОБЛ показано на рис. 6.

При ХОБЛ создаются предпосылки не только для кардиоваскулярных, но и для цереброваскулярных осложнений, наиболее распространенным из которых является ишемический тип инсульта (около 80% всех острых нарушений мозгового кровообращения). Его основные причины – атеротромбоз церебральных артерий, кардиоэмболические осложнения и функциональная патология мозговых сосудов. Традиционные факторы риска инсульта включают возраст, мужской пол, расовую принадлежность, АГ, дислипидемию, фибрилляцию предсердий, СД и курение [69]. Кроме того, в настоящее время широко обсуждается связь ХОБЛ и инсульта. В исследовании *The Rotterdam Study* было показано увеличение относительного риска (ОР) как ишемического, так и геморрагического инсульта при ХОБЛ (относительный риск 1,27 и 1,70; 95%-ный



Рис. 6. Патофизиологические и клинические последствия избыточной жесткости аорты при ХОБЛ

доверительный интервал (95%-ный ДИ) 1,02–1,59 и 1,01–2,84 соответственно); также выяснилось, что тяжелое обострение ХОБЛ увеличивает риск в 6,6 раз [70]. В ряде иных исследований показана связь между снижением легочной функции и повышением риска инсульта, причем и у тех пациентов, которые никогда не курили [71]. Также при ХОБЛ установлен факт развития таких бессимптомных поражений головного мозга, как лакунарные инфаркты, что является предиктором церебральных катастроф и причиной компрометации когнитивных функций [72]. Показана связь между снижением  $\text{ОФВ}_1$ , атеросклерозом и поражением белого вещества мозга при ХОБЛ.

Причины, связывающие ХОБЛ и риск развития инсульта, пока не изучены окончательно. Известно, что ведущие патофизиологические процессы, лежащие в основе ХОБЛ в виде ЭД, системного воспаления и ОС напрямую повышают вероятность цереброваскулярных катастроф [69]. Процессы сосудистого ремоделирования распространяются на интра- и экстракраниальные сосуды, способствуют развитию их функциональных нарушений, срыву уникальных механизмов ауторегуляции мозгового кровотока и прогрессированию атеросклероза [73]. Данные изменения, как правило, возникают на фоне ЭД [74]. Кроме того, они ухудшают нейрососудистую связь, которая обеспечивает адаптацию мозгового кровотока к нейронной активности. Наконец, вследствие этих факторов может нарушаться гематоэнцефалический барьер, что повышает риск геморрагических инсультов по типу паренхиматозного пропитывания.

В ряде многоцентровых исследований доказана связь между наличием ХОБЛ и риском развития мозговых катастроф, даже при отсутствии курения. В программном документе GOLD 2020 г. наличие умеренного когнитивного дефицита признается одним из системных проявлений ХОБЛ, механизмы

развития которого не могут быть в полной мере объяснены ускоренным развитием атеросклероза мозговых сосудов и/или поражением белого вещества головного мозга, но имеют тесную связь с ограничением воздушного потока.

В условиях системного воспаления при ХОБЛ создается благоприятная ситуация для индукции процессов **атерогенеза** [75]. Вследствие повреждения эндотелиальной выстилки сосудов и бронхиального дерева синтезируются факторы, способные модифицировать состав липидов. Результатом является раннее поражение атеросклерозом каротидных артерий, которое связано со степенью редукции  $\text{ОФВ}_1$ . Риск развития атеросклероза обнаруживается и у некурящих пациентов с ХОБЛ — очевидно, вследствие системного воспаления, инициируемого респираторной дисфункцией и процессами гипоксии [70].

Согласно нашим данным, полученным у 100 условно здоровых курильщиков с индексом курения  $17 \pm 2$  пачко-лет в возрасте  $48,80 \pm 0,68$  года, из которых 55% составляли мужчины. Наличие АГ установлено в 28% случаев, ХОБЛ — в 18%, сочетание ХОБЛ и АГ — в 17%. Показатели спирометрии и данные анамнеза позволили отнести ХОБЛ к I степени, с малым количеством симптомов и низким риском обострений. По уровню АД и состоянию органов-мишеней обследованным диагностирована АГ I степени. Проведение триплексного сканирования сонных артерий и использование метода оценки выраженности атеросклероза по суммарной степени стенозов и количеству атеросклеротических бляшек позволили установить, что распространенность и суммарный процент атеросклеротических бляшек у «здоровых» курильщиков были минимальными и соответственно составляли 1,0 [0,0; 2,0] и 0% [0,0; 30,0]. В группе пациентов с АГ и в группе пациентов с ХОБЛ атеросклеротические бляшки определяются, но выраженность проявлений атеросклероза не отличалась от та-



ковых у «здоровых» курильщиков того же возраста. При сочетании АГ и ХОБЛ происходит достоверное увеличение как распространенности 2,0 [1,0; 3,5], так и суммарной степени стеноза атеросклеротических бляшек в среднем до 50% [15,0; 85,0] по отношению к курильщикам без АГ и ХОБЛ ( $z = 2,51$  при  $p = 0,01$ ;  $z = 2,53$  при  $p = 0,01$ ). То есть сочетание ХОБЛ и АГ является важным предиктором возникновения атеросклероза сонных артерий даже на самых ранних этапах развития заболеваний. Соответственно поиск атеросклероза в БЦА на начальных стадиях нарушения воздушного потока и АГ I степени у курящих лиц следует признать рекомендованным мероприятием, независимо от возраста, поскольку позволяет уточнить необходимость коррекции липидного обмена с целью первичной профилактики риска ССО.

Дуплексное сканирование сонных артерий у пациентов с различными спирометрическими степенями ХОБЛ и наличием и отсутствием АГ с расчетом степени стеноза сонных артерий, согласно методике ECST (*European Carotid Surgery Method*), показало: при I степени ХОБЛ атеросклеротические бляшки наблюдались у 33,3% пациентов, при II степени – у 58,9%, при III степени – у 86,9%, при IV – у 100% пациентов. Средняя степень стеноза в области атеросклеротических бляшек не имело статистически значимых различий у пациентов с разными степенями ограничения воздушного потока при ХОБЛ. Однако гемодинамически значимые стенозы > 50% не отмечались ни у одного пациента с ХОБЛ I степени и фиксировались у 15,4% больных ХОБЛ II степени, у 23,3% – III степени и у каждого 3-го пациента с ХОБЛ IV степени. Анализ частоты АГ при ХОБЛ

свидетельствовал, что при I степени заболевания гипертензия не была зарегистрирована, при II и III степенях ее распространение составило 56,4 и 56,7% со средними цифрами АД 153,7 [148,0; 158,4] / 85,9 [78,9; 92,8] мм рт. ст. и 150,3 [146,8; 153,9] / 88,8 [84,6; 92,2] мм рт. ст. соответственно. При IV степени ХОБЛ АГ выявлена у всех пациентов, средние цифры АД составили 152,9 [144,6; 159,1] / 92,9 [85,2; 98,2] мм рт. ст. При отсутствии документированных сердечно-сосудистых заболеваний и состояний, приравненных к ним, вызывает интерес прогнозирование ССО с целью организации ранних адекватных профилактических мероприятий. Выполнена оценка вклада известных факторов в КВР у пациентов ХОБЛ с различной степенью ограничения воздушного потока (табл. 6). Конечной точкой оценки выбрано наличие атеросклероза сонных артерий. Установлен прямой вклад таких показателей как высокий уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. Наибольший риск в развитии атеросклероза из показателей липидограммы продемонстрировали уровень ЛПНП и общего холестерина (ОР = 2,2; 95%-ный ДИ 1,29–3,75 и ОР = 2,1; 95% ДИ 1,12–3,81 соответственно), несколько меньшую – уровень триглицеридов (ОР = 1,4; 95%-ный ДИ 1,14–1,71). Помимо показателей липидного спектра, важными детерминантами развития атеросклероза сонных артерий являются и такие традиционные факторы риска, как мужской пол (ОР = 1,32; 95%-ный ДИ 1,05–1,66) и АГ (ОР = 2,9; 95%-ный ДИ 1,45–5,67).

Определенный вклад в прогрессирование ЭД и атеросклероза вносит анамнез частых обострений

**Таблица 6.** Вклад факторов кардиоваскулярного риска в развитие атеросклероза сонных артерий у пациентов с ХОБЛ

Фактор риска	ОР (95%-ный ДИ)	p
Мужской пол	1,32 (1,05–1,66)	< 0,05
Женский пол	0,8 (0,59–0,95)	< 0,05
Курение	1,1 (0,78–1,48)	< 0,05
Артериальная гипертензия	2,9 (1,45–5,67)	< 0,05
ОФВ <sub>1</sub> ≥ 80% <sub>долж.</sub> (при ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ < 0,70)	2,2 (1,05–4,68)	< 0,05
ОФВ <sub>1</sub> 50–80% <sub>долж.</sub>	1,9 (1,09–3,35)	< 0,05
ОФВ <sub>1</sub> 30–50% <sub>долж.</sub>	8,6 (1,22–60,07)	< 0,05
ОФВ <sub>1</sub> < 30% <sub>долж.</sub>	11,5 (1,71–77,5)	< 0,05
Частота обострений ХОБЛ*	1,7 (1,2–2,4)	< 0,05
Повышение ИМТ	1,1 (0,89–1,36)	< 0,05
Абдоминальное ожирение	1,5 (1,00–2,10)	< 0,05
Высокий уровень общего холестерина	2,1 (1,12–3,81)	< 0,05
Высокий уровень ЛПНП	2,2 (1,29–3,75)	< 0,05
Низкий уровень ЛПНП	0,9 (0,71–1,15)	> 0,05
Высокий уровень ТГ	1,4 (1,14–1,71)	< 0,05

Примечание: \* – частота обострений ХОБЛ > 2 раз в год или 1 обострение в год, потребовавшее госпитализации; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

ХОБЛ; ОР при наличии этого фактора составляет 1,7 (95%-ный ДИ 1,2–2,4). Наибольшее значение в вероятность развития атеросклероза, согласно проведенным расчетам, вносит степень ограничения воздушного потока при ХОБЛ: чем меньше показатель  $ОФВ_1$ , тем выше ОР атеросклероза. При этом наибольший риск отмечен в группах, где  $ОФВ_1$  составил 30–50 и  $> 30\%$  долж. (ОР = 8,6; 95%-ный ДИ 1,22–60,07 и ОР = 11,5; 95% ДИ 1,71–77,5 соответственно). Причем вклад данного показателя в несколько раз выше, чем других факторов риска, в частности дислипидемии и АГ. В ряде проспективных исследований показана связь между снижением легочных функций, кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью [78, 79]. Реализация патофизиологических проявлений ХОБЛ в виде проградентно протекающего системного воспаления, ОС, гипоксемии, ЭД создает условия для развития атеросклероза и кардиоваскулярных заболеваний [77].

Итак, эндотелий инициирует и модулирует основные патоморфологические процессы хронических заболеваний органов дыхания. В частности, его активация является важным фактором инициации, развития и персистенции воспаления и ремоделирования сосудов и тканей, а также способствует нарушению лимфообращения и развитию системных эффектов. Эндотелиальные клетки различных сосудов морфологически и функционально ориентированы на оптимальную регуляцию кровоснабжения органов за счет синтеза и высвобождения локально действующих медиаторов. Патология эндотелиальных клеток может развиваться избирательно: они чувствительны к гипоксии, воздействию табачного дыма (независимо от средств его доставки), продуктам воспалительной реакции, перекисного окисления, ишемическим нарушениям, отеку и др. Ремоделирование сосудов обычно начинается как адаптация к изменениям гемодинамики или активности тканевых и циркулирующих гуморальных факторов. Длительная адаптация сменяется ухудшением структуры сосудов в ответ на действие повреждающих факторов, в т. ч. токсических компонентов табачного дыма и его метаболитов, атерогенных факторов или изменения гемодинамической нагрузки. Большинство медицинских специалистов расценивают когнитивную дисфункцию при хронических никотин-ассоциированных заболеваниях как один из системных симптомов таких патологий, а также как существенную медицинскую и социально-экономическую проблему. Изучение особенностей ЭД, вызванной хроническим воздействием табачного дыма, актуально для поиска путей лечения прогрессирующего когнитивного дефицита и разработки персонализированных методов профилактики острых сосудистых событий.

## Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Dis-

ease. 2022 Report. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf) [Accessed: June 1, 2023].

2. Shukla S.D., Shastri M.D., Vanka S.K. et al. Targeting intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) to reduce rhinovirus-induced acute exacerbations in chronic respiratory diseases. *Inflammopharmacology* 2022; 30(3): 725–735. DOI:10.1007/s10787-022-00968-2.

3. Kechagia M., Papassotiriou I., Gourgoulianis K.I. Endocan and the respiratory system: a review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11(1): 3179–3187. DOI:10.2147/COPD.S118692.

4. Bakakos P, Patentalakis G, Papi A. Vascular Biomarkers in Asthma and COPD. *Curr Top Med Chem.* 2016; 16(14): 1599–1609. DOI: 10.2174/1568026616666150930121157.

5. Burgel P.R., Roche N. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR): a missing link between smoking and chronic airway diseases? *Eur. Respir. J.* 2022; 60(2): 2200898. DOI: 10.1183/13993003.00898-2022.

6. Kaźmierczak M., Ciebiada M., Pękala-Wojciechowska A. et al. Evaluation of Markers of Inflammation and Oxidative Stress in COPD Patients with or without Cardiovascular Comorbidities. *Heart. Lung Circ.* 2015; 24(8): 817–823. DOI:10.1016/j.hlc.2015.01.019.

7. Ma Y., He X., Liu X. et al. Endothelial Microparticles Derived from Primary Pulmonary Microvascular Endothelial Cells Mediate Lung Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Transferring microRNA-126. *J. Inflamm. Res.* 2022; 28(15): 1399–1411. DOI: 10.2147/JIR.S349818.

8. Fermont J.M., Masconi K.L., Jensen M.T. et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2019; 74(5): 439–446. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211855.

9. Yang Q.C., Sun X., Wang Y.M. et al. Systematic and endothelial inflammation and endothelial progenitor cell levels in emphysematous rats exposed to intermittent hypoxia. *Respir. Care.* 2015; 60(2): 279–289. DOI: 10.4187/respcare.03492.

10. Doyle M.F., Tracy R.P., Parikh M.A. et al. Endothelial progenitor cells in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. *PLoS One.* 2017; 14(3): e0173446. DOI: 10.1371/journal.pone.0173446.

11. Vaes A.W., Spruit M.A., Theunis J. et al. Endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of studies using flow mediated dilatation. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2017; 11(12): 1021–1031. DOI:10.1080/17476348.2017.1389277.

12. Fadini G.P., Mehta A., Dhindsa D.S., et al. Circulating stem cells and cardiovascular outcomes: from basic science to the clinic. *Eur. Heart. J.* 2020; 41(44): 4271–4282. DOI:10.1093/eurheartj/ehz923.

13. Polverino F., Celli B.R., Owen C.A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulm. Circ.* 2018; 8(1): 2045894018758528. DOI: 10.1177/2045894018758528.

14. Zakharchuk N., Nevzorova V., Brodskaya T., Gonchar E. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Comorbidity. *J. Lung Pulm. Respir. Res.* 2018; 5 (1): 00153. DOI: 10.15406/jlpr.2018.05.00153.
15. Nevzorova V., Brodskaya T., Zakharchuk N. Smoking, Respiratory diseases and Endothelial Dysfunction. InTech. 2018. DOI: 10.5772/intechopen.73555.
16. Nevzorova V., Brodskaya T., Gilifanov E. Smoking and COPD: endothelium-related and neuro-mediated emphysema mechanisms. In book: Update in Respiratory Diseases. 2020. DOI: 10.5772/intechopen.85927.
17. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Васильева М.С., Лавренюк В.В. Нейроопосредованные и эндотелийзависимые механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив* 2020; 92(3): 116–124. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000347.
18. Vaes AW, Spruit MA, Theunis J, Wouters EFM, De Boever P. Peripheral endothelial function is positively associated with maximal aerobic capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2018; 142: 41–47. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.07.013.
19. Dugac A.V., Ruzic A., Samarzija M. et al. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Med. Hypotheses.* 2015; 84(2): 155–158. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.11.017.
20. Lahousse L., Niemeijer M.N., van den Berg M.E. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (27): 1754–1761. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv121.
21. Vaes A.W., Spruit M.A., Theunis J, et al. Endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of studies using flow mediated dilatation. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2017; 11(12): 1021–1031. DOI:10.1080/17476348.2017.1389277.
22. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Васильева М.С., Лавренюк В.В. Нейроопосредованные и эндотелийзависимые механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив* 2020; 92 (3): 116–124. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000347.
23. Taniguchi A., Tsuge M., Miyahara N., Tsukahara H. Reactive Oxygen Species and Antioxidative Defense in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10(10): 1537. DOI: 10.3390/antiox10101537.
24. Buculei I, Dobrin ME, Matei D, et al. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Induced by Smoking and Air Pollution: Correlation with Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Toxics.* 2022; 10(11): 681. DOI:10.3390/toxics10110681.
25. Kume H., Yamada R., Sato Y., Togawa R. Airway Smooth Muscle Regulated by Oxidative Stress in COPD. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12(1): 142. DOI:10.3390/antiox12010142.
26. Albano G.D., Gagliardo R.P., Montalbano A.M., Profita M. Overview of the Mechanisms of Oxidative Stress: Impact in Inflammation of the Airway Diseases. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11(11): 2237. DOI: 10.3390/antiox11112237.
27. Barbera J.A., Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs* 2009; 69(9): 1153–1171. DOI: 10.2165/00003495-200969090-00002.
28. Alison J.A., McKeough Z.J., Johnston K. et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology* 2017; 22 (4): 800–819. DOI: 10.1111/resp.13025.
29. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24(137): 451–461. DOI: 10.1183/16000617.00002215.
30. Hajifathalian K., Ueda P., Lu Y. et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(5): 339–355. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00081-9.
31. Xia N., Wang H., Nie X. Inhaled Long-Acting b2-Agonists Do Not Increase Fatal Cardiovascular Adverse Events in COPD: A Meta-Analysis. *PLOS One* 2015; 10 (9): e0137904. DOI: 10.1371/journal.pone.0137904.
32. Brodskaya T., Nevzorova V., Zakharchuk N., Repina N. Aortic stiffness and polymorphisms of collagen-1 type 1a gene in COPD patients. *J. Lung Pulm. Respir. Res.* 2018; 5(3): 81–85. DOI: 10.15406/jlpr.2018.05.00167.
33. Uijl A., Lund L.H., Vaartjes I. et al. A registry-based algorithm to predict ejection fraction in patients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020; 7(5): 2388–2397. DOI: 10.1002/ehf2.1277911.
34. Dieffenbach P.B., Aravamudhan A., Fredenburgh L.E., Tschumperlin D.J. The Mechanobiology of Vascular Remodeling in the Aging Lung. *Physiology (Bethesda).* 2022; 37(1): 28–38. DOI:10.1152/physiol.00019.2021.
35. Невзорова В.А., Бродская Т.А., Плехова Н.Г. и др. Клеточный метаболизм и дисфункция митохондрий при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2023; 33(1): 84–91. DOI:10.18093/0869-0189-2022-3108.
36. Weir-McCall J.R., Liu-Shiu-Cheong P.S., Struthers A.D. et al. Disconnection of pulmonary and systemic arterial stiffness in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 1755–1765. DOI:10.2147/COPD.S160077.
37. Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертонии). *Терапевтический архив.* 2019; 91 (3): 4–10. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000110.
38. Aaron C.P., Schwartz J.E., Bielinski S.J. et al. Intercellular adhesion molecule 1 and progression of percent



- emphysema: the MESA Lung Study. *Respir. Med.* 2015; 109(2): 255–264. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.004.
39. Rogliani P., Matera M.G., Ora J. et al. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3469–3485. DOI: 10.2147/COPD.S146338.
40. Ma Z., Mao C., Jia Y. et al. Extracellular matrix dynamics in vascular remodeling. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2020; 319(3): C481–C499. DOI: 10.1152/ajpcell.00147.2020.
41. Muthusami R., Mahmoud M., Crawford E. et al. Assessment of chronic obstructive airways disease in heart failure: An analysis of current practice. *Am. J. Respiratory Crit. Care Med.* 2018; 197: 1244. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2018.197.1
42. Chukowry P.S., Spittle D.A., Turner A.M. Small Airways Disease, Biomarkers and COPD: Where are We? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 351–365. DOI: 10.2147/COPD.S280157.
43. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016; 15(2): 4–19. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
44. Vogiatzis I., Rochester C.L., Spruit M.A. et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (5): 1336–1341. DOI: 10.1183/13993003.02151-2015.
45. Wu J., Saleh M.A., Kirabo A., et al. Immune activation caused by vascular oxidation promotes fibrosis and hypertension. *J. Clin. Invest.* 2016; 126(1): 50–67. DOI: 10.1172/JCI80761.
46. Hsu J.J., Lim J., Tintut Y., Demer L.L. Cell-matrix mechanics and pattern formation in inflammatory cardiovascular calcification. *Heart.* 2016; 102(21): 1710–1715. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309667.
47. Терегулов Ю.Э., Маянская С.Д., Терегулова Е.Т. Изменения эластических свойств артерий и гемодинамические процессы. *Практическая медицина* 2017; 2(103): 14–20.
48. Wang X., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv. Pharmacol.* 2018; 81: 241–330. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.08.002.
49. Silva D.R., Gazzana M.B., Knorst M.M. C-reactive protein levels in stable COPD patients: a case-control study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 1719–1725. DOI: 10.2147/COPD.S87015.
50. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387(10022): 957–967. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
51. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S. et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(25): e102. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.
52. Effing T.W., Vercoulen J.H., Bourbeau J. et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (1): 46–54. DOI: 10.1183/13993003.00025-2016.
53. Ли В.В., Тимофеева Н.Ю., Задионченко В.С. и др. Современные аспекты ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018; 14(3) 379–386. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-379-386.
54. Aurelio L. Morphological Alterations of the Heart and Blood Vessels from Tobacco Smoke: the Steps of the Damage. *Journal of Cardiology and Therapy* 2015; 2: 355–359. DOI: 10.17554/j.issn.2309-6861.2015.02.81.
55. Reinikovaite V., Rodriguez I.E., Karoor V. et al. The effects of electronic cigarette vapour on the lung: direct comparison to tobacco smoke. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (4): 1701661. DOI: 10.1183/13993003.01661-2017.
56. Singh K.P., Lawyer G., Muthumalage T. et al. Systemic biomarkers in electronic cigarette users: implications for noninvasive assessment of vaping-associated pulmonary injuries. *ERJ Open Research.* 2019; 5 (4): 00182–2019. DOI: 10.1183/23120541.00182-2019.
57. Münzel, T., Hahad, O., Kuntic, M., et al. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *European Heart Journal* 2020; 41 (41): 4057–4070. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa460.
58. Son Y., Bhattarai C., Samburova V., Khlystov A. Carbonyls and carbon monoxide emissions from electronic cigarettes affected by device type and use patterns. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020; 17(8): 2767. DOI: 10.3390/ijerph17082767.
59. Rezk-Hanna M., Gupta R., Nettle C.O. et al. Differential Effects of Electronic Hookah Vaping and Traditional Combustible Hookah Smoking on Oxidation, Inflammation, and Arterial Stiffness. *Chest* 2022; 161(1): 208–218. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.027.
60. Czoli C.D., Fong G.T., Goniewicz M.L., Hammond D. Biomarkers of exposure among “dual users” of tobacco cigarettes and electronic cigarettes in Canada. *Nicotine & tobacco Research.* 2019; 21 (9): 1259–1266. DOI: 10.1093/ntr/nty174.
61. Haptonstall K.P., Choroomi Y., Moheimani R. et al. Differential effects of tobacco cigarettes and electronic cigarettes on endothelial function in healthy young people. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2020; 319(3): H547–H556. DOI: 10.1152/ajpheart.00307.2020.
62. Невзорова В.А., Кондрашова Е.А., Присеко Л.Г. Сосудистая дисфункция у лиц молодого возраста при использовании различных средств доставки никотина. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023; 5(143): 38–45.
63. Vestbo J., Dransfield M., Anderson J.A. et al. Impact of pre-enrolment medication use on clinical outcomes in SUMMIT. *ERJ Open Research.* 2019; 5: 00203–2018. DOI: 10.1183/23120541.00203-2018.

64. Markidan J., Cole J.W., Cronin C.A., et al. Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Men. *Stroke* 2018; 49(5): 1276–1278. DOI: 10.1161/strokeaha.117.018859.
65. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Бродская Т.А. и др. Оценка сердечно-сосудистого риска при хронической обструктивной болезни легких с использованием показателей спирометрии. *Сибирское медицинское обозрение* 2018; (2): 18–24. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-18-24.
66. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Шапкина Е.Ю. и др. ХОБЛ и доклинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021; 2(2): 70–79. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-70-79.
67. Antoniewicz L., Bosson J.A., Kuhl J. et al. Electronic cigarettes increase endothelial progenitor cells in the blood of healthy volunteers. *Atherosclerosis* 2016; 255: 179–185. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.064.
68. Pan B., Jin X., Jun L. et al. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(12): e14872. DOI: 10.1097/MD.00000000000014872.
69. Hinton W., McGovern A., Coyle R. et al. Incidence and prevalence of cardiovascular disease in English primary care: a cross-sectional and follow-up study of the Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Centre (RSC). *BMJ Open* 2018; 8(8): e020282. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020282.
70. Kang M.J., Yoon C.M., Kim B.H. et al. Suppression of NLRX1 in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2015; 125: 2458–2462. DOI: 10.1172/JCI171747.
71. Garvey C., Bayles M.P., Hamm L.F. et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2016; 36 (2): 75–83. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000171.
72. Man WD-C., Kemp P., Moxham J., Polkey M.I. Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations. *Clin. Sci. (Lond)*. 2009; 117: 251–264. DOI: 10.1042/CS20080659.
73. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Богданке Н.В. и др. Немедикаментозная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией. *Терапевтический архив* 2016; 88 (8): 19–24. DOI: 10.17116/terarkh201688819-24.
74. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L. et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2015; 66 (3): 698–722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033.
75. Layden J.E., Ghinai I., Pray I. et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin. Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (10): 903–916. DOI: 10.1056/NEJMoa1911614.
76. Liang Y., Wang M., Xu X. et al. Reduced forced expiratory volume in 1 second percentage predicted is associated with diffuse coronary atherosclerosis in hospitalized patients undergoing coronary angiography. *Am. J. Med. Sci.* 2018; 355(4): 307–313. DOI:10.1016/j.amjms.2017.12.010.
77. Gonçalves J., Sanchez R., Pérez M. D. C. et al. Cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Canary Islands (CCE-CAN study). *Clin. Investig. Arterioscler.* 2017; 29 (4): 149–156. DOI: 10.1016/j.arteri.2017.01.003.
78. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких как модель преждевременного старения: патогенетическая роль митохондрий. *Успехи геронтологии* 2022; 35(2): 222–230. DOI: 10.34922/AE.2022.35.2.006.
79. Kim J.J., Kim D.B., Jang S.W., et al. Relationship between airflow obstruction and coronary atherosclerosis in asymptomatic individuals: evaluation by coronary CT angiography. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 2018; 34(4): 641–648. DOI: 10.1007/s10554-017-1259-z.

### Информация об авторах

**Невзорова Вера Афанасьевна** — д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; главный внештатный специалист по терапии Дальневосточного федерального округа; тел.: (423) 240-23-63; e-mail: nevzorova@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>)

**Бродская Татьяна Александровна** — д. м. н., профессор департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»; e-mail: brodskaia.ta@dvfu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9836-6339>)

**Присеко Людмила Григорьевна** — преподаватель Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (423) 45-26-38; e-mail: ludmilka.95.95@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3946-2064>)