

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ОЧАГОВОГО И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХОБЛ

Суркова Е.А., Кузубова Н.А., Сесь Т.П., Тотолян Арег А.¹

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

¹Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера

Резюме. В основе развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) лежит хроническое воспаление в дыхательных путях, наряду с которым происходит формирование и системного воспаления, оказывающего влияние на целый ряд последующих патофизиологических изменений при этом заболевании — внелегочные его проявления. Механизмы развития и прогрессирования системного воспаления изучены недостаточно. Вместе с тем, нарушение соотношения уровня про- и противовоспалительных цитокинов в бронхо-легочной ткани и на системном уровне отражает формирование очагового и системного воспаления. В работе исследовали уровень про- и противовоспалительных цитокинов, уровень фактора роста фибробластов TGF- β в жидкости бронхоальвеолярного и сыворотке крови больных со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ. Показано, что как в ЖБАЛ, так и в сыворотке крови, увеличение содержания провоспалительных цитокинов не компенсируется нарастанием уровня противовоспалительных цитокинов, что приводит к дисбалансу в их соотношении. Отсутствие прямых корреляций в динамике этих изменений как в легочной ткани, так и на системном уровне свидетельствует о независимой регуляции этих процессов. Формирование системного воспаления обусловлено не только поступлением в кровь медиаторов воспаления из легочной ткани, но и наличием других механизмов, определяющих его развитие.

Ключевые слова: цитокины, воспаление, ХОБЛ.

Surkova E.A., Kuzubova N.A., Ses' T.P., Totolian Areg A.

FEATURES OF CYTOKINE-MEDIATED REGULATION OF FOCAL AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN COPD

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with pulmonary and systemic inflammation. The latter is likely to contribute significantly to the pathobiology of numerous extrapulmonary effects of the disease, i.e., systemic effects of COPD. The main causes of systemic inflammation in COPD remain to be elucidated. A course of local vs. systemic inflammation is determined by an imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines. Cytokines are fundamental to regulation of the inflammatory process developing in response to an injury. Certain shifts in their homeostasis may lead to a local or systemic disorder.

We compared relative contents of pro- and anti-inflammatory cytokines, along with TGF- β levels in bronchoalveolar lavage (BALF) and blood sera from the patients with stable moderate and severe COPD. It has been shown that increased levels of pro-inflammatory mediators were not counterbalanced by an appropriate up-regulation of anti-inflammatory cytokines, both in BALF and peripheral blood of COPD patients, thus causing their altered interrelations.

Comparison of levels of these cytokines in BALF and serum did not reveal any direct correlations, thus suggesting that systemic inflammation is not due to mere overflow of inflammatory mediators from the pulmonary tissue, while assuming some other mechanisms that may determine involvement of this disorder. (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 4-5, pp 349-354)

Keywords: cytokines, inflammation, COPD.

Адрес для переписки:

Суркова Елена Аркадьевна
Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8,
СПбГМУ им. Павлова,
Центр Молекулярной медицины.

В основе развития патофизиологических изменений при хронической обструктивной болезни легких лежит формирование хронического воспаления в дыхательных путях, приводящее к деструктивным процессам в легочной паренхиме, ре-

моделированию легочной ткани и, как следствие, развитию необратимой бронхиальной обструкции и нарушению газообмена. Хронический воспалительный процесс развивается в бронхолегочной системе в ответ на инициирующие агенты, к которым относится табачный дым и другие повреждающие агенты внешней среды. При этом в бронхиальном дереве происходит утолщение базальной мембраны, увеличение числа и размеров слизистых и бокаловидных клеток, разрастание микрососудистой сети, гипертрофия и гиперплазия гладкой мускулатуры бронхов, повышение отложения коллагена в подслизистом слое, образование рубцовой ткани в стенках воздухоносных путей [9, 10, 12].

Наряду с развитием очагового воспаления, характерной особенностью хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является формирование системного воспалительного процесса, являющегося платформой последующих патофизиологических изменений, приводящих к внелегочным проявлениям заболевания. Формирующееся воспаление способствует развитию системных эффектов, характерных для ХОБЛ, включая дисфункцию скелетных мышц, потерю веса, сердечно-сосудистую патологию, остеопороз, депрессию и др. Возникновение и персистенция системного воспаления при ХОБЛ остаются мало изученными [6, 17]. В настоящее время в литературе дискутируется вопрос о том, возникает ли оно как следствие изменений в бронхолегочной системе или развивается независимо [5, 17]. Остается открытым вопрос и о взаимодействии очагового и системного воспалительного процесса при ХОБЛ, а также о факторах, инициирующих формирование системного воспаления [4, 5, 17].

Установлено, что у больных ХОБЛ в сыворотке отмечается повышение уровня острофазных белков, прежде всего С-реактивного белка, что может быть следствием активации синтеза провоспалительных цитокинов в крови, таких как, $\text{TNF}\alpha$, IL-8 , $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , усиления транскрипции нуклеарного фактора $\text{NF-}\kappa\text{B}$. Однако при этом не происходит адекватного увеличения концентрации системных противовоспалительных медиаторов, таких как IL-1ra [2, 7]. Исследования, посвященные изучению изменения концентрации другого противовоспалительного цитокина — IL-10 в процессе формирования и прогрессирования ХОБЛ малочисленны [17].

Окончательно не определена и роль факторов роста в процессах формирования системных изменений и ремоделирования ткани легких при ХОБЛ. Высокий уровень трансформирующего фактора роста ($\text{TGF-}\beta$) и эндотелина в крови больных ХОБЛ может способствовать формированию легочной гипертензии, развитию ишемии [1, 3, 16]. Нарастание уровня $\text{TGF-}\beta$ в очаге воспаления приводит к качественным изменениям

в структуре легочной ткани, что способствует прогрессированию необратимой обструкции, а, следовательно, и степени тяжести ХОБЛ [3, 14].

Однако, несмотря на значительные успехи в изучении молекулярных и клеточных механизмов формирования и развития ХОБЛ, многие вопросы, прежде всего связанные с возникновением и развитием системного воспаления по-прежнему остаются изученными недостаточно. Неоднозначность имеющихся в литературе результатов приводит к необходимости дальнейших исследований молекулярных основ патогенеза ХОБЛ, и, прежде всего, изучению соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в очаге воспаления и на системном уровне, их роли в прогрессировании заболевания. Уровень синтеза провоспалительных медиаторов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) и в сыворотке крови, их соотношение с противовоспалительными цитокинами, можно рассматривать как фактор, характеризующий степень развития очагового и системного воспаления соответственно.

Проведенные нами ранее исследования уровня некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от тяжести течения заболевания и активности воспалительного процесса при ХОБЛ [2, 3], позволяют проанализировать полученные данные с точки зрения влияния этих медиаторов на развитие системного и очагового воспаления, их взаимоотношение, а также роль в регуляции местного и системного воспаления у больных с этой патологией.

Целью нашего исследования было изучение уровня про- и противовоспалительных цитокинов в очаге воспаления и на системном уровне у больных ХОБЛ, динамики их изменений в зависимости от тяжести заболевания.

Материалы и методы

Для исследования были отобраны 60 пациентов (мужчин) в возрасте от 47 до 73 лет, находившихся на лечении в НИИ пульмонологии СПб ГМУ им.И.П.Павлова. Диагноз ХОБЛ был поставлен в соответствии с диагностическими критериями Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2008) [8]. У 30 больных (средний возраст $58,4 \pm 8,2$ лет) было установлено среднетяжелое течение заболевания (2 стадия ХОБЛ), у 30 больных (средний возраст $63,1 \pm 6,3$ лет) — тяжелое течение ХОБЛ (3 стадия). Обследование проводилось в стадии стабильного течения заболевания: отсутствовало повышение температуры тела, усиление кашля и одышки, увеличение количества мокроты, изменение числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, увеличение СОЭ. В качестве материала исследования использовали сыворотку крови и жидкость бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), которую

получали при бронхоскопии, центрифугировали в течение 10 мин при 800g, аликвотировали и хранили при -20°C .

Уровень цитокинов IL-8, IL-1 β , IL-1 α определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем ТОО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Уровень TGF- β определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем фирмы DRG (США). Показатели оптической плотности образцов измеряли на фотометре «ELM-3000» фирмы DRG (США) при длине волны 450 нм.

В качестве контрольных значений содержания цитокинов IL-8, IL-1 β и IL-1 α для сыворотки крови использованы данные, предоставленные производителем тест-систем, для ЖБАЛ — использованы данные литературы. Контрольными значениями содержания TGF- β в сыворотке крови и ЖБАЛ служили данные литературы. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью прикладных программ «Statistica» и «Biostatistica». Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ содержания основного хемоаттрактанта нейтрофилов IL-8 показал значительное ($p < 0,001$) увеличение уровня IL-8 у всех обследуемых пациентов как в очаге воспаления, так и на системном уровне (рис. 1). У всех больных содержание IL-8 в ЖБАЛ достоверно ($p < 0,05$) превышало его уровень в крови, что свидетельствует о непосредственном синтезе этого хемокина в очаге воспаления. Эндогенный синтез IL-8, хемоаттрактанта нейтрофилов, обуславливает их приток в патологический очаг,

тем самым усиливая и поддерживая развитие хронического воспаления в легких. Уровень IL-8 и в ЖБАЛ, и в сыворотке крови достоверно ($p < 0,05$) нарастал у пациентов с 3 стадией ХОБЛ по сравнению с пациентами 2 стадии, что указывало на усиление синтеза IL-8 по мере прогрессирования патологического процесса и подтверждало роль IL-8 в патогенезе этого заболевания.

Содержание другого провоспалительного цитокина IL-1 β в ЖБАЛ и сыворотке у всех обследованных больных также превышало уровень этого цитокина по сравнению с нормой. Уровень IL-1 β в ЖБАЛ можно рассматривать как одну из основных характеристик активности воспалительного процесса в легочной ткани. Уже у больных со среднетяжелым течением заболевания концентрация IL-1 β достигала высоких значений в очаге воспаления и достоверно не изменялась при нарастании тяжести заболевания. При этом в сыворотке крови изменение уровня IL-1 β носило другой характер: у пациентов с 3 стадией установлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение IL-1 β по сравнению с аналогичными показателями пациентов со 2 стадией ХОБЛ (рис. 2). Высокий уровень IL-1 β и IL-8 в ЖБАЛ уже на второй стадии заболевания свидетельствует о том, что высокая активность воспалительных процессов в дыхательных путях уже сформирована на 2 стадии ХОБЛ. Наличие обратной корреляции между содержанием провоспалительных цитокинов IL-8 ($r = -0,64$), IL-1 β ($r = -0,53$) в ЖБАЛ и значением ОФВ1 (рис. 3) также подтверждает роль этих медиаторов в патогенезе заболевания. Таким образом, пациенты с тяжелым течением отличались от больных среднетяжелого течения ХОБЛ достоверно ($p < 0,05$) более высоким содержанием IL-8 как в очаге воспаления, так и на периферии,

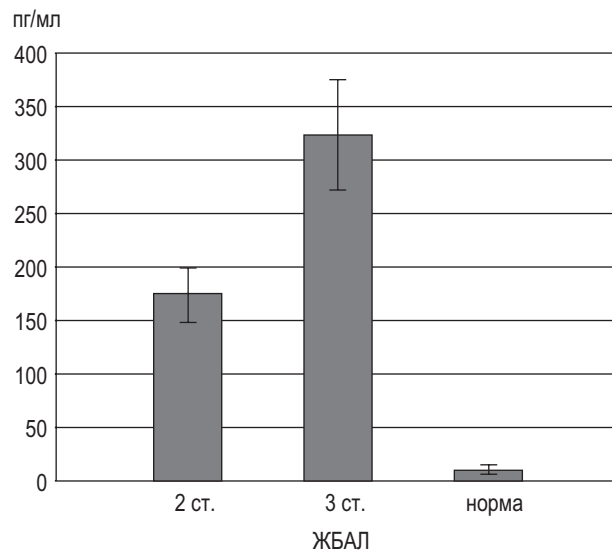
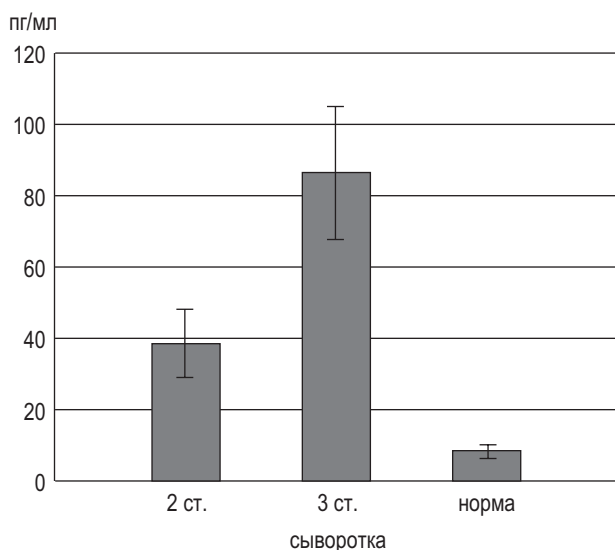


Рисунок 1. Уровень IL-8 в сыворотке и ЖБАЛ больных ХОБЛ

Примечание. * $p < 0,001$ по сравнению с нормой, ** $p < 0,05$ по сравнению с 2 стадией.

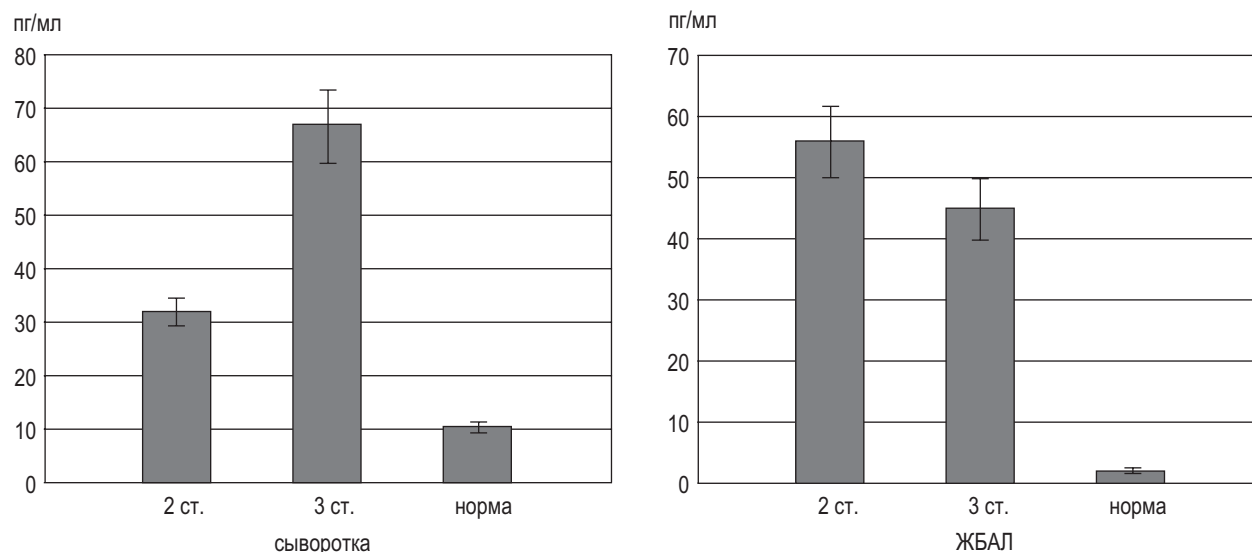


Рисунок 2. Уровень IL-1β в сыворотке и ЖБАЛ больных ХОБЛ

Примечание. * – $p < 0,001$ по сравнению с нормой, ** – $p < 0,05$ по сравнению с 2 стадией.

а также повышением уровня IL-1β в сыворотке крови ($p < 0,05$).

Увеличение концентрации этих же цитокинов в крови у пациентов со второй стадией ХОБЛ указывает на наличие системного воспаления уже при среднетяжелом течении патологического процесса. Однако развитие системного воспаления обусловлено не только нарастанием активности воспалительного процесса в легочной ткани, но и формированием вторичных повреждений, вносящих коррективы в системный характер воспаления, о чем свидетельствует отсутствие параллелизма в динамике изменений уровней провоспалительных цитокинов в ЖБАЛ и сыворотке крови.

Исследование содержания противовоспалительных цитокинов IL-1α и IL-10 у больных среднетяжелого и тяжелого течения ХОБЛ показало, что уровень IL-1α в сыворотке крови всех обследованных больных находился в пределах нормальных значений. Концентрация IL-1α в ЖБАЛ превышала таковые показатели здоровых доноров ($p < 0,01$) и уровень IL-1α в сыворотке крови этих же пациентов ($p < 0,05$), но достоверно не отличалась у больных ХОБЛ 2 и 3 стадии заболевания (табл.).

Значительное нарастание IL-1β и менее интенсивное увеличение IL-1α в очаге воспаления у обследованных нами больных приводит к на-

рушению равновесия в соотношении IL-1α/IL-1β. В сыворотке крови наблюдается другая динамика в изменении этих цитокинов: увеличение уровня IL-1β по мере нарастания тяжести заболевания и отсутствие достоверных изменений в содержании IL-1α, что также вызывает нарушение данного равновесия. Вместе с тем, именно отношение IL-1α/IL-1β оказывает влияние на формирование и течение патологических процессов при ХОБЛ и имеет большое значение в сохранении гомеостаза. Показано [15], что для инактивации биологической активности IL-1β необходимо значительное (20-100 кратное) превышение содержания IL-1α по отношению к IL-1β. Если у больных 2 стадии отношение IL-1α/IL-1β в сыворотке крови составляло 10-15, то при нарастании тяжести заболевания (3 стадия ХОБЛ) оно снижалось до 3,0-6,5 и достоверно ($p < 0,01$) отличалось от нормальных значений. В ЖБАЛ изменение молярного соотношения IL-1α/IL-1β в зависимости от тяжести заболевания носило другой характер: оно не превышало 10-22 и достоверно не отличалось у больных всех трех групп.

Отсутствие нарастания уровня противовоспалительного цитокина IL-10, антагониста ряда провоспалительных цитокинов, в том числе и TNFα, как в очаге воспаления, так и на системном уровне, у всех обследованных больных

ТАБЛИЦА. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ IL-1α и IL-10 В ЖБАЛ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ (n = 60)

Показатели	ЖБАЛ			Сыворотка		
	2 стадия	3 стадия	норма	2 стадия	3 стадия	норма
IL-10 пг/мл	4,3±0,8	3,6±0,8	3,0±0,5	5,8±1,8	7,0±2,3	6,0±1,5
IL-1α пг/мл	848±151**	662±131*	300±90	535±79	394±112	500±175

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – по сравнению с значением нормы, * – $p < 0,05$ – по сравнению с соответствующими показателями в сыворотке.

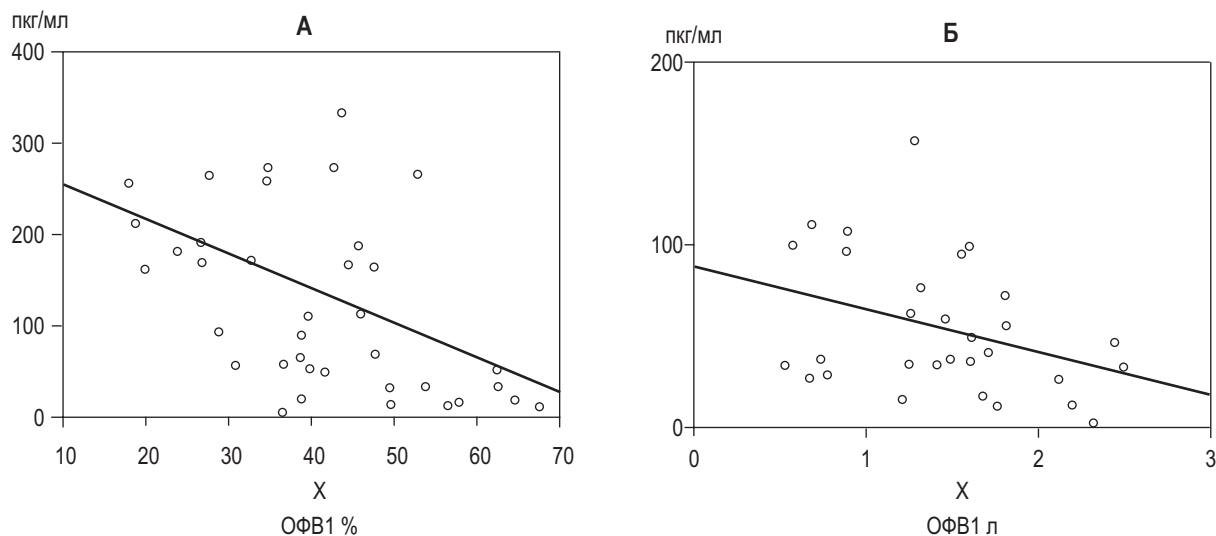


Рисунок 3. Корреляционные зависимости уровня IL-8 (А) и IL-1 β (Б) в ЖБАЛ и значения ОФВ1 больных ХОБЛ

(табл.) подтверждает гипотезу о том, что низкий уровень IL-10 в сыворотке крови и в ЖБАЛ может быть одним из патогенетических факторов персистенции хронического воспаления при ХОБЛ [13]. Низкий уровень IL-10, в отличие от высокого уровня провоспалительных цитокинов, подтверждает представление о формировании дисбаланса в соотношении противовоспалительного IL-10 и антагонистических ему провоспалительных цитокинов.

Полученные результаты свидетельствуют о нарушении равновесия в соотношении провоспалительных цитокинов и их антагонистов, что связано с увеличением содержания провоспалительных цитокинов и отсутствием компенсаторного нарастания противовоспалительных цитокинов, необходимого для сдерживания прогрессирования хронического воспалительного процесса при ХОБЛ. Эти нарушения сформированы уже на 2 стадии развития заболевания, не ограничиваются только очагом воспаления, но проявляются и на системном уровне, характеризую развитие не только локального, но и системного воспаления. Отсутствие прямых корреляций в динамике концентраций медиаторов воспаления в очаге и на системном уровне свидетельствует о независимой регуляции этих процессов.

Участие провоспалительных цитокинов в процессах репарации, активации фиброобразования, контролируемых факторами роста, подтверждает роль цитокинов в процессах ремоделирования легочной ткани больных ХОБЛ. Нарастание уровня этих медиаторов активирует не только процессы воспаления и повреждения, но и последующее ремоделирование легочной ткани. Одним из основных участников перестройки структуры легких является трансформирующий фактор роста (TGF- β), который регулирует процессы ангиогенеза и ремоделирования ткани посредством индукции фиброза в дыхательных путях.

Ранее [3] мы показали, что у всех обследованных больных наблюдается значительное увеличение уровня TGF- β в сыворотке крови ($p < 0,001$), при этом не установлено различий между содержанием TGF- β в сыворотке крови больных 2 и 3 стадией ХОБЛ, что также свидетельствует о развитии системных изменений уже на относительно ранних этапах заболевания и может, в частности, являться одной из причин формирования легочной гипертензии у этих больных [1, 16].

Содержание TGF- β в ЖБАЛ у больных ХОБЛ среднетяжелого течения было выше ($p < 0,005$) чем у здоровых доноров, а его уровень достоверно ($p < 0,05$) возрастал у пациентов с тяжелым течением заболевания, что связано, по-видимому, с увеличением его синтеза непосредственно в очаге воспаления [14]. Учитывая, что TGF- β рассматривают как один из основных факторов индукции фиброза в дыхательных путях, увеличение его уровня в легочной ткани может способствовать прогрессированию необратимой обструкции, формированию гиповентиляции легких, и как следствие, формированию гипоксии и дыхательной недостаточности при ХОБЛ. Показано, что уже при гипоксии средней степени в легких наблюдается аккумуляция макрофагов, нейтрофилов, усиление экспрессии м-РНК ряда провоспалительных медиаторов, в том числе HIF-1 α (гипоксия-индуцирующийся фактор). В свою очередь HIF-1 α играет одну из ключевых ролей в активации процессов воспаления, ангиогенеза, энергетического метаболизма, оказывая влияние на формирование не только очагового, но и системного воспаления [11].

Итак, TGF- β следует рассматривать как одно из основных звеньев формирования и прогрессирования ХОБЛ. Отсутствие корреляции между содержанием TGF- β в ЖБАЛ и в сыворотке крови у обследованных нами больных ($p = 0,84$; $r = 0,04$) свидетельствует о независимом синтезе

TGF- β в клетках периферической крови и ткани легкого, а следовательно, и отсутствии параллелизма его влияния на развитие локального и системного воспаления.

Заключение

Таким образом, одним из основных патофизиологических механизмов формирования ХОБЛ является развитие иммунного воспаления, проявляющегося нарушением равновесия в соотношении про-/противовоспалительных цитокинов, что обусловлено прежде всего относительной недостаточностью противовоспалительных цитокинов. Это нарушение происходит как в очаге воспаления, так и на системном уровне. Отсутствие параллелизма в динамике изменений концентраций про- и противовоспалительных медиаторов в бронхолегочной системе и на системном уровне свидетельствует о независимом формировании локального и системного воспаления.

Несомненно, пусковым механизмом развития ХОБЛ являются очаговые изменения, но по мере прогрессирования патологии легких формируются вторичные повреждения сердечно-сосудистой, эндокринной, ренальной, костно-мышечной и других систем и органов, что вносит коррективы в системный характер воспаления. Эти изменения четко выражены уже у больных со 2 стадией ХОБЛ. При этом активность воспалительного процесса в легких и на системном уровне различна. Дальнейшие исследования клеточных и молекулярных механизмов формирования и прогрессирования очагового и системного воспаления могут позволить выявить и обосновать патогенетическую терапию ХОБЛ.

Список литературы

1. Кузубова Н.А., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю., Суркова Е.А., Лукина Е.Ю. Влияние ингаляционной глюкокортикоидной терапии на эндотелиальную функцию и состояние легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких. // Пульмонология. — 2007. — № 5. — С. 84-87.
2. Суркова Е.А., Кузубова Н.А., Сесь Т.П., Сологуб Т.С., Резцова Ю.В., Яковлева Н.В., Егорова Н.В. Дисбаланс цитокинов IL-1 β и IL-1ra в сыворотке крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных ХОБЛ // Медицинская иммунология. — 2006. — Т. 8, № 5-6. — С. 667-672.
3. Суркова Е.А., Кузубова Н.А., Сесь Т.П., Егорова Н.В., Тотолян Арег А. Уровень (TGF- β) в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже больных при ХОБЛ хронической обструктивной болезнью легких // Медицинская иммунология. — 2008. — Т. 10, № 1. — С. 93-98.
4. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Proc Am Thorac Soc. — 2005. — Vol. 2. — P. 367-370.

5. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive lung disease proc // Americ. Thorac. Soc. — 2007. — Vol. 4. — P. 522-525.
6. Decramer M., Rennard S., Troosters T., Mapel D., Giardino N., Wouters E. COPD as a lung disease with systemic consequences — clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention // COPD. — 2008. — Vol. 5. — P. 235-256.
7. Dentener M., Creutzberg E., Schols A., Mantovani A., Veer C., Buurman W., Wouters E. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increased in soluble interleukin-1 receptor II during treatment and exacerbation // Thorax. — 2001. — Vol. 156. — P. 721-726.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnostic, Management and prevention of COPD. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National heart, Lung and Blood Institute. update. — 2008. — www.goldcopd.com.
9. Jeffery P. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 164. — P.28-38.
10. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // Clin. Chest. Med. — 2007. — Vol. 28. — P. 479-513.
11. Semenza G. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia // J Appl Physiol. — 2000. — Vol. 8. — P. 1474-1480.
12. Shapiro S., Ingenito E. The pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: advances in the past 100 years // Am.J. Resp. Cell Moll Biol. — 2005. — Vol. 32. — P. 367-372.
13. Takanashi Y., Hasegawa Y., Kanehira K., Yamamoto, K., Fujimoto, K., Satoh, K., Okamura Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers // Eur Respir J. — 1999. — Vol. 14. — P. 309-314.
14. Takizawa H., Tanaka M., Takami K., Ohtoshi T., Ito K., Saton M.. Increased expression of Transforming Growth factor β 1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Am.J.Respir Crit Care Med. — 2001. — Vol. 163. — P. 1476-1483.
15. Tsao T., Hong J., Li L., Hsieh M, Liao S., Chang K. Imbalance between tumor necrosis factor — α and its soluble forms, and interleukin-1 β and interleukin-1 β receptor antagonist in BAL fluid of cavitary pulmonary tuberculosis // Chest. — 2000. — Vol. 117. — P. 103-109.
16. Voelkin N., Tudor R. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension // Eur. Resp. J. — 1995. — Vol. 8. — P. 2129-2138.
17. Wouters E. Local and systemic inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Proc.Am. Torac Soc. — 2005. — Vol. 2. — P. 26-33.

поступила в редакцию 17.12.2009
принята к печати 30.03.2010