

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ФОРМИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ КОМОРБИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Н.Ю. Григорьева^{1,2}, М.В. Майорова², М.О. Самолук¹, Т.П. Илюшина¹

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации¹.

E-mail: grigoreva28@mail.ru, talantmx@yandex.ru

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5» г. Нижний Новгород².

E-mail: mai0rovamariya@yandex.ru, tatyanailyushina@yandex.ru

УДК 616.233/.24-036.12:616.12

Ключевые слова: коморбидность, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция эндотелия, окислительный стресс.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Н.Ю. Григорьева, М.В. Майорова, М.О. Самолук, Т.П. Илюшина. Роль эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в формировании сердечно-сосудистой коморбидности у больных хронической бронхолегочной патологией. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2019, Т. 3, № 2, С. 683–688.

Потенциальный конфликт интересов отсутствует.

Целью настоящего исследования являлась оценка окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию.

Материал и методы. Обследовано 389 пациентов, находившихся на лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5» Нижнего Новгорода, которые были разделены на три группы. Группа 1 представлена коморбидными больными, имеющими ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). В группу 2 вошли пациенты только ИБС без ХОБЛ, в группу 3 – больные ХОБЛ, у которых не было указания на наличие каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС.

Результаты и обсуждение. Максимальные изменения всех показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) выявлены у больных коморбидной патологией ХОБЛ и ИБС, причем у них имелась не только избыточная продукция свободных радикалов с образованием большого количества конечных продуктов ПОЛ, но и их замедленная элиминация. У больных 1 группы (ХОБЛ и ИБС) увеличение диаметра плечевой артерии

после ее декомпрессии составило в среднем $3,42 \pm 1,32\%$, что достоверно ниже, чем в группе 2 и группе 3. Количество NO_2 и NO_3 у больных группы 1 и группы 2 было достоверно ниже нормы, но достоверно не отличалось между собой. У пациентов группы 3 содержание метаболитов оксида азота превышало норму и было достоверно выше, чем в группе 1 и группе 2 ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). У коморбидных больных группы 1 общее количество оксида азота складывалось из значительно сниженного по сравнению с нормой «вазодилатирующего» NO , синтезируемого эндотелиальной NO -синтазой, и оксида азота, производимого макрофагальной NO -синтазой.

Заключение. Общность патофизиологических проявлений окислительного стресса при ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии может лежать в основе их сочетанного развития, а также определять взаимное влияние. При развитии сердечно-сосудистой коморбидности у больных ХОБЛ наблюдается усиление патологических реакций, что приводит к развитию выраженного окислительного стресса и усугублению эндотелиальной дисфункции, а значит будет способствовать прогрессированию заболеваний.

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND OXIDATIVE STRESS IN THE FORMATION OF CARDIOVASCULAR COMORBIDITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

N.Yu. Grigoryeva^{1,2}, M.V. Mayorova², M.O. Samoluk¹, T.P. Ilyushina¹

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation¹
City Clinical Hospital No. 5, Nizhny Novgorod, Russian Federation²

Key words: comorbidity, coronary heart disease, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction oxidative stress.

FOR REFERENCES. N.Yu. Grigoryeva, M.V. Mayorova, M.O. Samoluk, T.P. Ilyushina. The role of endothelial dysfunction and oxidative stress in the formation of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2019, vol. 3, no. 2, pp. 683–688.

The purpose of this study was to evaluate oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who had concomitant cardiovascular pathology.

Materials and methods. A total of 389 patients were examined at the cardiology department of City Clinical Hospital No. 5 in Nizhny Novgorod. All patients were divided into three groups. Group 1 was represented by comorbid patients who had COPD in combination with ischemic heart disease (IHD). Group 2 included patients only with IHD without COPD, group 3 consisted of patients with COPD without the symptoms of any cardiovascular disease, including IHD.

Results and discussion. The maximum changes in all parameters of lipid peroxidation (LPO) were revealed in patients with comorbid pathology of COPD and IHD, they having excessive production of free radicals with the formation of a large amount of final LPO products and their delayed elimination. In patients of group 1 (COPD and IHD) the increase in the diameter of the brachial artery after

its decompression was on average $3.42 \pm 1.32\%$, which is significantly lower than in group 2 and group 3. The amount of NO₂ and NO₃ in patients of group 1 and group 2 was significantly lower than normal values, but did not differ significantly between each other. In group 3 patients the content of nitric oxide metabolites exceeded the normal values and was significantly higher than in group 1 and group 2 ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). In comorbid patients of group 1, the total amount of nitric oxide was formed from significantly reduced levels of «vasodilating» NO synthesized by endothelial NO synthase and the nitric oxide produced by macrophage NO synthase compared with the norm.

Conclusion. Similarity of pathophysiological manifestations of oxidative stress in COPD and cardiovascular pathology may underlie their combined development as well as determine mutual influence. Development of cardiovascular comorbidity in patients with COPD results in increased pathological reactions, which leads to pronounced oxidative stress and aggravation of endothelial dysfunction contributing to the disease progression.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является важным пусковым механизмом формирования и прогрессирования как сердечно-сосудистой, так и бронхолегочной патологии [1–4]. Функция эндотелия хорошо изучена у больных, имеющих одно заболевание [1–4]. Однако, в последние годы все большее количество больных имеют не одно, а сразу несколько заболеваний, связанных единым патогенетическим механизмом. В большей степени это относится к хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), число больных которой постоянно и значительно увеличивается [5–11].

ХОБЛ по прогнозам экспертов к 2020 году станет не только одним из самых распространенных заболеваний, но и войдет в число лидирующих причин смертельных исходов, а к 2030 году займет третье место среди причин смерти после инсульта и инфаркта миокарда [11–15].

С современных позиций, ХОБЛ определяется как заболевание, характеризующееся частично обратимым под воздействием лечения ограничением воздушного потока, которое носит, как правило, неуклонно прогрессирующий характер и связано с воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение различными патогенными агентами и газами [9]. Кроме того, в последние годы все шире обсуждаются экстрапульмональные проявления ХОБЛ. Показано, что развитие внелегочных эффектов ХОБЛ имеет важное клиническое и прогностическое значение [13,15]. В качестве потенциальных системных проявлений ХОБЛ рассматриваются прежде всего кардиоваскулярные эффекты, среди которых повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции, атеросклероз с формированием ИБС, артериальная гипертензия [15–17].

Начальным звеном, как при ХОБЛ, так и при ИБС, запускающим каскад патологических реакций, является перекисное окис-

ление липидов [18], изучение которого позволит выявить самые ранние изменения при развитии коморбидности.

Целью настоящего исследования являлась оценка окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию.

Материалы и методы. Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании данных анамнеза, клинической картины, функциональных методов диагностики в соответствии с программой GOLD, 2019. Основным показателем, позволяющим достоверно судить о наличии ХОБЛ, служило постбронходилатационное значение ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,70, подтверждающее наличие ограничения воздушного потока [10]. Степень дыхательной недостаточности (ДН) определялась по выраженности одышки, для количественной оценки которой использовали шкалу Британского медицинского исследовательского совета (mMRC, 1999). Использована классификация ИБС по ВОЗ (1979) с поправками ВКНЦ АМН СССР (1984).

Критериями включения в исследование явились наличие у пациента ХОБЛ легкой и средней степени тяжести вне обострения, ИБС, а также сочетание этих двух заболеваний у одного пациента. Исключались больные тяжелой ХОБЛ, так как вероятность наличия у них коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний очень высока [4–15], а, следовательно, такие больные не вошли бы в группу «чистой» ХОБЛ. Также исключались больные нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, перенесенным в течение последних 6 месяцев, артериальной гипертензией выше 3 степени, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью выше III функционального класса (ФК), ДН более II степени, ХОБЛ в стадии обострения, острыми воспалительными и онкологическими заболеваниями.

Обследовано 389 пациентов, находившихся на лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5» Нижнего Новгорода, которые были разделены на три группы. Группа 1 представлена коморбидными больными, имеющими ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). В группу 2 вошли пациенты только ИБС без ХОБЛ, в группу 3 – больные ХОБЛ, у которых не было указания на наличие каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС. Общая характеристика пациентов, участвующих в исследовании, представлена в таблице 1.

Больным проведено полное клинико-инструментальное обследование. Всем пациентам для верификации ИБС проведена селективная коронарография. Внутрисосудистое вмешательство выполняли на рентгенохирургической установке Advantx LCV+ («General Electrics», Франция). С целью оценки степени тяжести ХОБЛ и ее верификации проведено исследование функции внешнего дыхания (ФВД) на аппарате «Spirosift 3000» (Япония). Состояние свободнорадикального окисления оценивалось по данным индуцированной хемилюминесценции с помощью биохемилюминометра БХЛ-06. Определялись максимальная интенсивность ($I_{\max}$), отражающая уровень свободнорадикальной активности плазмы, и светосумма свечения (S), так как общую антиоксидантную активность плазмы характеризует величина, обратно пропорциональная S . Содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – первичных: диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК) и конечных: оснований Шиффа (ОШ) определялось методом И.А. Волчегорского (1989). Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали с помощью пробы с реактивной гиперемией, возникающей в плечевой артерии после ее кратковременного пережатия, по методике D.S. Celermajer et al. (1992). О концентрации оксида азота, также описывавшей функцию эндотелия, судили косвенно по количеству его метаболитов нитрат-(NO3) и нитрит-(NO2) ионов, которые определяли в сыворотке крови колориметрическим методом по реакции Грисса.

Пациенты принимали дезагреганты, статины, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бронхолитики, нитраты. С целью исключения влияния последних на результаты диагностических тестов за сутки до их проведения нитраты были отменены, а также исключены другие возможные внешние источники этих химических соединений.

Статистическая обработка выполнена при помощи лицензионной программы STATISTICA 6.0. Характер распределения

	Группа 1 ХОБЛ+ИБС	Группа 2 ИБС	Группа 3 ХОБЛ
Общее кол-во пациентов, абс.	201	102	86
Мужчины, абс. (% в группе)	143 (71,0%)	70 (69,0%)	56 (65,0%)
Женщины, абс. (% в группе)	58 (29,0%)	32 (31,0%)	30 (34,0%)
Средний возраст, лет	56,1±6,3	58,2±5,8	48,2±5,7
Длительность ИБС, лет	7,2±3,8	8,2±4,5	–
Длительность ХОБЛ, лет	12,9±4,1	–	10,7±6,5
Стабильная стенокардия II ФК, абс. (% в группе)	91 (45,5%)	40 (39,5%)	–
Стабильная стенокардия III ФК, абс. (% в группе)	110 (54,5%)	62 (60,5%)	–
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (% в группе)	81 (40,4%)	36 (35,7%)	–
Артериальная гипертензия I или II ст., абс. (% в группе)	171 (85,1%)	71 (70,0%)	31 (35,7%)
ХОБЛ I ст., абс. (% в группе)	107 (53,4%)	–	42 (49,8%)
ХОБЛ II ст., абс. (% в группе)	94 (46,6%)	–	44 (50,2%)
mMRC 1, абс. (% в группе)	150 (74,6%)	–	69 (79,8%)
mMRC 2, абс. (% в группе)	51 (25,4%)	–	17 (20,2%)

анализируемых признаков оценивался критерием Шапиро-Уилка. Если распределение было нормальным, то результаты представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее значение, sd – среднее квадратичное отклонение. В этом случае для сравнения групп по количественному признаку использовался параметрический метод с вычислением t -критерия Стьюдента для независимых групп. При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me [25p;75p]). В этом случае о достоверности межгрупповых различий судили по U -критерию Манна-Уитни. Достоверность отличий трех групп определяли по критерию Краскела-Уоллиса. Сравнение групп по качественному бинарному признаку производили с помощью вычисления относительных частот и доверительных интервалов для них.

Результаты и обсуждение. Максимальные изменения всех показателей ПОЛ выявлены у больных коморбидной патологией ХОБЛ и ИБС (табл. 2). Минимальные изменения $I_{\max}$ и S наблюдались у больных ХОБЛ; ДК, ТК и ОШ – у больных ИБС. Таким образом, у пациентов ХОБЛ с наличием сердечно-сосудистой коморбидности окислительный стресс достоверно более выражен, чем у пациентов ИБС ($p < 0,01$) и ХОБЛ ($p < 0,01$).

Количество первичных продуктов ПОЛ – ДК и ТК у больных 1 и 3 групп было снижено, но достоверно не отличалось между собой (ДК $p = 0,9$; ТК $p = 0,6$), однако количество конечных продуктов ПОЛ – ОШ у пациентов 1 группы оказалось достоверно больше, чем у больных 3 группы ($p = 0,006$). У пациентов 2 группы ДК, ТК и ОШ превышали норму, но были достоверно ниже, чем

Таблица 1.
Общая характеристика
больных, включенных
в исследование

Таблица 2.
Показатели перекисного окисления липидов у больных изучаемых групп

Примечание:
p₁ между 1 и 2 группами,
p₂ между 1 и 3 группами

Показатель	Группа 1 ХОБЛ+ИБС	Группа 2 ИБС	Группа 3 ХОБЛ	Р
Imax, мВ	2,48 ± 0,76	1,73 ± 0,49	1,47 ± 0,95	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001
S, мВ	26,71 ± 4,58	20,14 ± 6,28	17,76 ± 6,45	p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,01
ДК, уе	0,22 ± 0,06	0,19 ± 0,05	0,22 ± 0,08	p ₁ = 0,1 p ₂ = 0,9
ТК, уе	0,12 ± 0,03	0,09 ± 0,04	0,12 ± 0,06	p ₁ = 0,02 p ₂ = 0,6
ОШ, уе	28,35 ± 7,31	22,48 ± 7,44	24,67 ± 7,55	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001

в 1 группе (p < 0,05) и чем в 3 группе (p < 0,05). Следовательно, у коморбидных больных ХОБЛ и ИБС имеется не только избыточная продукция свободных радикалов с образованием большого количества конечных продуктов ПОЛ, но и их замедленная элиминация.

Инициация ПОЛ при ИБС обусловлена снижением активности естественных антиоксидантных ферментов и дефицитом антиоксидантов, а также наличием дислипидемии, при которой содержащиеся в высокой концентрации в крови атерогенные липиды служат легким субстратом для свободнорадикального окисления [15]. Первичные продукты ПОЛ запускают системную воспалительную реакцию: происходит усиление агрегации тромбоцитов и адгезии нейтрофилов к эндотелию, нарушение синтеза оксида азота и развитие вазоконстрикции, снижение содержания ненасыщенных жирных кислот, цитотоксическое повреждение эндотелиоцитов [1].

У больных ХОБЛ в результате воспалительной реакции в бронхах активизируются макрофаги, Т-лимфоциты, нейтрофилы, под воздействием которых образуется большое количество свободных радикалов [2, 9, 12].

Среди отрицательных эффектов свободных радикалов можно назвать ингибирование протеаз, активацию ядерного фактора (Nuclear Factor-κB), фактора некроза опухоли α (Tumor Necrosis Factor α) и интерлейкина-8 (Interleukin-8), которые вызывают активацию нейтрофилов и способствуют прогрессированию заболеваний [1, 2].

Таким образом, наши данные показали, что у пациентов изучаемых групп независи-

мо от нозологической формы заболевания наблюдаются однонаправленные изменения в системе оксиданты–антиоксиданты в виде нарушения баланса в пользу оксидантов. У коморбидных пациентов ХОБЛ и ИБС окислительный стресс наиболее выражен.

При исследовании функционального состояния эндотелия получены следующие результаты. У больных 1 группы (ХОБЛ и ИБС) увеличение диаметра плечевой артерии после ее декомпрессии составило в среднем 3,42±1,32% (табл. 3), что достоверно ниже, чем в группе 2 и группе 3 (табл. 3).

При пробе с реактивной гиперемией после декомпрессии манжеты возникает механическое напряжения на эндотелиоцитах из-за резкого усиления линейной и объемной скорости кровотока, что приводит к увеличению содержания ионов кальция в цитоплазме, и, в результате, к синтезу эндотелийзависимого релаксирующего фактора – оксида азота, вызывающего дилатацию сосуда [1]. Фактически эта проба позволяет оценить способность эндотелия к быстрому синтезу оксида азота. Количественное определение метаболитов NO лабораторным методом также дает возможность изучить содержание оксида азота, но постоянно синтезируемого и распадающегося в организме, а не индуцированного. Таким образом, эти пробы дополняют друг друга.

У больных всех групп при проведении пробы с реактивной гиперемией наблюдалось уменьшение степени дилатации плечевой артерии после декомпрессии манжеты, что однозначно свидетельствовало о нарушении эндотелийзависимой вазодилатации и эндотелиальной дисфункции. В группе 1 (ХОБЛ и ИБС) нарушение ЭЗВД, и, следовательно, ЭД была выражена максимально, в группе 2 (ХОБЛ) – минимально. Имелись достоверные различия между группами 1 и 2 (p < 0,001), группами 1 и 3 (p < 0,001), группами 2 и 3 (p < 0,001).

Основываясь на этих результатах, следовало бы ожидать изменения метаболитов оксида азота в крови, пропорциональные выраженности ЭД. Количество NO₂ и NO₃ у больных группы 1 и группы 2 было достоверно ниже нормы, но достоверно не отличались между собой (табл. 3). Вывод о том, что у этих больных была одинаковая степень нарушения функции эндотелия (снижение синтеза NO в равной степени), не подтвердился пробой с реактивной гиперемией (имелись высоко достоверные различия, p < 0,001). У пациентов группы 3 содержание метаболитов оксида азота превышало норму и было достоверно выше, чем в группе 1 и группе 2 (p < 0,001 и p < 0,001 соответственно), что свидетельствовало о повышении синтеза NO, несмотря на имевшиеся нарушения ЭЗВД и ЭД.

Таблица 3.
Количественные характеристики маркеров эндотелиальной дисфункции у больных изучаемых групп

Примечание:
p₁ между 1 и 2 группами,
p₂ между 1 и 3 группами

Показатель	Группа 1 ХОБЛ+ИБС	Группа 2 ИБС	Группа 3 ХОБЛ	Р
NO ₂ , мкмоль/л	18,93 ± 5,34	18,78 ± 5,42	33,37 ± 11,12	p ₁ = 0,1 p ₂ < 0,001
NO ₃ , мкмоль/л	19,31 ± 4,60	19,27 ± 6,78	36,04 ± 11,91	p ₁ = 0,9 p ₂ < 0,001
ЭЗВД, %	3,42 ± 1,89	6,78 ± 2,73	9,28 ± 1,51	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001

Объяснить это можно следующим образом. Как известно, синтез эндогенного NO регулируется NO-синтазой (NOS), а именно тремя ее изоформами: нейрональной (nNOS), индуцибельной или макрофагальной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS) [1]. Вазодилатирующие эффекты NO связаны с активностью eNOS [1, 2]. Установлено, что при ИБС дисфункция эндотелия обусловлена снижением активности именно eNOS изоформы и вследствие этого недостаточным синтезом NO [18, 19].

У больных ХОБЛ кинетика процесса отличается. В начальной стадии развития заболевания активность eNOS и, следовательно, уровень синтеза NO, отвечающего за вазодилатацию, прогрессивно снижается: равновесие вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов смещается в пользу последних [19]. Дальнейший синтез NO уже происходит не под воздействием эндотелиальной NO-синтазы, а определяется макрофагальной, активность которой возрастает под воздействием провоспалительных цитокинов и эндотоксинов [19]. Оксид азота, синтезируемый в больших концентрациях iNOS, а, следовательно, и разлагающийся в увеличенных количествах (возрастание нитрита и нитрата азота у больных группы 3), не обладает свойством вазодилатации [19].

Мы считаем, что у коморбидных больных группы 1 общее количество оксида азота складывалось из значительно сниженно-

го по сравнению с нормой «вазодилатирующего» NO, синтезируемого эндотелиальной NO-синтазой, и оксида азота, производимого макрофагальной NO-синтазой. У обследованных группы 3 (ХОБЛ) увеличение концентрации оксида азота выше нормальных величин было обусловлено продукцией NO только макрофагальной NO-синтазой. Таким образом, у пациентов коморбидной сердечно-легочной патологией, а также у пациентов ХОБЛ уровни метаболитов оксида азота в крови не характеризовали истинное количество «вазодилатирующего» NO и не позволили достоверно судить о степени эндотелиальной дисфункции. Больным ХОБЛ при наличии у них сердечно-сосудистой коморбидности требуется комплексная оценка функции эндотелия.

Заключение. Общность патофизиологических проявлений окислительного стресса при ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких может лежать в основе их сочетанного развития, а также определять взаимное влияние. При развитии сердечно-сосудистой коморбидности у больных ХОБЛ наблюдается усиление патологических реакций, что приводит к развитию выраженного окислительного стресса и усугублению эндотелиальной дисфункции, а значит будет способствовать прогрессированию заболеваний.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES:

- Capone C., Faraco G., Coleman C., Young C.N., Pickel V.M., Anrather J., Davissou R.L., Iadecola C. Endothelin-1-dependent neurovascular dysfunction in chronic intermittent hypoxia. *Hypertension*, 2012, vol. 60, no. 1, pp. 106–113. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193672.
- Cavaillès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A., Goupil F., Gut-Gobert C., Marchand-Adam S., Meurice J.-C., Morel H., Person-Tacnet C., Leroy C., Diot P. Comorbidities of COPD. *European Respiratory Review*, 2013, vol. 22, pp. 454–475. DOI: 10.1183/09059180.000086.
- Smetneva N.S., Vikent'ev V.V., Zav'yalova S.A., Popkova A.M., Maly'shev I.Y. Rol' vospalitel'nykh faktorov v razvitií serdechno-sosudistoj patologii pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [The role of inflammatory factors in the development of cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 162–165. (In Russian)
- Ives S.J., Harris R.A., Witman M.A., Fjeldstad A.S., Garten R.S., McDaniel J., Wray D.W., Richardson R.S. Vascular dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: the role of redox balance. *Hypertension*, 2014, vol. 63, no. 3, pp. 459–467. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02255.
- Rahman T., Hosen I., Towhidul Islam M.M., Shekhar H. U. Oxidative stress and human health, *Advances in Bioscience and Biotechnology. Hossain Uddin Shekhar*, 2012, vol. 3, no. 7, pp. 997–1019. DOI: 10.4236/abb.2012.327123.
- Park K.H., Park W.J. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *J Korean Med Sci*, 2015, vol. 30, no. 9, pp. 1213–1225. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.9.1213.
- Mordi I., Mordi N., Delles C., Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *J Hypertension*, 2016, vol. 34, no. 8, pp. 1464–1472. DOI:10.1097/HJH.0000000000000965.
- Atsou K., Chouaid C., Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med*, 2011, vol. 9, pp. 7. DOI: 10.1186/1741-7015-9-7.
- Singh D., Agusti A., Anzueto A., Barnes P.J., Bourbeau J., Celli B.R., Criner G.J., Frith P., Halpin D.M.G., Han M., López Varela M.V., Martínez F., Montes de Oca M., Papi A., Pavord I.D., Roche N., Sin D.D., Stockley R., Vestbo J., Wedzicha J.A., Vogelmeier C. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*, 2019, vol. 53, no. 5, pii: 1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
- Zykov K.A., Sokolov E.I. Novaya klassifikatsiya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh: novye vozmozhnosti ili novye problemy? [New classification of chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities or new challenges] *Consilium Medicum*, 2013, vol. 15, no. 5, pp. 42–47. (In Russian).
- Starodubov V.I., Leonov S.A., Vajsman D.S.H. Analiz osnovnykh tendentsij izmeneniya zabolevaemosti naseleniya khronicheskimi obstruktivnymi boleznyami legkikh i bronkhoehtaticheskoy bolezni'yu v Rossijskoj Federatsii v 2005-2012 godakh. [Analysis of the main trends in the incidence of chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectatic disease in the Russian Federation in 2005-2012]. *Medsina*, 2013, vol. 1, no. 4, pp. 1–31. (In Russian).
- Leshenko I.V., Baranova I.I. Biomarkery vospaleniya pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Biomarkers of inflammation of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*, 2012, no. 2, pp. 108–117. (In Russian)
- Almagro P., Cabrera F.J., Diez J., Boixeda R., Recio J., Mercade J., Yun S., Soriano J.B. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the ESMI study. *Eur Res J*, 2015, vol. 46, no. 5, pp. 850–853.

14. Anderson W., Lipworth B., Rekhraj S., Struthers A.D., George J. Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease without Hypoxaemia: The Elephant in the Room? *Chest*, 2013, vol. 143, no. 1, pp. 91–97. DOI: 10.1378/chest.12-0775.
15. Gkaliagkousi E., Gavrilaki E., Triantafyllou A., Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 2015, vol. 17, no. 11, pp. 85. DOI: 10.1007/s11906-015-0596-3.
16. Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Gubzhokova O.M. Komorbidnost' pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh: rol' khronicheskogo sistemnogo vospaleniya i kliniko-farmakologicheskie nishi roflumilasta [Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease: the role of chronic systemic inflammation and clinical and pharmacological niches of roflumilast]. *Lechashij vrach*, 2013, no. 11, pp. 85–88. (In Russian).
17. Li V.V., Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Pavlov S.V., Malinicheva Yu.V., Samorukova E.I., Salmanova E.A., Lugovcova J.V. Arterial'naya gipertoniya u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh – v poiskakh fenotipov. Chast' 1 [Arterial hypertension and patients with chronic obstructive pulmonary disease—in search of phenotypes. Part 1]. *Arkhiv vnutrennij meditsiny*, 2013, no. 1, no. 9, pp. 19–24. (In Russian).
18. Münzel T., Camici G.G., Maack C., Bonetti N.R., Fuster V., Kovacic J.C. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: Part 2 of a 3-Part series. *J Am Cardiol*, 2017, vol. 70, no. 2, pp. 212–229. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.035.
19. Leurgans T.M., Bloksgaard M., Irmukhamedov A., Riber L.P., De Mey J.G.R. Relaxing responses to hydrogen peroxide and nitric oxide in human pericardial resistance arteries stimulated with endothelin-1. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 2018, vol. 122, no. 1, pp. 74–81. DOI: 10.1111/bcpt.12843.

Поступила 14.10.2019