

Влияние ангиопротекторов на морфологические изменения в легких на модели хронической обструктивной болезни легких

И.В.Двораковская, В.П.Золотницкая, Г.М.Нутфуллина, Е.С.Лебедева, Н.А.Кузубова

ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России: 197089, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8

Резюме

Целью работы явилось выявление особенностей морфологической перестройки бронхов и легочных артерий (ЛА) в процессе формирования модели хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и под влиянием препаратов с ангиопротективными свойствами. Модель ХОБЛ воспроизводилась у крыс путем прерывистых ингаляций диоксида азота на протяжении 60 дней. Начиная с 30-го дня, применялись препараты с ангиопротективными свойствами — розувастатин (1-я группа) и сулодексид (2-я группа). Выполнено гистологическое исследование с применением морфометрических методов. В процессе формирования модели ХОБЛ увеличивалась толщина сосудистой стенки за счет площади интимы и медики без изменения просвета сосуда. Показатель интима—медиа возрастал, что характерно для атеросклеротических изменений в сосудистой стенке. После применения сулодексида и розувастатина диаметр и просвет ЛА уменьшались без изменения толщины стенки, отношение интима—медиа приближалось к нормальным величинам. Основой для прогрессирования вентиляционных нарушений при ХОБЛ является ремоделирование бронхолегочной ткани: склерозирование мышечной оболочки бронхов и панацинарная эмфизема. Эффект розувастатина состоял в улучшении легочного кровообращения, уменьшении инфильтрации стенок крупных бронхов лимфоцитами и толщины межальвеолярных перегородок. Положительный эффект сулодексида на состояние стенки ЛА можно связать с наличием в его составе высокоподвижной фракции гепарина, обуславливающей улучшение функционального состояния эндотелиоцитов. Установлено, что при использовании средств, обладающих антитромботическим и ангиопротективным действием, замедляется прогрессирование ХОБЛ и развитие тяжелых осложнений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, диоксид азота, модель, морфология, бронхи, легочные артерии, ангиопротекторы.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-157-162

Effect of angioprotectors on morphological changes in the lungs in COPD model

I.V.Dvorakovskaya, V.P.Zolotnitskaya, G.M.Nutfullina, E.S.Lebedeva, N.A.Kuzubova

State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 6 / 8, L'va Tolstogo ul., Saint-Petersburg, 197089, Russia

Summary

The aim of this study was to investigate morphological changes in the bronchi and the pulmonary arteries in the natural course of COPD and under treatment with angioprotective agents. *Methods.* COPD was modelled in rats by intermittent nitrogen dioxide inhalations for 60 days. Agents with angioprotective activity, such as rosuvastatin or sulodexide, were administered after the 30th day of the exposure. Histological examination included morphometry. *Results.* The vascular wall thickness due to the media and the intima area enlargement was seen during COPD development without change in the vessel lumen. The intima / media index also increased that is a typical sign of atherosclerotic lesion of the vascular wall. Pulmonary arteries diameter and the lumen size reduced under the treatment with sulodexide and rosuvastatin without any change in the vascular wall thickness but the intima / media index approached to the normal value. *Conclusion.* Ventilatory disorder progression in COPD is thought to be due to bronchial wall and lung remodeling such as sclerosis of the bronchial smooth muscle layer and occurrence of panacinar emphysema. Rosuvastatin improved pulmonary circulation and reduced lymphocytic infiltration of the large bronchi wall and the interalveolar septae. Positive effect of sulodexide on the pulmonary artery wall could be related to the presence of highly active heparin fraction in the drug structure that can improve the endothelial cell function. Agents with antithrombotic and angioprotective activity could slow COPD progression and of severe complication development.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, nitrogen dioxide, model, morphology, bronchi, pulmonary arteries, angioprotectors.

Хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) страдают 4–6 % мужчин и 1–3 % женщин старше 40 лет [1, 2]. В основе формирования ХОБЛ лежит патологический воспалительный ответ легких на действие вдыхаемых агрессивных газов и частиц, в частности табачного дыма и антропогенных оксидантных поллютантов [1, 2]. Патологический процесс захватывает не только бронхиальную и респираторную зоны легких, но и сосудистую систему

малого круга кровообращения. Перерастяжение легких ведет к компрессии легочных сосудов, происходит ремоделирование сосудистого русла (пролиферация гладкомышечных клеток, фиброэластоз интимы, гипертрофия медики) [3–6]. При формировании эмфиземы возникает деструкция паренхимы легких, сокращается площадь капиллярного русла, развивается артериальная гипоксемия, что приводит к развитию легочного сердца, декомпенсация

которого является одной из причин инвалидизации и смерти больных [6–8]. Одним из перспективных направлений терапии ХОБЛ может быть воздействие на изменения сосудов, играющее важную роль в патогенезе этого заболевания. Изучается возможность применения фармакологических средств, обладающих антитромботическим и ангиопротективным действием, а также препаратов, влияющих на морфологическое и функциональное состояние сосудистой стенки [9–11].

Целью работы явилось выявление особенностей морфологической перестройки легочных структур, происходящей в процессе формирования модели ХОБЛ и под влиянием ангиопротективных препаратов.

Материалы и методы

Объектом исследования служили самцы крыс линии Вистар массой 150–180 г. Исследование проводилось в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России от 23.08.10 № 708н "Правила лабораторной практики". Картина формирования ХОБЛ (от острой реакции на повреждение до хронического процесса) воспроизводилась с помощью ингаляционного воздействия диоксида азота (NO_2 , 30–40 мг / м³) [12]. Ингаляции проводились в прерывистом режиме (3 экспозиции в день по 30 мин с 30-минутным интервалом между ними) на протяжении 60 дней. После 30 дней воздействия NO_2 животные ($n = 30$) были разделены случайным образом на 3 группы по 10 особей в каждой. Ежедневно в течение последующих 30 дней (до проведения ингаляционных затравок NO_2) животные 1-й группы получали препарат розувастатин (крестор, "АстраЗенека", Великобритания) в виде взвеси через пищеводный зонд; 2-й – внутримышечные инъекции сулодексида (*Alfa Wassermann*, Италия). Дозы препаратов рассчитывались из суточной дозы для человека с учетом межвидового пересчета. Крысы 3-й группы (контроль) лечения не получали. Интактную группу составили 7 крыс. Эвтаназию осуществляли методом ингаляции диоксида углерода.

Легкие расправлялись введением через трахею 10% раствора нейтрального формалина. После стандартной обработки образцы заливались в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивались гематоксилином / эозином и по Ван-Гизону. Препараты оценивались по стандартным гистологическим критериям с подробным описанием стенки бронхов, альвеол и сосудов. Затем гистологические срезы фотографировались с помощью компьютерного микроскопа *Nikon eclipse 50i* и цифровой фотокамеры *ProgRes CF (jenoptik)*.

Морфометрический анализ осуществлялся с помощью аппаратно-программного комплекса ВидеоТест-Морфология 5.2. Для анализа с каждого препарата, окрашенного гематоксилином / эозином, путем последовательного сканирования фотографировались сосуды средних и мелких ветвей легочной артерии (ЛА) при 1200-кратном увеличении (объектив 40, увеличение микроскопа и камеры). На поперечных срезах сосудов с помощью метода ручных измерений измерялись наружный и внутренний диаметры, толщина стенки, интимы и меди ЛА (мкм). В каждом препарате оценивались ≥ 5 сосудов (по 10 измерений исследуемых показателей). В *Microsoft Excel* формировались электронные таблицы данных по каждому препарату и каждому сосуду. Рассчитывались площади просвета сосуда, интимы и меди артерий, их доли в общей площади сосуда, а также индекс интима–медиа, который считается ключевым показателем развития атеросклеротического процесса и ремоделирования сосудов.

Статистическая обработка выполнялась в программе *SPSS 15.0 for Windows*. Сравнение результатов исследуемых групп проводилось методом Краскела–Уоллиса, а сравнение 2 зависимых групп – с помощью непараметрического критерия Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

Бронхи интактных животных были выстланы многорядным цилиндрическим эпителием, мышечная оболочка прослеживалась во всех бронхах крупного и среднего калибра. Средняя толщина мышечного

Таблица
Результаты морфометрического исследования мелких ЛА крыс по группам
Table
Results of morphometric measurement of small pulmonary arteries in different groups of the rats

Показатель ЛА	Интактные животные	ХОБЛ	ХОБЛ + сулодексид	ХОБЛ + розувастатин (крестор)
Диаметр сосуда, мкм	53,9 ± 1,8	66,8 ± 1,7*	32,9 ± 2,7*, **	38,8 ± 2,3*, **
Диаметр просвета сосуда, мкм	40,7 ± 2,1	39,0 ± 3,4	22,3 ± 3,1*, **	25,4 ± 2,7*, **
Толщина стенки, мкм	6,4 ± 1,4**	13,7 ± 1,3*	6,8 ± 1,1**	5,8 ± 1,5**
Площадь меди, мкм ²	1469,1 ± 24,4**	2193,8 ± 58,1*	1322,4 ± 53,5**	1558,8 ± 49,8**
Площадь интимы, мкм ²	339,3 ± 9,5**	487,1 ± 23,6*	256,8 ± 26,6**	285,8 ± 17,3**
Площадь стенки, мкм ²	2108,1 ± 36,4**	2803,9 ± 34,4*	2128,8 ± 29,7**	2259,0 ± 32,9**
Интима–медиа	0,24 ± 0,07**	0,38 ± 0,06*	0,29 ± 0,04**	0,26 ± 0,06**
Доля просвета	0,76 ± 0,03**	0,57 ± 0,03*	0,67 ± 0,04**	0,66 ± 0,03**
Доля интимы	0,16 ± 0,04**	0,22 ± 0,05*	0,19 ± 0,03*	0,18 ± 0,03**
Доля меди	0,69 ± 0,03	0,78 ± 0,05*	0,62 ± 0,07**	0,69 ± 0,04**

Примечание: * – различие с группой интактных животных достоверно, $p < 0,05$; ** – различие с группой ХОБЛ достоверно, $p < 0,05$.

Notes: * – $p < 0.05$ for comparison with intact animals group; ** – $p < 0.05$ for comparison with COPD group.

слоя — $12,7 \pm 0,7$ мкм. В стенке бронхов среднего и мелкого калибра прослеживалось четкое строение всех слоев, бронхи выстланы однослойным цилиндрическим эпителием без признаков повреждения. Процент площади клеточного инфильтрата составлял $12,83 \pm 0,15$ %. Альвеолы были приблизительно одинакового размера, с тонкими стенками, четким рисунком сосудистого русла и альвеолоцитами. Межальвеолярные перегородки тонкие, средняя толщина — $4,98 \pm 0,18$ мкм. Средняя площадь просвета альвеол — $416,2 \pm 47,0$ мкм². Рядом с крупными бронхами располагались артерии с расширенным просветом, утолщенной стенкой ($16,0 \pm 0,9$ мкм) и большим количеством эластических элементов в составе всех оболочек. Артерии среднего и мелкого калибра располагались свободно в ткани легкого, в сосудистой стенке определялись все слои. Морфометрические параметры ЛА представлены в таблице.

Легкие крыс контрольной группы (модель ХОБЛ) отличались выраженными изменениями стенки бронха. При морфологическом анализе отмечались проявления хронического воспаления. Встречались участки сочетания атрофии и плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия (рис. 1), бронхиальные железы с дистрофическими и атрофическими изменениями эпителия. Строма слизистой оболочки бронха — с неравномерным склерозом, в отдельных случаях — с диффузной (различной степени выраженности) инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами, гиперплазией лимфоидных образований. Средний процент клеточной инфильтрации вокруг крупных бронхов составил $33,16 \pm 0,78$ %, что в 2,6 раза больше, чем у интактных животных ($p < 0,0001$). Мышечная оболочка прослеживалась не на всем протяжении стенки бронхов, была различной толщины, местами с выраженным склерозом. Мышечные элементы были разобщены рыхлой соединительной тканью, богатой капиллярами и клеточным инфильтратом, состоящим из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Толщина мышечной оболочки в среднем равнялась $14,0 \pm 0,4$ мкм, т. е. несколько больше, чем у интактных животных.

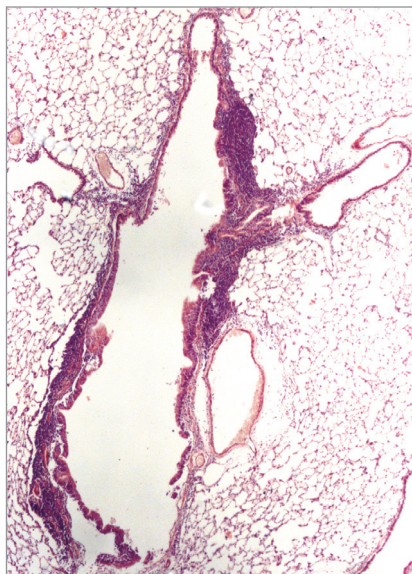


Рис. 1. Хронический бронхит: лимфоцитарная инфильтрация стенки; $\times 110$
Figure 1. Chronic bronchitis: lymphocytic infiltration of bronchial wall; $\times 110$

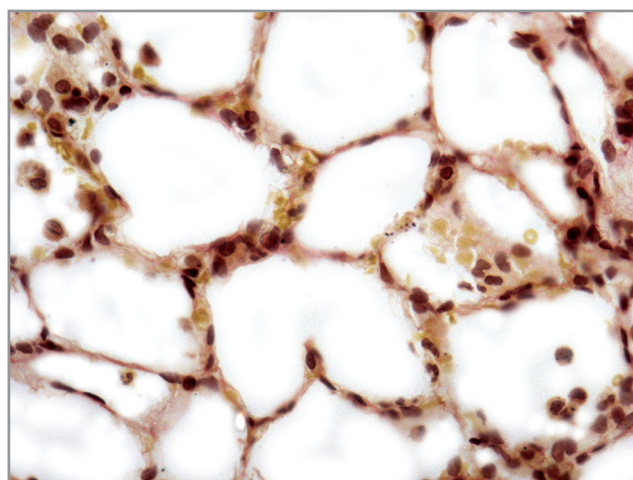


Рис. 2. Очаговое утолщение межальвеолярных перегородок за счет инфильтрации лимфоцитами; $\times 110$
Figure 2. Local thickness of interalveolar septae due to lymphocytic infiltration; $\times 110$

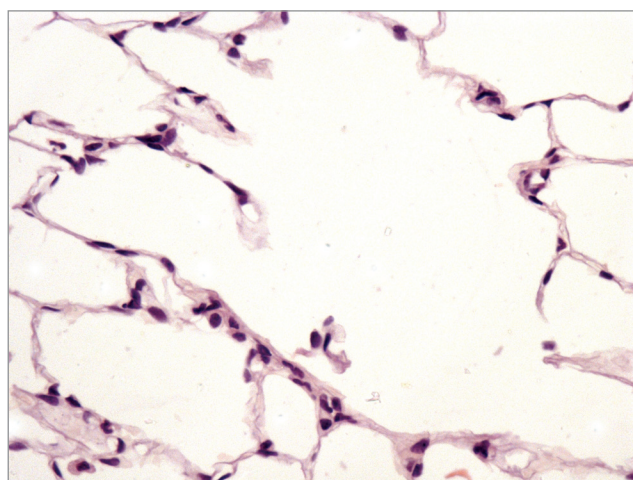


Рис. 3. Расширение альвеолярного хода и "обмеление" альвеол как признаки эмфиземы легких; $\times 110$
Figure 3. Dilated alveolar ductus and alveoli as emphysema signs; $\times 110$

Следовательно, в результате длительного воздействия пневмотоксиканта диоксида азота в мышечной оболочке бронхов последовательно возникали инфильтрация лимфоцитами и гипертрофия, а в дальнейшем — склероз и атрофия мышц. В мелких бронхах наблюдались умеренный склероз стенки и тенденция к атрофии мышечной пластинки, местами с инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами; мелкие бронхи — с дилатацией и / или сужением просвета, атрофией эпителия; респираторные бронхиолы и альвеолярные ходы — с очагами расширения.

Межальвеолярные перегородки перибронхиальных и прикорневых зон легочной паренхимы были неравномерно утолщены, с клеточной инфильтрацией (преимущественно лимфоцитами и макрофагами) и склерозом (рис. 2). В субплевральных отделах отмечались участки панацинарной и иррегулярной эмфиземы, истончение межальвеолярных перегородок, уменьшение числа функционирующих капилляров, в просвете некоторых альвеол единичные макрофаги (рис. 3). Межальвеолярные перегородки были тоньше ($4,53 \pm 0,08$ мкм), чем у интактных животных ($p = 0,01$).

Просветы крупных и мелких ЛА были расширены, с неравномерным кровенаполнением, в стенке мелких сосудов и периваскулярно смешанная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами с небольшим числом нейтрофилов. Толщина стенок крупных артерий была меньше, чем в интактной группе ($10,8 \pm 0,5$ мкм; $p < 0,0001$). В мелких и крупных сосудах отмечались умеренно выраженные дисциркуляторные нарушения кровообращения, перикалибровка сосудов, в отдельных участках — редукция капиллярного русла в межальвеолярных перегородках (рис. 4). Все морфометрические показатели мелких ЛА были достоверно больше, чем у интактных животных (см. таблицу).

В группе животных, получавших крестор, крупные бронхи были расширены, складчатость местами сглажена. Эпителий бронхов — цилиндрический, местами уплощенный, имелись участки интраэпителиальной неоплазии низкой степени. В строме слизистой оболочки определялась выраженная диффузная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами, гиперплазия лимфоидных фолликулов. Выявлялось минимальное число бронхиальных желез с дистрофическими изменениями эпителия. Площадь инфильтрации составила 20 %, что меньше, чем в контроле, но больше, чем в интактной группе. Мышечная оболочка стенки бронхов утолщена, с участками межмышечного склероза и умеренно выраженной инфильтрацией лимфоцитами (рис. 5). Толщина мышечной оболочки не отличалась от таковой в интактной группе ($11,2 \pm 0,3$ мкм), но была меньше, чем в контроле ($p < 0,05$). Бронхи среднего калибра — с умеренно выраженной складчатостью, выстланы высоким цилиндрическим эпителием. Определялись участки уплощения эпителия, с дистрофическими изменениями и интраэпителиальной неоплазией низкой степени. В мышечной пластинке нормальной толщины выявлялись межмышечный склероз и диффузная инфильтрация лимфоцитами. Стенки мелких бронхов — нормального строения, без признаков воспаления. Альвеолы — с расширенным просветом,

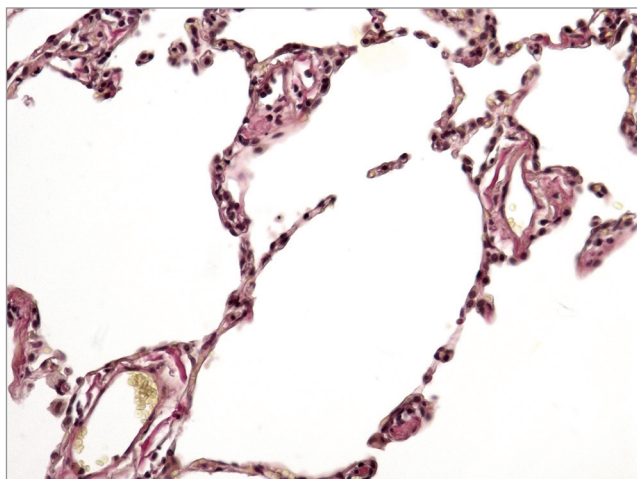


Рис. 4. Расширение мелких ветвей ЛА, небольшая перикапиллярная лимфоцитарная инфильтрация; $\times 110$
Figure 4. Small pulmonary arteries dilation and mild precapillary lymphocytic infiltration; $\times 110$

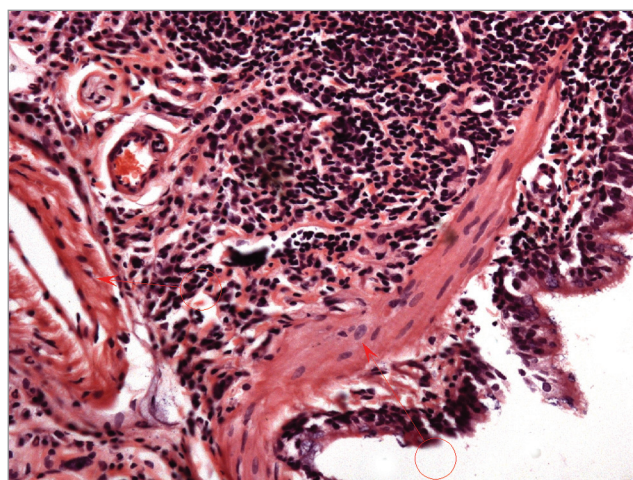


Рис. 5. Утолщение мышечной оболочки стенки бронха, гипертрофия миоцитов (стрелка), лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки и слизистой оболочки; $\times 110$
Figure 5. Muscle layer thickness of the bronchial wall, myocyte hypertrophy (arrow), lymphocytic infiltration of the lamina propria of the mucous membrane; $\times 110$.

имелись участки панацинарной эмфиземы, истончение межальвеолярных перегородок, уменьшенное число функционирующих капилляров, в просвете некоторых альвеол мелкие скопления макрофагов. В отдельных зонах легких определялись утолщение и полнокровие межальвеолярных перегородок. Средняя толщина межальвеолярных перегородок — $4,39 \pm 0,78$ мкм.

Крупные ЛА были расширены и частично заполнены кровью. Стенка этих сосудов была тоньше, чем у контрольных и интактных крыс ($9,14 \pm 0,19$ мкм; $p < 0,001$). Возможно, уменьшение толщины стенки крупных ЛА обусловлено паретическим их расширением под воздействием препарата крестор. Артерии среднего и мелкого калибра — без видимых изменений, признаков воспаления в стенке и окружающих тканях, просвет преимущественно свободный. Все морфометрические показатели мелких ЛА крыс, получавших препарат крестор, были меньше соответствующих показателей в группе нелеченных крыс, и большинство практически не отличалось от интактной группы (см. таблицу).

В группе животных, получавших сулодексид, складчатость слизистой оболочки стенки бронхов частично сохранялась, определялись участки уплощения эпителия. Вокруг крупных бронхов выявлялась диффузная и очаговая инфильтрация (преимущественно лимфоцитами). Процент площади инфильтрации вокруг бронхов составил $28,9 \pm 0,3$ % (больше, чем у интактных и получавших крестор крыс, но несколько меньше, чем в контрольной группе). Однако факт выраженной перибронхиальной инфильтрации однозначно нельзя расценивать как реакцию на повреждение. В сочетании с рядом других изменений в легких это можно связать с положительной реакцией иммунной системы на лечение животных сулодексидом.

Толщина мышечной оболочки стенки бронхов, где отсутствовала инфильтрация лимфоцитами, равнялась $13,4 \pm 0,9$ мкм и не отличалась от показателей

интактной и контрольной групп. Минимальные склеротические изменения мышечной оболочки и слабая инфильтрация лимфоцитами в сочетании с гипертрофией мышц может свидетельствовать о выраженных компенсаторных процессах, развивающихся на фоне применения сулодексида. Средние и мелкие бронхи имели нормальное строение и были выстланы высоким цилиндрическим эпителием. Выявлялись участки панацинарной эмфиземы, межальвеолярные перегородки были несколько истончены: средняя толщина — $3,39 \pm 0,14$ мкм.

Крупные ЛА были расширены и частично заполнены кровью, толщина стенки этих сосудов в среднем — $7,89 \pm 0,26$ мкм, что значительно меньше, чем в контроле ($p < 0,0001$), в интактной группе ($p < 0,0001$) и у крыс, получавших розувастатин ($p < 0,001$). Просвет средних и мелких артерий преимущественно свободный, признаков воспаления в сосудистой стенке и окружающих тканях не определялось. Морфометрические показатели мелких ЛА крыс, получавших сулодексид, были меньше таковых в группе контрольных животных, и большая часть практически не отличалась от интактной группы (см. таблицу).

Таким образом, по результатам морфометрического исследования мелких ЛА показано, что в процессе формирования под воздействием пневмотоксиканта диоксида азота модели ХОБЛ существенно увеличивалась толщина сосудистой стенки за счет увеличения площади интимы и меди, при этом диаметр просвета сосуда не изменялся. Показатель интима—медиа возрастал, что характерно для атеросклеротических изменений в сосудистой стенке. Терапевтическое воздействие в виде применения сулодексида и розувастатина (крестор) сопровождалось уменьшением диаметра и просвета сосуда без изменения толщины сосудистой стенки, значения площади интимы и меди лишь незначительно отличались от интактной группы, отношение интима—медиа приближалось к нормальным величинам. Можно предположить, что в процессе формирования ХОБЛ при недостатке выработки эндотелием релаксирующих факторов основными стимулами, ответственными за возникающие морфологические перестройки легочных структур, являются альвеолярная гипоксия, хроническое воспаление и объемная перегрузка сосудистого русла легких — факторы, повреждающие сосудистый эндотелий, что, в свою очередь, стимулирует гипертрофию мышечной оболочки ЛА.

Заключение

При оценке морфологических изменений, происходящих в легочной ткани в процессе формирования модели ХОБЛ под влиянием длительного воздействия диоксида азота, сделаны следующие выводы:

- Патологический процесс возникает одновременно и развивается параллельно во всех легочных структурах;
- При развитии хронического воспалительного процесса основу для прогрессирования вентиля-

ционных нарушений составляют перибронхиальная инфильтрация и склероз, склерозирование мышечной оболочки стенок бронхов, панацинарная эмфизема, что может быть расценено как ремоделирование бронхолегочной ткани;

- Применение розувастатина (крестор) способствует улучшению кровообращения в крупных сосудах легких, снижению степени инфильтрации стенок крупных бронхов лимфоцитами и уменьшению толщины межальвеолярных перегородок;
- Использование сулодексида сопровождается выраженной иммунной реакцией и гипертрофией мышечной оболочки стенки бронхов, что способствует улучшению вентиляционной функции легких. Положительный эффект сулодексида на состояние стенки ЛА может быть связан с наличием в его составе высокоподвижной фракции гепарина, обуславливающей улучшение функционального состояния эндотелиоцитов. Можно полагать, что при использовании медикаментозных средств, обладающих антитромботическим и ангиопротективным действием, замедляется прогрессирование ХОБЛ и развитие тяжелых осложнений.

Литература

1. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: *Атмосфера*; 2011.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (update 2014). www.goldcopd.com
3. Быканова А.В. Морфофункциональная характеристика легочных и бронхиальных артерий при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, идиопатическом фиброзирующем альвеолите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
4. Неклюдова Г.В., Черняев А.Л., Черняк А.В. и др. Морфофункциональные изменения сосудов системы легочной артерии при вторичной легочной гипертензии, обусловленной хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2006; 4: 21–25.
5. Anderson C.K., Mori M., Bjermer L. et al. Alterations in lung cell populations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (3): 206–217.
6. Orr R., Smith L.J., Cuttica M.J. Pulmonary hypertension in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012; 18 (2): 138–143.
7. Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К., Черняев А.Л. и др. Легочная гипертензия при ХОБЛ: состояние сосудов системы легочной артерии. *Респираторная медицина*. 2007; 1: 37–40.
8. Stone A.C., Machan J.T., Mazer J. et al. Echocardiographic evidence of pulmonary hypertension is associated with increased 1-year mortality in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2011; 189 (3): 207–212.
9. Задонченко В.С., Шахрай Н.Б., Шехян Г.Г. и др. Особенности фармакологических и клинических свойств розувастатина. *Русский медицинский журнал*. 2011; 19 (12): 772–778.
10. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L., Meuwese M.C. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular

- permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010; 53 (12): 2646–2655.
11. Janda S., Park K., Fitz G.J.M. Statins in COPD. *Chest*. 2009; 136 (3): 734–743.
 12. Лебедева Е.С., Кузубова Н.А., Данилов Л.Н. и др. Воспроизведение в эксперименте хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 152 (11): 596–600.
- Поступила 27.02.15**
УДК 616.24-036.12-085.22-07:616.24-091

References

1. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease. Moscow: *Atmosfera*; 2011 (in Russian).
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (update 2014). www.goldcopd.com
3. Bykanova A.V. Morphological and functional characteristics of pulmonary arteries and bronchial arteries in bronchial asthma: Diss. Moscow; 2007 (in Russian).
4. Neklyudova G.V., Chernyaev A.L., Chernyak A.B. et al. Morphological and functional changes in pulmonary arteries in patients with chronic obstructive pulmonary diseases and pulmonary hypertension. *Pul'monologiya*. 2006; 4: 21–25 (in Russian).
5. Anderson C.K., Mori M., Bjermer L. et al. Alterations in lung cell populations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 181 (3): 206–217.
6. Orr R., Smith L.J., Cuttica M.J. Pulmonary hypertension in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2012; 18 (2): 138–143.
7. Neklyudova G.V., Naumenko Zh.K., Chernyaev A.L. et al. Pulmonary hypertension in COPD: changes in pulmonary arteries. *Respiratornaya meditsina*. 2007; 1: 37–40 (in Russian).
8. Stone A.C., Machan J.T., Mazer J. et al. Echocardiographic evidence of pulmonary hypertension is associated with increased 1-year mortality in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2011; 189 (3): 207–212.
9. Zadionchenko V.S., Shakhrya N.B., Shekhyan G.G. et al. Pharmacological and clinical properties of rosuvastatin. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 19 (12): 772–778 (in Russian).

10. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L., Meuwese M.C. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010; 53 (12): 2646–2655.
11. Janda S., Park K., Fitz G.J.M. Statins in COPD. *Chest*. 2009; 136 (3): 734–743.
12. Lebedeva E.S., Kuzubova N.A., Danilov L.N. et al. Experimental model of chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2011; 152 (11): 596–600 (in Russian).

Received, February 27, 2015

UDC 616.24-036.12-085.22-07:616.24-091

Информация об авторах

Двораковская Иветта Владиславовна – д. м. н., ведущий научный сотрудник НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (921) 791-99-78; e-mail: i_dvorakovskaya@mail.ru

Золотницкая Валентина Петровна – к. б. н., старший научный сотрудник НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (812) 346-25-54; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Нутфуллина Гельфия Махмутовна – к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (812) 499-70-43; e-mail: nutfullina54@mail.ru

Лебедева Елена Сергеевна – к. б. н., зав. лабораторией НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (812) 499-68-20; e-mail: osmelena@mail.ru

Кузубова Наталья Анатольевна – д. м. н., зам. директора НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (812) 234-17-69; e-mail: kuzubova@mail.ru

Author information

Dvorakovskaya Ivetta Vladislavovna, MD, Chief Scientist, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 791-99-78; e-mail: i_dvorakovskaya@mail.ru

Zolotnitskaya Valentina Petrovna, PhD in Biology, Senior Researcher, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 346-25-54; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Nutfullina Gel'fiya Makhmutovna, PhD, Associate Professor at the Department of Pathology, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 499-70-43; e-mail: nutfullina54@mail.ru

Lebedeva Elena Sergeevna, PhD in Biology, Head of Laboratory, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 499-68-20; e-mail: osmelena@mail.ru

Kuzubova Natal'ya Anatol'evna, MD, Professor, Deputy Director, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 234-17-69; e-mail: kuzubova@mail.ru