

## ТЕРАПІЯ

УДК 616.24-007.272-036.12-057-018.74-07

*В.А. Капустник, И.Ф. Костюк, А.Я. Меленевич*  
*Харьковский национальный медицинский университет*

### РОЛЬ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Представлены современные данные литературы о роли эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического обструктивного заболевания легких. Приведены факторы, способствующие формированию дисфункции эндотелия при хроническом обструктивном заболевании легких. Рассмотрены основные маркеры эндотелиальной дисфункции и их влияние на течение хронического обструктивного заболевания легких.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, метаболиты оксида азота.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) представляет собой серьезную проблему из-за широкой распространенности, прогрессирующего течения, сокращения продолжительности жизни больных.

В среднем от 8 до 22 % взрослых в возрасте 40 лет и старше страдают ХОЗЛ [1]. Доля профессионального ХОЗЛ составляет 19 % [2]. Кроме того, ХОЗЛ выходит на лидирующие позиции среди причин смерти. Эксперты ВООЗ прогнозируют, что к 2020 г. данная патология будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е место в мире в структуре общей смертности.

По данным ВООЗ, в 2012 г. от ХОЗЛ умерло более 3 млн человек, что составило почти 6 % всех случаев смерти. Согласно ВОЗ, смертность от ХОЗЛ в структуре профессиональной заболеваемости составляет 40 %.

Доля ХОЗЛ как одной из ведущих причин смерти постоянно увеличивается. Согласно последней редакции Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD, 2015), большое внимание ученые уделяют системным проявлениям ХОЗЛ и коморбидным с ним состояниям, которые существенно влияют на прогноз заболевания и его течение [3].

Кровеносные сосуды являются органом-мишенью, который поражается одновременно

и при артериальной гипертензии (АГ), и при ХОЗЛ. Основными патогенетическими механизмами, связывающими АГ и ХОЗЛ, являются персистирующее системное воспаление низкой градации, дисбаланс в системе антиоксиданты–оксиданты и эндотелиальная дисфункция [4–8].

Эндотелий – внутренний покров сосудов – содержит около  $1-6 \cdot 10^{13}$  клеток [9, 10]. Несмотря на то, что основное морфологическое строение клеток эндотелия сходно в кровеносных сосудах различных органов и тканей, имеются и значимые различия, основанные на структурных и метаболических особенностях каждого органа, особенно легких [11].

Незащищенное расположение эндотелия между кровью и мышечным слоем сосуда способствует его уязвимости в отношении различных повреждающих факторов, как механических, так и гуморальных [11, 12].

Эндотелий выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую функции, участвует в регуляции сосудистого тонуса, гомеостаза, иммунных механизмов, адгезии, пролиферации клеток сосудов, играет существенную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки [9, 13, 14].

© В.А. Капустник, И.Ф. Костюк, А.Я. Меленевич, 2015

Эндотелиальные функции осуществляются благодаря высвобождению вазоактивных веществ, среди которых выделяют вазодилататоры (эндотелиальный фактор релаксации – оксид азота (NO), простаглицлин, брадикинин, гистамин, эндотелиальный фактор гиперполяризации, натрийуретический пептид С-типа и др.), вазоконстрикторы (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан А2, реактивные соединения кислорода и др.), регуляторы гемостаза и активаторы тромбоза (фактор Виллебранда, тканевый активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена, тромбомодулин, тканевый фактор), а также модуляторы роста, молекулы адгезии и ряд ферментов, которые могут активировать или инактивировать вазоактивные субстанции. Эндотелий также регулирует процессы митогенеза, ангиогенеза, сосудистой проницаемости и баланса жидкости [11–13, 15, 16].

Эндотелий – это высокоспециализированный метаболически активный монослой клеток, выстилающий все сосуды организма, продуцирующий множество различных вазоактивных веществ, которые обеспечивают выполнение регуляторных функций [13, 14].

При сохранности функций эндотелия преобладают вазодилатирующие, антикоагулянтные и противовоспалительные эффекты. Повреждение эндотелия ведет к смещению динамического равновесия в противоположную сторону из-за дисбаланса в выработке вазоактивных веществ [11].

Эндотелиальная дисфункция – неадекватное (увеличенное или сниженное) образование биологически активных веществ эндотелием, то есть дисбаланс между констрикторными и релаксирующими факторами, про- и антикоагулянтными медиаторами, факторами роста и их ингибиторами [9, 11, 15, 17, 18].

Причинами эндотелиальной дисфункции служат различные факторы: гипоксия тканей, оксидативный стресс, дислипидемия, воздействие цитокинов, возрастные изменения, эндогенные (почечная, печеночная недостаточность) и экзогенные интоксикации (курение, действие промышленных аэрозолей и др.) [7, 11, 17, 19, 20].

У больных ХОЗЛ на фоне прогрессирующей бронхообструкции и гипоксии развивается персистирующее системное воспаление низкой градации, приводящее к постоянному неблагоприятному воздействию на эндотелий [9, 21].

Легкие – единственный орган, куда поступает весь минутный объем крови. Именно поэтому их считают своеобразным фильтром, контролирующим состав биологически активных веществ в крови. Эндотелий легочных капилляров благодаря своим поглотительным и ферментным механизмам играет существенную роль в трансформации биологически активных веществ. Легким принадлежит самая мощная ферментная система, разрушающая брадикинин. Установлено, что 80 % брадикинина, введенного в легочный кровоток, инактивируется при однократном прохождении крови через легкие без предварительного поглощения. В легких инактивируется 90–95 % простаглицлинов. В мелких углублениях (кавеолах) на внутренней поверхности легочных капилляров локализуется большое количество ангиотензинпревращающего фермента, катализирующего превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Кроме того, эндотелий легочных сосудов содержит ферменты, осуществляющие синтез тромбоксана В2 и простаглицлинов. В легких синтезируются факторы свертывающей и противосвертывающей систем (тромбопластин, факторы VII, VIII, гепарин и др.), благодаря чему они участвуют в регуляции агрегатного состояния крови. Легкие – основной источник тромбопластина, который сосредоточен в эндотелии капилляров. В зависимости от уровня тромбопластина в крови легкие регулируют его выработку.

Эндотелиальная дисфункция – одно из первых проявлений сосудистых осложнений ХОЗЛ. Уже на ранних стадиях заболевания она усугубляет нарастающую дыхательную недостаточность, способствует прогрессированию гипоксемии и гипоксии тканей. Усиливающаяся бронхообструкция, а также нарастающая неравномерность альвеолярной вентиляции способствуют изменению легочной гемодинамики. Хроническая гипоксемия и изменение выработки вазоактивных веществ ведут к утолщению мышечного слоя легочных артерий, мускуляризации прекапиллярных легочных сосудов, пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов адвентиции, повышению содержания коллагена и эластина в стенке легочных сосудов, что способствует формированию гипертрофии и ремоделированию сосудов легких [9, 11, 22–25].

Известно, что эндотелиальной дисфункции отводится ведущая роль в формировании легочной гипертензии у больных ХОЗЛ [9, 11, 22, 24, 25].

Системная воспалительная реакция и эндотелиальная дисфункция коррелируют с бронхиальным воспалением, сопровождающимся увеличением нейтрофилов и макрофагов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, а также с бронхиальной обструкцией, проявляющейся уменьшением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) [9, 23, 26].

Активация эндотелия играет существенную роль в развитии большинства патологических процессов. Кроме того, известно, что заболевания, сопровождающиеся дисфункцией эндотелия, ассоциируются с увеличением риска смерти. Повреждение эндотелия способствует нарушению механических свойств артерий, что влечет за собой гемодинамические нарушения. Эндотелиальную дисфункцию рассматривают как предиктор серьезной кардиоваскулярной патологии [9, 26].

Многие профессиональные факторы запускают патогенетические механизмы формирования и прогрессирования общих заболеваний. Производственно-обусловленная соматическая патология имеет значительные социальные последствия, негативно влияет на продолжительность жизни и смертность, составляет основную часть среди заболеваний с временной утратой трудоспособности. Имеются данные о высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний у рабочих «пылевых» профессий [27].

На производстве чаще встречаются промышленные аэрозоли смешанного состава, содержащие минеральные, металлические, синтетические вещества, дым, токсические газы и др. В зависимости от физико-химических свойств промышленные аэрозоли могут оказывать на организм фиброгенное, токсическое, аллергизирующее, канцерогенное, ионизирующее действие [28].

К вредным химическим веществам с прямой органно-тканевой тропностью к сердечно-сосудистой системе относятся некоторые соединения хрома, растворимые соли бария и калия, ртутно-органические соединения, ряд соединений кобальта, свинца, кадмия, сурьмы, ванадия, мышьяка, пестициды — рогор, родан, фосфамид, хлорофос. Кардиовазотоксические эффекты могут возникать вследствие нейротоксических экстракардиальных воздействий [29].

При пылевой патологии широко распространены нарушения липидного обмена, про-

являющиеся гиперхолестеринемией и повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, что подтверждает теорию атерогенного действия промышленных аэрозолей [27].

При прогрессировании профессионального бронхита у части пациентов имеют место гемодинамические нарушения: ремоделирование сосудистого русла, гиперволемиа малого круга кровообращения, формирование хронического легочного сердца [30].

Кардиоваскулярные расстройства при ХОЗЛ ассоциированы с ранним формированием эндотелиальной дисфункции, изменением обмена коллагена и эластина в стенках сосудов, повышением симпатической активности с дисбалансом синтеза катехоламинов, нарушением роли легких в метаболизме вазоактивных веществ (оксида азота, простагландинов и др.). Эндотелин-1 (ЭТ-1) — крупный бициклический полипептид, образующийся в эпителии бронхов, эндотелии и альвеолярных макрофагах. Он принимает участие в формировании сосудистых нарушений. Способствуя активации вазоконстрикторных механизмов и повышению адгезии тромбоцитов, ЭТ-1 может способствовать микротромбозообразованию [6, 9, 20, 31, 32].

Гипоксия стимулирует выработку эндотелина. В норме в легких происходит разрушение эндотелина. При повреждении легких, связанном с профессиональным пылевым воздействием, эта функция нарушается, в кровоток поступает дополнительное количество эндотелина, что способствует усилению бронхоконстрикции и снижению легочной растяжимости [19].

Концентрация ЭТ-1 в крови увеличивается при обострениях ХОЗЛ, особенно при гипоксемии и вирусной инфекции, что способствует дальнейшему прогрессированию дисфункции эндотелия. Доказана избыточная продукция ЭТ-1 у пациентов с легочной гипертензией. Повышенный уровень ЭТ-1 ассоциируется с дилатацией правых отделов сердца, левого предсердия, с легочной гипертензией, с нарастанием уровней интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли, а также с тенденцией к развитию сердечно-сосудистых событий в последующие два года. ЭТ-1 — фактор, имеющий прогностическое значение для оценки риска сердечно-сосудистых событий при ХОЗЛ [6, 9, 20, 32].

Гипоксия, формирующаяся вследствие нарушения процессов вентиляции и газооб-

мена, способствует гиперактивации симпатической нервной системы с усиленной продукцией катехоламинов даже при стабильной бронхиальной обструкции. Увеличивается продукция ангиотензина II, оказывающего выраженный вазоконстрикторный эффект. Вместе с этим снижается способность эндотелия синтезировать и высвобождать эндогенные релаксирующие факторы, такие как простаглицлин, простаглицдин E2 и оксид азота (NO), которому отводят важную роль в формировании легочной гипертензии при ХОЗЛ [18, 32, 33].

Эндотелий легочных сосудов непрерывно продуцирует NO под контролем NO-синтетазы (NOS). Различают три изоформы NOS: эндотелиальная – eNOS, нейрональная – nNOS, индуцибельная (макрофагальная) – iNOS. О концентрации NO судят по содержанию в крови его метаболитов – NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub> [32–34].

В норме образование NO в значительной степени происходит за счет eNOS. Активностью именно этой формы NO-синтетазы обусловлено действие NO на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Уже на ранней стадии ХОЗЛ имеет место компенсаторная гиперпродукция как общего, так и локального (в сосудах малого круга кровообращения) NO, способствующая расслаблению спазмированной гладкой мускулатуры бронхов и сосудов малого круга кровообращения [32, 33].

С нарастанием тяжести ХОЗЛ происходит снижение активности eNOS и синтеза NO, отвечающего за вазодилатацию. Нарушение равновесия между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами в пользу последних способствует формированию эндотелиальной дисфункции. Дальнейшая выработка NO происходит в основном уже не под воздействием eNOS, а определяется iNOS, активность которой возрастает под воздействием провоспалительных цитокинов и эндотоксинов. NO, синтезированный с помощью iNOS, уже не будет обладать вазодилатационными свойствами. Определение уровней метаболитов NO (NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>) в крови больных ХОЗЛ не отражает действительное количество «вазодилатирующего» NO и не дает возможности определить концентрации «различных» NO, образующихся под контролем разных NO-синтетаз [9, 32].

Избыточная выработка NO оказывает повреждающее воздействие на клетку. Ме-

ханизм этого повреждения определяется взаимодействием NO с супероксидным анионом с образованием пероксинитритов, которые свободно проникают через липидный бислой мембраны и имеют значительно больше химических мишеней, чем NO. Они ингибируют белки митохондриальной дыхательной цепи, что ведет к снижению выработки АТФ и нарушению кальциевого гомеостаза, подавляют активность антиоксидантных ферментов и тем самым стимулируют образование супероксидного аниона и пероксинитритов. Доказано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) предотвращают развитие легочной гипертензии на фоне хронической гипоксии и способствуют уменьшению выраженности гипертрофии средней оболочки легочных сосудов. Механизм действия АРА II на систему NO связан с блокадой ангиотензиновых рецепторов I типа, что приводит к гипопродукции супероксидных радикалов, снижению связывания и накопления NO. Ангиотензин II участвует в механизмах генетического ответа, результатом которого является апоптоз – запрограммированная гибель клеток. Защита клеток эндотелия от апоптоза опосредуется выработкой eNOS в низких концентрациях NO, в то время как гиперпродукция NO приводит к накоплению мощного проапоптотического фактора в клетках – токсичного пероксинитрита [34].

Воспаление при ХОЗЛ носит не только местный, но и системный характер. Цитокины и свободные радикалы начинают продуцироваться не только в бронхолегочной, но и в сердечно-сосудистой системе. Избыточная продукция свободных радикалов в условиях недостатка антиоксидантной защиты приводит к инициации свободнорадикального окисления и развитию так называемого оксидантного стресса.

Аномальная воспалительная реакция дыхательных путей на вдыхаемые частицы и газы, а также поддержание воспаления низкой градации способствуют непрерывному прогрессирующему течению ХОЗЛ [34, 35].

Эндотелий сосудов представляет собой активную систему, обеспечивающую сосудистый гомеостаз посредством регуляции тонуса сосудов, контроля процессов гемостаза и воспаления [11]. Дисфункция эндотелия имеет основное значение в развитии боль-

шинства патологических процессов, в том числе и ХОЗЛ. Заболевания, которым сопутствует повреждение эндотелия, ассоциируются с увеличением смертности [9, 17]. В на-

стоящее время продолжается изучение вазоактивных веществ, вырабатываемых эндотелиальными клетками, и их роли в прогрессировании ХОЗЛ.

### Литература

1. *Фещенко Ю.И.* Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Ю.И. Фещенко // Украинський пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 6–8.
2. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких с позиций молекулярно-генетических исследований / Л.А. Шпагина, М.И. Воевода, О.С. Котова и др. // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 49. – С. 8–15.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
4. Артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких (20-летний опыт изучения) / В.С. Задионченко, В.В. Ли, Т.В. Адашева и др. // Медицинский совет. – 2012. – № 10. – С. 10–17.
5. *Павлов С.В.* Состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в процессе антигипертензивной терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.04 «Внутренние болезни» / С.В. Павлов. – Москва, 2013. – 25 с.
6. Роль легочной гипертензии, эндотелиальной дисфункции, медиаторов воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / С.А. Прибылов, А.Г. Овсянников, О.Ю. Прусакова и др. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 4. – С. 151–154.
7. Роль воспалительных факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Н.С. Сметнева, В.В. Викентьев, С.А. Завьялова и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С. 162–166.
8. Федорова И.В. Клинико-патогенетические особенности артериальной гипертонии при хронической обструктивной болезни легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни», 14.00.06 – «Кардиология» / И.В. Федорова. – Москва, 2008. – 25 с.
9. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.Г. Мамаева, И.В. Демко, Я.И. Вериги и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 1. – С. 12–19.
10. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью / А.И. Мартынов, Н.Г. Аветян, Е.В. Акатова и др. // Кардиология. – 2005. – № 10. – С. 101–104.
11. Роль функционального состояния эндотелия в формировании легочной гипертензии у детей / С.Н. Иванов, Е.А. Старовойтова, Л.М. Огородова и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – № 1. – С. 91–95.
12. *Шишкин А.Н.* Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 4. – С. 315–319.
13. Показатели функции эндотелия у больных ХОЗЛ различной степени тяжести / В.В. Ефимов, В.И. Блажко, Л.С. Воейкова и др. // Украинський пульмонолог. журнал. – 2005. – № 4. – С. 44–47.
14. Микроциркуляторные нарушения у пациентов на ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких / В.С. Куваев, Ю.В. Богданова, М.А. Селихова и др. // Практическая медицина. – 2013. – № 5 (74). – С. 121–124.
15. *Киприна Е.С.* Лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам : автореф. дис. ... канд. биол. наук: спец. 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика», 14.01.05 «Кардиология» / Е.С. Киприна. – Москва, 2011. – 24 с.
16. *Макарова М.А.* Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 109–117.

17. Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ / О.В. Жила, Н.Л. Шапорова, М.А. Меншутина и др. // Земский врач. – 2012. – № 4 (15). – С. 67–69.
18. Ранние маркеры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста / С.Д. Маянская, А.Р. Антонов, А.А. Попова и др. // Казанский медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 32–37.
19. Эндотелиальная дисфункция и нарушение тромбоцитарного гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких пылевого генеза / И.Ф. Костюк, В.Т. Полищук, Ю.Н. Ильяшенко и др. // Проблемы екологічної та медичної генетики та клінічної імунології. – 2014. – № 1. – С. 134–140.
20. Мельников В.В. Прогностическая роль функции эндотелия при выборе метода холецистэктомии у работников угольной промышленности с патологией органов дыхания / В.В. Мельников // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 64–67.
21. Мациевич М.В. Эндотелиальная дисфункция, оксидантная и антиоксидантные системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / М.В. Мациевич. – Москва, 2008. – 25 с.
22. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях / С.Н. Авдеев // Пульмонология и аллергология. – 2010. – № 2. – С. 2–10.
23. Киняйкин М.Ф. Роль гипоксемии и системного воспаления в формировании миокардиальных повреждений у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.Ф. Киняйкин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 35–37.
24. Современные представления о хронической обструктивной болезни легких и сенильных легких / О.К. Кошелева, О.В. Зайратьянц, А.Л. Черняев и др. // Архив патологии. – 2013. – № 4. – С. 37–40.
25. Сироткин С.А. Системная дисфункция эндотелия у больных хроническим обструктивным заболеванием легких / С.А. Сироткин, С.А. Прибылов // Биомедицинский журнал. Medline.ru [Электронный ресурс]. – 2007. – № 8. – С. 41–48. Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom8/art005pdf.phtml>
26. Determinants of endothelial function in patients with COPD / C.F. Clarenbach, O. Senn, N.A. Sievi et al. // Eur Respir J. – 2013. – Vol. 42(5). – P. 1194–1204.
27. Кузьмина О.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности метаболического синдрома у больных профессиональными заболеваниями : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / О.Ю. Кузьмина. – Самара, 2009. – 25 с.
28. Профессиональные болезни / В.А. Капустник, И.Ф. Костюк, Г.А. Бондаренко и др.; под ред. проф. В.А. Капустника, проф. И.Ф. Костюк. – К.: ВСИ «Медицина», 2012. – 504 с.
29. Трахтенберг И.М. Приоритетные аспекты профилактической токсикологии: опыт прошлого, реалии настоящего, горизонты будущего / И.М. Трахтенберг // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2010. – № 3 (21). – С. 72–84.
30. Калмыков А.А. Клиническая характеристика профессионального бронхита / А.А. Калмыков // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – № 4. – С. 116–119.
31. Панасюкова О.Р. Роль медіаторів запалення у патогенезі ХОЗЛ (огляд літератури) / О.Р. Панасюкова, Л.П. Кадан Оригинальные статьи [www.ifp.kiev.ua](http://www.ifp.kiev.ua) 18 вересня 2009. Режим доступа: <http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/original/2009/panasiukova2009.pdf>
32. Peinado V.I. Pulmonary Vascular Involvement in COPD / V.I. Peinado, S. Pizarro, J.A. Barbera // Chest. – 2008. – Vol. 134(4). – P. 808–814.
33. Григорьева Н.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: новое о патогенетических механизмах / Н.Ю. Григорьева, А.Н. Кузнецов, Е.Г. Шарабрин // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 1. – С. 112–116.
34. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем антагонистами рецепторов ангиотензина II / В.С. Задионченко, Н.Б. Холодкова, О.И. Нестеренко и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 2. – С. 48–52.
35. Роль окислительного стресса в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / Л.Е. Муравлева, В.Б. Молотов-Лучанский, Д.А. Ключев и др. // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 9. – С. 12–16.

*В.А. Капустник, І.Ф. Костюк, А.Я. Меленевиц*

**РОЛЬ МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОГО ГЕНЕЗУ**

Наведені сучасні дані літератури щодо ролі ендотеліальної дисфункції в прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень. Наведені фактори, що сприяють формуванню дисфункції ендотелію при хронічному обструктивному захворюванні легень. Розглянуті основні маркери ендотеліальної дисфункції та їх вплив на перебіг хронічного обструктивного захворювання легень.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, ендотеліальна дисфункція, ендотелін-1, метаболіти оксиду азоту.

*V.A. Kapustnik, I.F. Kostyuk, A.Ya. Melenevich*

**ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS IN PROGRESSION OF OCCUPATIONAL CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

In this article presented modern literary information about the role of endothelial dysfunction in the progression of chronic obstructive pulmonary disease. The factors promoting the formation of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease are given. The main markers of endothelial dysfunction and their influence on the course of chronic obstructive pulmonary disease are considered.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, endothelin-1, nitric oxide metabolites.

*Поступила 20.10.15*