

А.В.Аверьянов¹, М.В.Самсонова¹, А.Л.Черняев¹, А.Г.Чучалин¹, А.Э.Поливанова¹, Г.В.Николаев²,
В.И.Перепечин³, Г.Э.Поливанов¹, И.В.Двораковская⁴

Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ

1 – ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва;

2 – Институт высоких медицинских технологий СПбГУ, Санкт-Петербург;

3 – ФГУ НИИ хирургии им. А.В.Вишневого Росмедтехнологий, Москва;

4 – НИИ пульмонологии СПбМУ им. И.П.Павлова Росздрава, Санкт-Петербург

*A.V.Averyanov, M.V.Samsonova, A.L.Chernyaev, A.G.Chuchalin, A.E.Polivanova, G.V.Nikolaev, V.I.Perepechin,
G.E.Polivanov, I.V.Dvorakovskaya*

Some pathogenic aspects of pulmonary emphysema in COPD patients

Summary

Histological and immunohistochemical investigations of lung tissue specimens were performed in 9 patients with COPD underwent lung volume reduction surgery. Lung tissue specimens of died persons without lung and heart pathology were as controls. Tissue expressions of endothelial growth factor (EGF), type 9 matrix metalloproteinase, type 1 matrix metalloproteinase (TIMP-1) tissue inhibitor, and transforming growth factor β 1 (TGF β -1) have been studied. Patients with severe emphysema typically had focal interstitial fibrosis, interalveolar septa infiltrated with interstitial macrophages and lymphocytes, hypertrophy of media and proliferation of intima in the vascular wall, and arteriolar muscularization. There was significantly higher expression of EGF and TIMP-1 in the lung tissue of these patients compared with controls; this could confirm the presence of compensatory mechanisms of lung parenchyma destruction. Strong correlations were found between expression of EGF and TGF β -1, EGF and TIMP-1 which demonstrated a relationship between angiogenesis, proteolysis and fibrogenesis in development of emphysema.

Резюме

Проведено патогистологическое и иммуногистохимическое исследование ткани легких 9 больных ХОБЛ, подвергшихся хирургической редукации объема легких. В качестве сравнения использовались кусочки легких умерших насильственной смертью без патологии легких и сердца. Изучалась тканевая экспрессия фактора роста эндотелия (ЭФР), матриксной металлопротеиназы 9-го типа, тканевого ингибитора металлопротеиназы 1-го типа (ТИМП-1), трансформирующего фактора роста β -1 (ТФР β -1). Установлено, что для больных тяжелой эмфиземой легких характерны очаговый интерстициальный фиброз, инфильтрация межальвеолярных перегородок альвеолярными макрофагами и лимфоцитами, изменения сосудов с гипертрофией меди, пролиферацией интимы, мускуляризацией артериол. В ткани легких больных тяжелой эмфиземой наблюдалась достоверно более высокая экспрессия ЭФР и ТИМП-1, чем в группе контроля, что подтверждает существование механизмов компенсации деструктивных процессов паренхимы легких. Обнаружены сильные прямые корреляционные связи между экспрессией ЭФР с ТФР β -1 и ЭФР с ТИМП-1, свидетельствующие о зависимости процессов ангиогенеза, протеолиза и фиброгенеза в патогенезе эмфиземы.

Эмфизема легких (ЭЛ) – необратимое увеличение воздушного пространства дистальнее терминальных бронхиол, сопровождающееся деструкцией стенок ацинуса, без сопутствующего их фиброза [1]. Современная концепция хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) рассматривает ЭЛ как неотъемлемую часть структурных изменений при данном заболевании, при этом нозологическая самостоятельность ЭЛ подвергается сомнению [2].

Несмотря на почти 200-летнюю историю изучения ЭЛ, до настоящего времени не сформировался единый взгляд на механизмы развития данного патологического состояния. Существует как минимум 5 гипотез происхождения эмфиземы: обструктивная [3], сосудистая [4], протеазно-антипротеазного дисбаланса [5], аутоиммунная [6], повреждения–регенерации [7], каждая из которых имеет экспериментальные доказательства, но не объясняет многообразие происходящих у таких больных биохимических, иммунологических, патоморфологических процессов.

В последние годы с открытием новых биомаркеров ХОБЛ, таких как фактор роста эндотелия, мат-

риксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы, трансформирующие факторы роста, появились данные об их возможном участии в патогенезе эмфиземы.

Цель настоящего исследования – изучить патогистологические изменения легких и тканевую экспрессию перечисленных выше биомаркеров ХОБЛ у больных, перенесших хирургическую редукацию объема легких (ХРОЛ) по поводу выраженной эмфиземы.

Материалы и методы

Пациенты

Исследованию подвергались разные участки ткани легких (не менее 3) 9 пациентов, оперированных в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга, мужчин, не курящих на момент оперативного вмешательства; средний возраст – $55,8 \pm 8,9$ года; стаж курения – $37,4 \pm 8,2$ пачки / лет; ОФВ₁ – $30,7 \pm 7,3$ %, ОФВ₁ / ФЖЕЛ – $41,2 \pm 6,5$ %. В качестве группы сравнения использовали кусочки ткани легких 5 умерших

насильственной смертью без патологии легких и сердца со сходными поло-возрастными характеристиками.

Гистологическое исследование

Кусочки ткани легких фиксировали в 4%-ном нейтральном формалине, после обезвоживания в спиртах восходящей крепости заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином и фукселином.

Для полуколичественной оценки выявленных гистологических изменений (очаговый фиброз, лимфоидная инфильтрация, макрофагальная инфильтрация) использовали балльную шкалу оценки от 0 (отсутствие изменений) до 6 (выраженные изменения). Инфильтрацию межальвеолярных перегородок макрофагами оценивали при иммуногистохимической реакции на срезах. Для выраженности изменений сосудов также применяли балльную оценку, однако анализ проводили с учетом выраженности изменений (от 0 до 3 баллов) и доли измененных сосудов (от 0 до 3 баллов), при этом полученные баллы суммировали.

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическую реакцию проводили по общепринятой методике [8] на депарафинированных срезах толщиной 5 мкм, расположенных на стеклах, покрытых адгезивом (APES), с предварительной демаскировкой антигена с применением микроволновой печи при мощности 600 Вт в растворе цитратного буфера с рН 6,0. Блокирование эндогенной пероксидазы выполняли путем обработки срезов в течение 20 минут в 0,03%-ном растворе перекиси водорода на метаноле. Использовали моноклональные антитела к фактору роста эндотелия (ЭФР), матриксной металлопротеиназы 9-го типа (ММП-9), тканевому ингибитору металлопротеиназ 1-го типа (ТИМП-1), трансформирующему фактору роста β -1 (ТФР β -1) (*Novocastra*, Великобритания), SMA (*Scytek*, США). В качестве фонового красителя применяли гематоксилин.

Результаты иммуногистохимических реакций оценивали полуколичественно в баллах от 0 (отсутствие экспрессии маркера) до 6 (максимальная экспрессия) с учетом числа окрашенных клеток (макрофагов, эпителиальных клеток), а также интенсивности окрашивания (эндотелий).

Статистическая обработка результатов

Данные описательной статистики представлены как выборочное среднее \pm стандартное отклонение. Достоверность различий между исследуемыми группами определяли с помощью метода Манна–Уитни. Корреляционные связи между биомаркерами выявляли методом ранговой корреляции Спирмена. Статистическая достоверность устанавливалась при $p < 0,05$. Результаты обрабатывали при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows 6.0*, *StatSoft Inc*.

Таблица 1
Полуколичественная оценка гистологических изменений ткани легких у больных тяжелой эмфиземой (в баллах)

	Эмфизема (n = 9)	Контроль (n = 5)	p
Очаговый фиброз	2,0 \pm 1,8	0	0,026
Лимфоцитарная инфильтрация	1,2 \pm 1,1	0	0,026
Макрофаги	3,0 \pm 1,6	0	0,004
Изменения сосудов	4,1 \pm 0,8	0	0,002
Гипертрофия меди	3,9 \pm 1,7	0	0,002
Мускуляризация артериол	2,6 \pm 1,2	0	0,010
Пролиферация интимы	3,3 \pm 1,7	0	0,025

Результаты

У всех больных в ткани легких обнаружена ЭЛ, которая чаще была центриацинарной (72 % случаев) или панацинарной (28 %). У большинства пациентов (89 %) имели место буллы. Стенки булл состояли из соединительной ткани. В части наблюдений наряду с буллами имели место блебы (воспалительные пузырьки) в плевре, стенки которых были инфильтрованы лимфоцитами. У больных с эмфиземой, помимо расширения альвеолярных ходов, мешочков и альвеол были обнаружены очаговый фиброз, чаще периваскулярный и / или перибронхиолярный, лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация части межальвеолярных перегородок, изменения ветвей легочной артерии по типу замыкающих за счет гипертрофии меди и пролиферации интимы в сочетании с мускуляризацией артериол. Гистологические изменения в ткани легких у больных ХОБЛ представлены в табл. 1.

У 66 % больных была обнаружена лимфоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани (рис. 1). Кроме того, в большинстве образцов зоны ЭЛ сочетались с участками очагового интерстициального фиброза. Характерными для пациентов с ЭЛ были изменения сосудов малого круга кровообращения, которые были выявлены во всех случаях. В 60 % случаев имела место мускуляризация артериол (появление

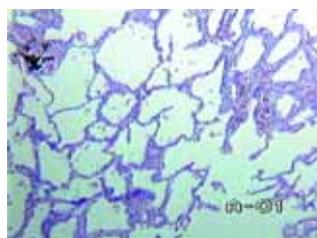


Рис. 1. Операционный материал. Эмфизема легких. Лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок по периферии эмфизематозных изменений. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$



Рис. 2. Операционный материал. Эмфизема легких. Перестройка сосудов малого круга кровообращения: гипертрофия мышечного слоя и неравномерное утолщение меди в сочетании с пролиферацией интимы. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

Таблица 2
Иммуногистохимические маркеры в легких больных с эмфиземой (в баллах)

	Эмфизема (n = 9)	Контроль (n = 5)	p
ЭФР _{эпителий}	2,67 ± 1,73	1,00 ± 0,71	0,03
ЭФР _{эндотелий}	1,89 ± 1,05	0,60 ± 0,89	0,04
ЭФР _{макрофаги}	0,89 ± 1,76	0,20 ± 0,45	0,78
ТФР β-1 _{эпителий}	3,56 ± 2,19	1,60 ± 0,55	0,07
ТФР β-1 _{макрофаги}	2,00 ± 1,41	1,0	0,08
ММП-9	0,55 ± 1,13	0,34 ± 0,29	0,27
ТИМП-1 _{эпителий}	2,56 ± 2,51	1,80 ± 1,30	0,83
ТИМП-1 _{эндотелий}	0,78 ± 1,56	1,00 ± 0,71	0,18
ТИМП-1 _{макрофаги}	2,78 ± 1,2	0,40 ± 0,55	0,003
ТИМП-1 _{альвеолоциты I}	0,11 ± 0,33	0,40 ± 0,55	0,22
ТИМП-1 _{альвеолоциты II}	1,67 ± 1,12	0	0,01

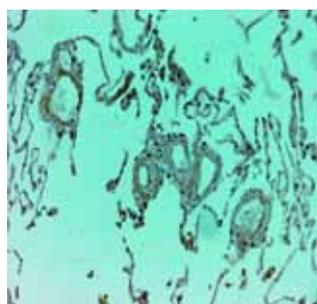


Рис. 3. Эмфизема легких. Эндотелиальный фактор роста в эпителии бронха (коричневым цветом). Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к ЭФР; × 400

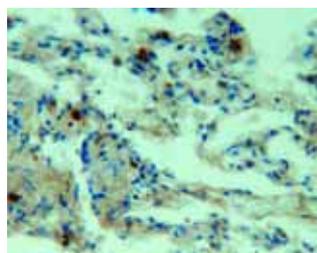


Рис. 4. Эмфизема легких. Тканевый ингибитор металлопротеиназ-1 в интерстициальных макрофагах (коричневые включения). Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к ТИМП-1; × 200

миоцитов и их гипертрофия), ветви легочной артерии были утолщены за счет гипертрофии мышечного слоя (у 100 % пациентов) и пролиферации интимы (у 56 % больных). Степень выраженности гипертрофии меди варьировала от 1 до 4 баллов, пролиферация интимы была умеренной или минимальной (рис. 2).

При иммуногистохимическом исследовании у больных ЭЛ наблюдали достоверное повышение экспрессии ЭФР в эпителии в 2,6 раза по сравнению с контрольной группой (рис. 3), в эндотелии – в 2,3 раза; ТИМП-1 в интерстициальных макрофагах (ИМ) – в 7 раз (рис. 4) и альвеолоцитах II типа – в 1,7 раза. Экспрессия ТФР β-1 и ММП-9 у больных ЭЛ достоверно не отличались от группы сравнения, хотя имела место тенденция к повышению уровня ТФР β-1 в эпителии и макрофагах при ЭЛ.

При проведении корреляционного анализа уровня тканевой экспрессии изучаемых биомаркеров получены результаты, представленные в табл. 3. Наиболее сильные корреляции установлены между экспрессией ЭФР в эндотелии и ТФР β-1 в ИМ. Сильные прямые корреляционные связи выявлены также между ЭФР в эпителии, эндотелии и ТИМП-1 в эпителии, ЭФР в эндотелии и ТФР β-1 в эпителии, а также эпителиальной экспрессией ТФР β-1 и ТИМП-1.

Обсуждение

Несмотря на то, что патогистологические изменения у больных ЭЛ детально описаны многими авторами, некоторые из полученных результатов нашей работы требуют комментария. Присутствие интерстициального фиброза у 70 % больных свидетельствует о перенесенном ранее воспалительном процессе в межальвеолярных перегородках и междольковой соединительной ткани и, возможно, является следствием перенесенных пневмоний. Однако не исключено, что персистирующее воспаление неинфекционной природы является самостоятельным патогенетическим фактором, позволяющим рассматривать эмфизему как интерстициальное заболевание. Тем более что при идиопатическом легочном фиброзе часто наблюдается т. н. иррегулярная эмфизема, сопутствующая фиброзу процессу, а также классическая эмфизема в зонах, свободных от видимой интерстициальной инфильтрации [9, 10]. Фиброз межальвеолярных перегородок при ЭЛ обнаружил также Р.Г. Таков [11], однако данное наблюдение, хотя и было описано, не получило интерпретации.

Подтверждением значимости интерстициального компонента в развитии ЭЛ является обнаруженная у большинства пациентов лимфогистиоцитарная

Таблица 3
Корреляционные связи биомаркеров эмфиземы

	ЭФР _{эпителий}	ЭФР _{эндотелий}	ТФР β-1 _{эпителий}	ТФР β-1 _{макрофаги}	ММП-9	ТИМП-1 _{эпителий}
ЭФ _{эпителий}		0,77*	0,63	0,56	0,21	0,73*
ЭФР _{эндотелий}	0,77*		0,69*	0,88**	0,12	0,74*
ТФР β-1 _{эпителий}	0,63	0,69*		0,63	0,34	0,73*
ТФР β-1 ЭФР _{макрофаги}	0,56	0,88**	0,63		0	0,43
ММП-9	0,21	0,12	0,34	0		0,14
ТИМП-1 _{эпителий}	0,73*	0,74*	0,73*	0,43	0,14	

Примечание: * – p < 0,05; ** – p < 0,01.

и макрофагальная инфильтрация в межальвеолярных перегородках. Поскольку инфекционный процесс в недавнем прошлом как причину клеточной миграции можно исключить (противопоказание к оперативному вмешательству), полученные данные требуют объяснения. Если присутствие ИМ, являющихся источниками цитокинов, хемокинов и протеаз, может быть обусловлено ускоренными процессами апоптоза с необходимостью утилизации клеточного материала у больных эмфиземой [12], то происхождение лимфоцитарной инфильтрации не столь очевидно.

Повышенное содержание CD8⁺ Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов в периферических дыхательных путях при эмфиземе отмечали ряд исследователей [13, 14]. Не исключено, что миграция лимфоцитов в интерстиций имеет определенную связь с аутоиммунными механизмами эмфиземы, которые активно обсуждаются в последние годы. *J. Majo et al.* [15] наблюдали значительную корреляцию между числом лимфоцитов в альвеолярных стенках больных эмфиземой и индексом апоптоза альвеолоцитов 1-го и 2-го типа и эндотелиоцитов. В аутоиммунной модели эмфиземы у крыс введение экстракта CD4⁺-лимфоцитов, иммунологически активных против эндотелия легочных сосудов, приводило к развитию выраженной эмфиземы [16]. Таким образом, лимфоциты могут как играть роль источника цитокинов альвеолярной деструкции, так и непосредственно оказывать цитотоксический эффект, что вполне возможно в условиях ускоренного апоптоза альвеолоцитов и эндотелия легочных капилляров.

Изменения сосудов при эмфиземе детально изучены как отечественными, так и зарубежными исследователями. Гиперплазия интимы и фиброэластоз ветвей легочной артерии в сочетании с гипертрофией меди обнаружены у большинства пациентов. Повидимому, сосудистые реакции при эмфиземе, такие как ангиоспазм, предшествуют перестройке сосудистого русла. Дискуссия о первичности сосудистых изменений при эмфиземе, начатая еще *Э.Изаконом* [4], ведется уже более 100 лет. В данной работе, подтверждая ранее установленные факты, мы не можем однозначно принять ту или иную сторону. По-видимому, формирование ЭЛ происходит разными путями у отдельных больных. Среди них сосудистые факторы патогенеза присутствуют в ~ 60 % наблюдений, как правило, в сочетании с другими потенциальными медиаторами эмфизематозного процесса. Не исключено, что сужение просветов ветвей легочной артерии приводит к очаговой ишемии ткани легких, вызывая ателектазы, являющиеся предшественниками очагового фиброза, а также интерстициальный фиброз и развитие иррегулярной и буллезной эмфиземы легких. Конечно, и сама деструкция легочной ткани неминуемо должна вести к вторичным сосудистым нарушениям. При этом наблюдается редукция капилляров межальвеолярных перегородок и появление значительного числа артерий замыкающего типа, что является следствием повышения давления в системе легочной артерии. Таким образом, создаются

порочные круги патогенеза эмфиземы, в которые вовлечены сосуды легких и как источник, и как субстрат многообразных патологических процессов.

Изучение молекулярно-биологических маркеров, роль которых обсуждается в патогенезе ХОБЛ в целом и эмфиземы в частности, принесло ряд неожиданных результатов. Во-первых, в эндотелии легочных капилляров и эпителии бронхиол у больных с ЭЛ установлена более высокая экспрессия ЭФР по сравнению с контролем. Наши данные противоречат результатам, полученным *Y. Kasahara et al.* [17], которые в ткани легких больных с ЭЛ, подвергшихся трансплантации, хирургической редукции объема легких или лобэктомии, установили значительное снижение экспрессии ЭФР и его рецепторов по сравнению с таковыми у лиц, не страдающих респираторными заболеваниями. Возможно, что в данном случае имеет место несоответствие исследуемых субстратов, т. к. в приведенной выше работе исследование проводили на ткани легких пациентов, перенесших трансплантацию (т. е. с заведомо более тяжелым течением, чем у больных, которым рекомендовано ХРОЛ), так и на материале больных, оперированных по поводу рака легкого. С другой стороны, в работе *A. R. Kranenburg et al.* [18] показана возможность гиперпродукции ЭФР в бронхиальном и альвеолярном эпителии, альвеолярных макрофагах, сосудах легкого у больных ХОБЛ, достоверно отличающейся от тканевой экспрессии у здоровых. Вероятным объяснением полученных нами результатов может быть компенсаторное повышение ЭФР в ответ на редукцию микроциркуляторного русла вследствие ЭЛ. Компенсаторный ответ на деструктивные изменения в легких положен в основу одной из теорий развития ЭЛ – повреждения–регенерации, авторы которой основывались на обнаружении гиперпродукции коллагена и эластина у больных ЭЛ [7].

Установленные нами факты повышенной экспрессии ЭФР при тяжелой ЭЛ могут объяснить причины неравномерности давления в легочной артерии у больных с гипоксией. Известно, что ЭФР индуцирует продукцию простаглицлина и оксида азота, обладающих мощным вазодилатирующим эффектом [18]. Блокада рецептора ЭФР у новорожденных крыс приводит к формированию у них эмфиземы и легочной гипертензии [20]. Поскольку высокая легочная гипертензия является противопоказанием для ХРОЛ, у всех наблюдаемых нами пациентов давление в легочной артерии было либо нормальным, либо умеренно повышенным. Мы предполагаем, что именно высокая экспрессия ЭФР в легочной ткани позволила предотвратить выраженную гипертонию малого круга кровообращения, несмотря на гипоксемию и значительную альвеолярную деструкцию.

Интересным, на наш взгляд, является рост экспрессии ТИМП-1 в ИМ и альвеолоцитах 2-го типа у больных ЭЛ. Казалось бы, можно было бы ожидать снижения уровня антипротеазной защиты в соответствии с гипотезой протеазно-антипротеазного дисбаланса. Известно, что повышение уровня ТИМП-1 происходит в ответ на воспалительные

стимулы наряду с повышением активности металлопротеиназ [21]. В исследовании японских авторов установлено, что повышение сыровоточного уровня ТИМП-1 у больных ХОБЛ прямо пропорционально тяжести течения заболевания [22]. Сходные результаты были получены в исследованиях *A. Vignola* [23] и *L. Segura-Valdez* [24] у больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой. В этих работах показано, что в слюне и мокроте пациентов происходит как рост ТИМП-1, так и уменьшение соотношения ММП-9 / ТИМП-1.

Таким образом, наши данные в определенной степени совпадают с результатами приведенных выше исследований, хотя и были получены на другом материале. Как и в отношении ЭФР, высокий уровень ТИМП-1 в тканях больных эмфиземой можно объяснить механизмом компенсации, стремлением организма преодолеть высокую протеазную активность. Однако можно предположить и другой путь. Поскольку металлопротеиназы ответственны за неангиогенез, подавление их активности приводит к нарушению сосудистого роста. Ряд исследователей считают, что роль ММП в ангиогенезе более значительна, чем в деградации экстрацеллюлярного матрикса [25, 26]. В связи с этим можно предположить, что ТИМП-1, являясь универсальным ингибитором металлопротеиназ, подавляет не только протеолиз, но и ангиогенез в легких. Подтверждением данной гипотезы является тот факт, что при исследовании экспрессии ММП-9 у больных ЭЛ достоверные отличия по сравнению с контролем нами установлены не были. Возможно, ММП-9 может играть определенную роль в формировании ЭЛ у отдельных пациентов, но в целом ее значение не слишком велико.

В результате корреляционного анализа тканевых экспрессий изучаемых биомаркеров ХОБЛ наиболее сильные прямые корреляционные зависимости установлены между ЭФР, локализованным в эндотелии, и ТФР β -1 в ИМ и ТИМП-1. Впервые на индуцирующую роль ТФР β -1 в отношении ЭФР указали финские исследователи *L. Pertovaara et al.* [27]. В дальнейшем эксперименты подтвердили подобную возможность [28]. Учитывая вышеприведенные результаты, можно предположить, что при ЭЛ ТФР β -1 играет определенную роль в продукции ЭФР, опосредованно влияя на васкуляризацию легких.

Поскольку уже обсуждалось, что ЭФР и ТИМП-1 имеют разнонаправленное действие на ангиогенез, мы полагаем, что существует механизм обратной связи, когда гипер- или гипопродукция одного фактора уравновешивается соответствующим увеличением синтеза другого, что может объяснить сильные корреляционные взаимосвязи между тканевой экспрессией данных биомаркеров.

Заключение

Анализ результатов гистологического и иммуногистохимического исследования ткани легких больных позволяет предположить различные патогенетические пути развития эмфиземы при ХОБЛ.

Таким образом, большинство из существующих на сегодняшний день гипотез происхождения эмфиземы изолированно или комбинированно находят свое подтверждение в представленном материале. Вероятно, именно гетерогенные пути формирования ЭЛ у больных ХОБЛ не дают возможности выделить общий доминирующий фактор и определяют многообразие, а порой и противоречивость результатов исследований данной проблемы.

Литература

1. *Snider G.L., Kleinerman J., Thurlbeck W.M. et al.* The definition of emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 182–185.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2006 г. М.: Атмосфера; 2007.
3. *Laennec R.* A treatise on the diseases of the chest on mediate auscultation: Translated by Forbes J. 4th London edition. Philadelphia: Thomas & Co.; 1827. 135–163.
4. *Изаксон Э.* О патолого-анатомических изменениях легочных сосудов при эмфизематозном процессе в легких. *Пульмонология* 2005; 4: 41–52.
5. *Laurell C.B., Erickson S.* The electrophoretic α_1 -globulin pattern of serum in α_1 -antitrypsin deficiency. *Scan. J. Clin. Lab. Invest.* 1963; 15: 132–140.
6. *Белов Е.И.* Патоиммунный механизм развития хронической диффузной эмфиземы легких в экспериментальной модели. В кн.: Сборник науч. трудов Мордовского государственного университета. Саранск: 1971. 3–8.
7. *Vlanovich G., Russel M.L., Mercer R.R., Crapo J.D.* Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (6): 2086–2092.
8. *Boon M.E., Kok L.P.* Microwave cookbook of pathology. The art of microscopic visualization. Leiden; 1987.
9. *Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. et al.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 586–593.
10. *Daniil Z., Koutsokera A., Gourgoulianis K.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema in patients exposed to agrochemical compounds. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (2): 434.
11. *Таков П.Г.* Гистологические изменения в респираторной части легких при хронической эмфиземе легких. *Арх. пат.* 1967; 46: 18–24.
12. *Demeds I., Demoor T., Bracke K. R.* Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respir. Res.* 2006; 7: 53.
13. *Saetta M., Di Stefano A., Turato G. et al.* CD8⁺ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 822–826.
14. *Grumelli S., Corry D.B., Song L.Z. et al.* An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. *Publ. Library of Sci. Med.* 2004; 1 (e8): 075–083.
15. *Majo J., Ghezzi H., Cosio M.G.* Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (5): 946–953.
16. *Voelkel N., Taraseviciene-Stewart L.* Emphysema an autoimmune vascular disease? *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 23–25.

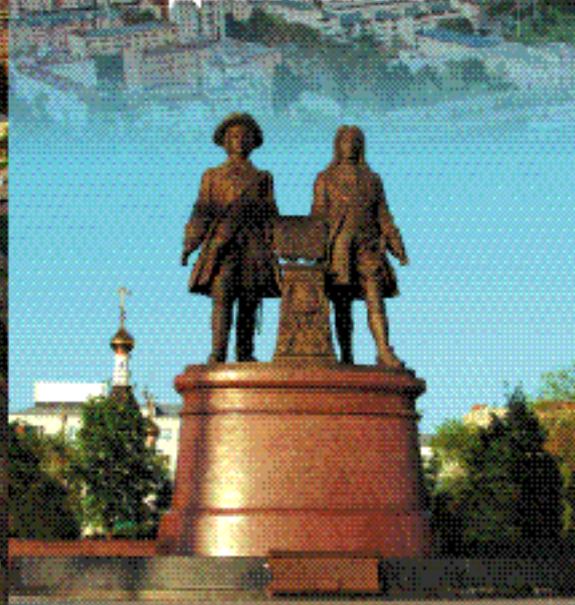
17. *Kasahara Y., Tuder M., Cool C.* Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (3): 737–744.
18. *Kranenburg A.R. et al.* Enhanced bronchial expression of vascular endothelial growth factor and receptors (Flk-1 and Flt-1) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 106–113.
19. *He H., Venema V.J., Gu X. et al.* Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 25130–25135.
20. *Le Cras T.D., Markham N.E., Tuder R.M. et al.* Treatment of newborn rats with a VEGF receptor inhibitor causes pulmonary hypertension and abnormal lung structure. *Am. J. Physiol.* 2002; 283: 555–562.
21. *Russell R.E., Thorley A., Culpitt S.V. et al.* Alveolar macrophage-mediated elastolysis: roles of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002; 283: 867–873.
22. *Higashimoto Y., Yamagata Y.* Increased serum concentrations of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (5): 885–890.
23. *Vignola A., Riccobono M., Mirabella A.* Sputum metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 6: 1945–1950.
24. *Segura-Valdez L., Pardo A., Gaxiola M. et al.* Upregulation of gelatinases A and B, collagenases 1 and 2, and increased parenchymal cell death in COPD. *Chest* 2000; 117: 684–694.
25. *Stamenkovic I.* Extracellular matrix remodelling: The role of matrix metalloproteinases. *J. Pathol.* 2003, 200: 448–464.
26. *Joyce E.* Rundhaug matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J. Cell. Mol. Med.* 2005; 9 (2): 267–285.
27. *Pertovaara L., Kaipainen A., Mustonen T. et al.* Vascular endothelial growth factor is induced in response to transforming growth factor- β in fibroblastic and epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 6271–6274.
28. *Jeon S.-H., Chae B.-C., Kim H.-A.* Mechanisms underlying TGF- β 1-induced expression of VEGF and Flk-1 in mouse macrophages and their implications for angiogenesis. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81 (2): 557–566.

Поступила 09.04.08

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616.24-007.63-06:616.24-036.12

XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания



9-12 декабря 2008 г.

г. Екатеринбург

**ЗАЯВКИ НА СПОНСОРСТВО,
УЧАСТИЕ В НАУЧНОЙ
ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА,
РЕКЛАМНО-ИНФОРМАЦИОННЫЕ
УСЛУГИ** направлять в Российское
респираторное общество:

105077, г. Москва, ул. 11 Парковая, д.32
тел. 465-52-08, 465-53-64
e-mail: pulmo2008@mail.ru
www.pulmonology.ru

ПРИЕМ ТЕЗИСОВ
проводится на сайте Российского
респираторного общества
до 1 сентября 2008 г.
Публикация бесплатная.

ЗАЯВКИ НА УЧАСТИЕ
в выставке принимает
компания «ПроффГрупп»

г. Москва, Шмитовский пр., 3
тел. (495) 255-94-13, 255-95-94,
605-34-46, 605-70-02
e-mail: exprof@ru.ru

РЕГИСТРАЦИЮ УЧАСТНИКОВ
конгресса, броширование гостиниц,
организацию питания, культурно-
массовых мероприятий осуществляет
компания ЗАО «Уральские выставки»
г. Екатеринбург, ул. Свердлова 11-А
тел./факс (343) 355-51-95, 370-33-74,
e-mail: vystavka@r66.ru