

УДК 616.24-03

https://doi.org/10.33619/2414-2948/124/36

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАТИНОВ

©**Сабиров И. С.**, ORCID: 0000-0002-8387-5800, SPIN-код: 2222-5544, д-р мед. наук, Кыргызско-российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан, sabirov_is@mail.ru

©**Кинванлун И. Г.**, ORCID: 0000-0003-2757-0671, SPIN-код: 1926-4735, канд. мед. наук, Кыргызско-российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан, kin.ibragim@mail.ru

©**Толбаева А. А.**, ORCID: 0000-0001-6328-9153, SPIN-код: 4060-9616, канд. мед. наук, Кыргызско-российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан, chura.88@mail.ru

©**Джайлобаева К. А.**, ORCID: 0000-0002-0770-5121, SPIN-код: 4887-3610, канд. мед. наук, Кыргызско-российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан, clara1959@mail.ru

©**Хасанова Ш. Ш.**, ORCID: 0009-0008-0101-7505, SPIN-код: 9677-2863, Кыргызско-российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан, badinur_kg_96@mail.ru

©**Сабирова А. И.**, ORCID: 0000-0001-8055-6233, канд. мед. наук, Кыргызско-российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан, azizasabirova@bk.ru

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND THE POSSIBILITY OF USING STATINS

©**Sabirov I.**, SPIN-code: 2222-5544, ORCID: 0000-0002-8387-5800, Doctor of Medical Sciences, Kyrgyz-Russian Slavic University, Kyrgyzstan, Bishkek, sabirov_is@mail.ru

©**Kinvanlun I.**, SPIN-code: 1926-4735, ORCID: 0000-0003-2757-0671, Doctor of Medical Sciences, Kyrgyz-Russian Slavic University, Kyrgyzstan, Bishkek

©**Tolebaeva A. A.**, SPIN-code: 4060-9616, ORCID: 0000-0001-6328-9153, Doctor of Medical Sciences, Kyrgyz-Russian Slavic University, Kyrgyzstan, Bishkek

©**Djaylobaeva K.**, SPIN-code: 4887-3610, ORCID: 0000-0002-0770-5121, PhD, Kyrgyz-Russian Slavic University, Kyrgyzstan, Bishkek, clara1959@mail.ru

©**Khasanova Sh.**, SPIN-code: 9677-2863, ORCID: 0009-0008-0101-7505, Kyrgyz-Russian Slavic University, Kyrgyzstan, Bishkek, badinur_kg_96@mail.ru

©**Sabirova A.**, ORCID: 0000-0001-8055-6233, PhD, Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan, azizasabirova@bk.ru

Аннотация. Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется не только респираторными симптомами, но и системными проявлениями. Эндотелиальная дисфункция не зависит от классических факторов риска и курения среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, что подчеркивает ее возможный многофакторный патогенетический механизм. Эндотелиальная дисфункция включает в себя повреждение сосудов, вызванное системным воспалением, гипоксией и повреждением внеклеточного матрикса посредством различных механизмов, включающих множество путей. Ключевыми факторами прогрессирования заболевания и развития системности являются хроническое воспаление, оксидативный стресс, снижение биодоступности оксида азота, клеточное старение, апоптоз, которые способствуют развитию эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция признана важнейшим фактором системных проявлений ряда респираторных заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь легких, а также

ключевым событием в процессе атерогенеза, связывающим респираторные заболевания и сердечно-сосудистый риск. Коррекция эндотелиальной дисфункции рассматривается как важная терапевтическая цель у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Статины, помимо выраженного гиполипидемического действия, обладают широким спектром плеiotропных эффектов, выходящими за рамки липидснижающего эффекта. Терапия статинами статистически значимо улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, снижает уровни провоспалительных цитокинов и эндотелина-1. Настоящая обзорная статья посвящена анализу современных научных данных об изменениях эндотелиальной функции при хронической обструктивной болезни легких и влиянии статинов на эндотелиальную функцию и воспалительный процесс, что обосновывает потенциальную роль ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в комплексной терапии данного заболевания. Цель обзорной статьи заключается в обобщении современных данных о состоянии эндотелиальной функции у больных хронической обструктивной болезнью легких и плеiotропных эффектах статинов у данной категории пациентов.

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease is characterized not only by respiratory symptoms but also by systemic manifestations. Endothelial dysfunction is independent of classical risk factors and smoking among patients with chronic obstructive pulmonary disease, highlighting its possible multifactorial pathogenetic mechanism. Endothelial dysfunction involves vascular injury caused by systemic inflammation, hypoxia, and extracellular matrix damage through various mechanisms involving multiple pathways. Key factors in disease progression and systemic development include chronic inflammation, oxidative stress, decreased nitric oxide bioavailability, cellular senescence, and apoptosis, which contribute to the development of endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction is recognized as a critical factor in the systemic manifestations of several respiratory diseases, including chronic obstructive pulmonary disease, and a key event in atherogenesis, linking respiratory disease and cardiovascular risk. Correction of endothelial dysfunction is considered an important therapeutic goal in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Statins, in addition to their pronounced lipid-lowering effect, have a broad spectrum of pleiotropic effects beyond lipid-lowering. Statin therapy statistically significantly improves endothelium-dependent vasodilation and reduces levels of proinflammatory cytokines and endothelin-1. This review article analyzes current scientific data on changes in endothelial function in chronic obstructive pulmonary disease and the effects of statins on endothelial function and inflammation, substantiating the potential role of HMG-CoA reductase inhibitors in the combination therapy of this disease. The objective of this review article is to summarize current data on endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the pleiotropic effects of statins in this patient population.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, статины, эндотелиальная дисфункция, воспаление, оксидативный стресс, снижение биодоступности оксида азота, клеточное старение, апоптоз, плеiotропные свойства.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, statins, endothelial dysfunction, inflammation, oxidative stress, decreased nitric oxide bioavailability, cellular senescence, apoptosis, pleiotropic properties.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — это сложное заболевание, характеризующееся хроническими респираторными симптомами, такими как кашель и

одышка, и стойкой необратимой обструкцией дыхательных путей, прерываемой острыми эпизодами обострений [1].

Данные за 2020 год свидетельствуют о том, что ХОБЛ поражает около 10,6% населения мира (480 миллионов человек), и прогнозируется, что к 2050 году ее распространенность возрастет до 23% [2].

ХОБЛ также является третьей по значимости причиной смертности в мире, оказывая существенное влияние на качество жизни, затраты на здравоохранение и потребности в реабилитации [1].

Кроме того, ХОБЛ связана с рядом сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), психические расстройства и метаболические заболевания [3, 4].

Более того, острые обострения ХОБЛ еще больше осложняют ее течение и способствуют более быстрому ухудшению функции легких и увеличению сердечно-сосудистой смертности [5, 6].

Хотя курение является известным общим фактором риска ХОБЛ и ССЗ, научные данные свидетельствуют о том, что воспаление и окислительный стресс могут быть важнейшими патогенетическими механизмами у пациентов с ХОБЛ, выступая в качестве ключевых факторов прогрессирования заболевания [7].

Однако окислительный стресс и хроническое воспаление не ограничиваются дыхательными путями, а чаще носят системный характер, влияя таким образом на целостность сосудов [8].

Таким образом, в свете исследований пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), эндотелиальная дисфункция (ЭД) недавно была признана важнейшим фактором системных проявлений ряда респираторных заболеваний, включая ХОБЛ, а также ключевым событием в процессе атерогенеза, связывающим респираторные заболевания и сердечно-сосудистый риск [7, 9].

Материалы и методы

Для составления обзорной научной статьи использовался системный подход к сбору и анализу публикаций, касающихся воздействия гипотензивных и гиполипидемических препаратов на МАСБП. Обзор включает статьи, опубликованные в международных и отечественных научных журналах, а также материалы из баз данных, охватывающих медицинские и фармакологические исследования. Для поиска публикаций были использованы следующие научные базы данных: PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Web of Science (<https://www.webofscience.com>), Scopus (<https://www.scopus.com>), eLIBRARY.RU (для русскоязычных источников). Для поиска релевантных статей использовались следующие ключевые слова и их комбинации: хроническая обструктивная болезнь легких (chronic obstructive pulmonary disease), статины (statins), эндотелиальная дисфункция (endothelial dysfunction), воспаление (inflammation), оксидативный стресс (oxidative stress), снижение биодоступности оксида азота (decreased nitric oxide bioavailability), клеточное старение (cellular aging), апоптоз (apoptosis), плейотропные свойства (pleiotropic properties).

Эндотелиальная дисфункция при хронической обструктивной болезни легких. Взаимосвязь между ЭД и ограничением воздушного потока у пациентов с ХОБЛ исследовалась в нескольких исследованиях. В частности, Eickhoff P. et al. было отмечено снижение значений эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) в связи с увеличением циркулирующих воспалительных биомаркеров (например, СРБ, фибриногена, интерлейкина-6) у пациентов со

стабильной ХОБЛ, что подчеркивает значительную и опасную связь между обструкцией дыхательных путей, воспалением, ЭД и, следовательно, сердечно-сосудистым риском [10].

Изучалась взаимосвязь между более низкими значениями ЭЗВД и более выраженным нарушением функции дыхания, что дополнительно подтверждает тесную связь между ухудшением симптомов и снижением функции легких при ХОБЛ средней и тяжелой степени и нарушением эндотелиальной функции [11].

Отмечают значительное нарушение функции эндотелия во время тяжелого обострения ХОБЛ, которое имеет тенденцию к улучшению после острой фазы. Это острое ухудшение и его последующее обратное развитие могут быть связаны с временным обострением системного воспаления, затрагивающего эндотелий и приводящего к изменениям ЭЗВД [12].

Эти данные помогают обосновать наблюдаемое увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во время обострения ХОБЛ [12].

ЭД не зависит от классических факторов риска и курения среди пациентов с ХОБЛ, что подчеркивает возможный различный внутренний патогенетический механизм [13].

ЭД включает в себя повреждение сосудов, вызванное системным воспалением, гипоксией и повреждением внеклеточного матрикса посредством различных механизмов, включающих множество путей, некоторые из которых еще не до конца изучены [14].

В результате этих множественных взаимодействий эндотелиальные клетки (ЭК) структурно повреждены и их важнейшие физиологические функции нарушены [15].

Хроническое воспаление. Хроническое воспаление при ХОБЛ может нарушать экспрессию и функцию межклеточных молекул адгезии (ICAM), способствуя усиленной миграции лейкоцитов через эндотелий. Соответственно, повышенные уровни ICAM-1 коррелируют с ухудшением дыхательной функции и тяжестью эмфиземы [16].

Аналогично, воспалительные медиаторы, такие как интерлейкин (IL)-8, фактор некроза опухоли (TNF)- α и моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP)-1 привлекают лейкоциты, усугубляя ХОБЛ во время острых обострений [17, 18].

Нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), представляющие собой сети из нитей ДНК, гистонов и белков, которые нейтрофилы выбрасывают для захвата и уничтожения патогенов, также вызывают цитотоксичность ЭК и ограничение воздушного потока [19].

Кроме того, сигаретный дым ухудшает ЭД несколькими механизмами, включая повышенную альвеолярно-капиллярную проницаемость и образование неопитопов, которые вызывают аутоиммунные реакции [20].

В частности, в образцах дыхательных путей пациентов с ХОБЛ были обнаружены антитела, модифицированные карбонильными группами, и цитруллинированные белки в более высоких концентрациях [21, 22].

Хроническое воспаление также нарушает функцию, мобилизацию и выживание циркулирующих стволовых клеток, таких как эндотелиальные клетки-предшественники (ЭКП) [23].

ЭКП обычно мигрируют к местам повреждения, где они дифференцируются в зрелые ЭК и интегрируются в поврежденную сосудистую сеть, способствуя восстановлению целостности сосудов. Однако этот процесс, по-видимому, нарушен у пациентов с ХОБЛ, что потенциально способствует развитию ЭД и связанным с ней биологическим и клиническим последствиям. Дисфункция легочного микрососудистого барьера, за которой следует воспаление легких, приводящее к системному воспалению, является потенциальным механизмом, посредством которого ХОБЛ усугубляет атеросклероз. Раннее развитие микрососудистых заболеваний может быть движущим фактором развития ХОБЛ (хронического воспалительного заболевания дыхательных путей). При воспалении легких функциональная и структурная целостность

легочной ткани являются одними из первых эффекторных клеток, подвергающихся воздействию воспалительных факторов. Разрушение структурных и функциональных барьеров, поддерживаемых функциональную и структурную целостность, и последующее увеличение клеточной проницаемости лежат в основе патологии различных заболеваний легких [24].

Однако многие воспалительные клетки «застревают» в легких, и скопившиеся воспалительные клетки активируются и высвобождают множество воспалительных медиаторов. Эти воспалительные медиаторы могут напрямую повреждать ЭК микрососудов и активировать больше воспалительных клеток, что в совокупности запускает каскад воспалительных реакций и системное воспаление [25].

Дисфункция легочного микрососудистого барьера вызвана воспалением легких, которое стимулирует апоптоз эндотелиальных клеток легочных микрососудов, или изменениями в рекомбинантном эндотелиальном цитоскелете и белках межклеточных соединений, что приводит к аномальной структуре и функции клеток, нарушению барьерной функции клеток и повышению проницаемости клеточного монослоя [26].

ЭК легочных микрососудов являются одними из наиболее многочисленных клеток в легочной ткани и образуют самый внутренний слой легочной микроциркуляции, осуществляя обмен веществ через межклеточные соединения и связи с внеклеточным матриксом. Повышенная проницаемость легочных микрососудов может быть ключевым фактором обструкции дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ [27].

Повышенная проницаемость ЭК легочных микрососудов приводит к накоплению нейтрофилов и последующей их активации в легких. Эти цитокины стимулируют дополнительные воспалительные клетки и способствуют высвобождению воспалительных медиаторов, которые, в свою очередь, запускают воспалительные каскады и усиливают сигналы повреждения, вызывая системное воспаление. Окислительный стресс и биодоступность оксида азота. Окислительный стресс, ключевой фактор прогрессирования ХОБЛ и ЭД, возникает из-за повышенного уровня активных форм кислорода (АФК) в плазме и ЭК [28].

АФК вызывают перекисное окисление липидов, активируют рецепторы для гликирования и индуцируют ферроптоз. Кроме того, окислительный стресс снижает биодоступность оксида азота, вызывая накопление асимметричного диметиларгинина и повышая активность аргиназы, тем самым ухудшая вазодилатацию [8, 29].

Наконец, было показано, что уровни неоптерина, маркер активации клеточного иммунитета, а также хронической сердечной недостаточности и системного воспаления, отражают иммунные реакции во время окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ и коррелируют со сниженной функцией дыхания [14, 30].

Клеточное старение и апоптоз. Клеточное старение эндотелиальных клеток происходит в результате укорочения теломер, в основном из-за окислительного стресса, и способствует хроническому воспалению и апоптозу эндотелиоцитов [31, 32].

При ХОБЛ сигаретный дым ускоряет старение ЭК и снижает уровень антиапоптотических агентов, таких как простаглицлин (PGI₂), что еще больше ухудшает состояние эндотелия [33].

Особое место в вопросе ведения пациентов с ХОБЛ остается проблема синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). СОАС является, которым страдает четверть взрослых в западных странах, втрое увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и повышает общую смертность [34-40].

Постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP), стандартная терапия СОАС, не улучшает сердечно-сосудистые исходы в качестве вторичной профилактики в рандомизированных клинических исследованиях [41-43].

Поэтому существует необходимость в выявлении альтернативных методов лечения, направленных на сердечно-сосудистые осложнения СОАС. Эндотелийпротективное действие статинов при ХОБЛ. Коррекция ЭД рассматривается как важная терапевтическая цель у пациентов с ХОБЛ. Статины обладают не только гиполипидемическим, но и плеiotропным действием: снижают уровень С-реактивного белка (СРБ), IL-6, улучшают ЭЗВД и уменьшают сосудистое воспаление [44].

По данным ряда исследования показали снижение общей смертности и частоты обострений у больных ХОБЛ, получавших статины, при этом аторвастатин демонстрировал выраженный противовоспалительный и эндотелий-протективный потенциал [45, 46].

Однако результаты остаются неоднозначными: часть когортных исследований (COSYCONET, 2024) не выявила значимой снижения частоты обострений, что подчёркивает необходимость отбора пациентов по признакам ЭД и системного воспаления. Новые данные о положительном влиянии статинов на функцию лёгких, качество жизни и сосудистые показатели при ХОБЛ делают дальнейшее изучение его эндотелий-протективных и противовоспалительных эффектов актуальной задачей современной терапии [47].

Возможности использования статинов при хронической обструктивной болезни легких. Статины являются ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-редуктазы и используются в клинической практике для лечения гиперлипидемии, однако данные лекарственные препараты оказывают также и относительно комплексное защитное действие на кровеносные сосуды человека независимо от снижения уровня холестерина. Статины, как лекарственные препараты, широко используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, по-прежнему вызывают споры в лечении ХОБЛ. В некоторых клинических исследованиях сообщалось о потенциальной пользе статинов в улучшении функции легких, снижении воспалительных факторов и клинических симптомов у пациентов с ХОБЛ [48-54].

Однако, другие исследования не смогли продемонстрировать этот эффект, и эти противоречивые результаты можно объяснить различиями в таких факторах, как дизайн исследования, размер выборки, тип и дозировка статинов [48-54].

Одним из известных плеiotропных эффектов статинов является положительное влияние на функцию эндотелия, связанное с усилением активности синтетазы оксида азота (NO-синтетазы) эндотелия и торможение процессов оксидативного стресса [55].

В Таблице представлены известные плеiotропные эффекты аторвастатина на функциональные состояние эндотелия сосудов организма и почек. Эти множественные механизмы связаны совокупностью плеiotропных механизмов, направленных на восстановление и стабилизацию функции сосудистого эндотелия. Путем ингибирования мевалонатного пути аторвастатин снижает пренилирование малых G-белков (Rho, Rac, Ras), что ведёт к активации eNOS, увеличению биодоступности оксида азота и улучшению вазодилатации [56, 57].

Аторвастатин подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6), молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), и НАДФН-оксидазы, тем самым снижая воспаление и оксидативный стресс. Кроме того, препарат уменьшает активность фибротических факторов (ТФР- β 1, фибронектин), экспрессию рецепторов LOX-1 и ЭТ-1, усиливает мобилизацию эндотелиальных предшественников, и защищает почечные каналы от токсического действия протеинурии [48, 49].

Таблица

МЕХАНИЗМЫ ЭНДОТЕЛИЙ- И НЕФРОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА АТОРВАСТАТИНА
 [48, 55-57]

<i>Плейотропные и другие механизмы аторвастатина</i>	<i>Реализуемые эффекты</i>
Ингибирование 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза	снижение мевалоната → ↓ изопреноидов → ↓ пренилирования семейства белков Rho/Rac/Ras → стабилизация eNOS-мРНК, повышение экспрессии eNOS → ↑ NO-биодоступности → улучшение вазодилатации клубочкового эндотелия.
↓ Rho-ROCK-сигнального пути	активация PI3K/Akt → фосфорилирование eNOS → усиление его активности → усиление NO-синтеза.
Снижение кавеолина-1	уменьшение ингибирования eNOS → увеличение NO-продукции.
Усиление мобилизации эндотелиальных предшественников	поддержка восстановления эндотелия клубочков.
Антиоксидантный эффект	подавление НАДФН-оксидазы, снижение ROS, предотвращение окисления ЛПНП → сохранение NO-биодоступности и защита от оксидативного повреждения эндотелия.
Противовоспалительное действие	↓ NF-κB, ↓ ИЛ-6, ФНО-α, MCP-1, ↓ ICAM-1/VCAM-1, ↓ E/P-селектинов → снижение лейкоцитарной инфильтрации, защита эндотелия клубочков.
↓ экспрессии LOX-1 (рецептор окисленного ЛПНП)	уменьшение адгезии лейкоцитов → защита эндотелия.
↓ ТФР-β1 и фибронектина	торможение фиброза мезангия и сохранение фильтрационного барьера.
Снижение эндотелина-1	уменьшение вазоконстрикции и пролиферации сосудистой стенки клубочков.
Уменьшение белковидности канальцев (↓ захвата протеина в проксимальных канальцах)	снижение оксидативного стресса канальцев и вторичного эндотелиального повреждения.
Гипотензивный эффект (умеренное снижение АД) через улучшение функции сосудов и повышение NO	поддержание адекватной клубочковой перфузии.
Защита от контраст-индуцированного нефропатии:	уменьшение окислительного стресса и воспаления перед контрастом, особенно при дозе 80 мг аторвастатина.

Примечание: eNOS - эндотелиальная синтаза оксида азота; НАДФН-оксидазы – никотинамидадениндинуклеотидфосфоксидаза; NF-κB (ядерный фактор «каппа-би»); ИЛ-6 - интерлейкин-6; ФНО-α - фактор некроза опухоли-α; MCP-1 - monocyte chemoattractant protein 1; ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1-го типа; VCAM-1 (молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа; LOX-1 рецептора окисленных липопротеинов низкой плотности; ЛПНП - липопротеин низкой плотности; ТФР-β1 (трансформирующий фактор роста бета-1; АД – артериальное давление

В результате происходит восстановление целостности и функции эндотелия, снижение прогрессирования фиброза и уменьшение протеинурии, что особенно важно в контексте хронической болезни почек (ХБП). Эндотелий-протективное и противовоспалительное свойства статинотерапии наглядно были продемонстрированы в ряде исследований. Был показан дозозависимый эндотелий-протективного эффекта 3-месячной терапии аторвастатином в дозе 20 мг/сут у больных ХОБЛ I и II степеней тяжести. В результате вмешательства концентрация ЭТ-1 в плазме значительно снизилась до 0,841 фмоль/мл (p<0,05),

также регистрировалось значимое снижение показателей уровней цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, интерлейкин-8 (ИЛ-8) ($p < 0,05$) [52].

Было выявлено, что на фоне приема аторвастатина в дозе 20 мг/сут в течение 6 месяцев, показатель ЭТ-1 крови снизился с $1,87 \pm 0,4$ до $0,841$ фмоль/мл ($p = 0,00001$), а при изучении взаимосвязи была получена отрицательная корреляция между объемом форсированного выдоха за 1 секунду и уровнем ЭТ-1 крови ($r = -0,69$; $p = 0,01$) [53].

Полученные данные согласуются с результатами других исследований, где также подтверждалось положительное влияние статинов на эндотелиальную функцию у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей патологией. В исследовании, где оценивалась проба с ЭЗВД плечевой артерии у больных ХОБЛ и/или бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией, коронарной болезнью сердца и гиперлипидемией, через 24 недели на фоне приема аторвастатина в дозе 20 мг/сут функция эндотелия нормализовалась и составила 14,2% ($p < 0,05$), а через 24 недели различия ЭЗВД между группами (без приема аторвастатина) были значимыми ($p < 0,05$), при этом исходно в обеих группах регистрировалось ЭД (ЭЗВД составляла менее 10 %) [54].

Таким образом, улучшение эндотелиальной функции является лишь одним из механизмов положительного влияния статинов, в то время как их противовоспалительный эффект проявляется и в снижении риска обострений ХОБЛ.

В исследовании Copenhagen General Population Study (2003–2008), в котором участвовало более 5 тыс. больных ХОБЛ различной степени тяжести, оценивалась корреляционная взаимосвязь между эффективностью статинотерапией и содержанием СРБ, а также влияние повышенного уровня СРБ как фактора риска повторного обострения в период наблюдения. В результате исследования было продемонстрировано достоверное снижение риска повторных обострений при использовании статинов у больных ХОБЛ [58].

Аналогичные результаты также были получены Е. И. Саморуковым и соавт., где было обнаружено значимое снижение провоспалительных цитокинов и уровня СРБ на фоне приема статинотерапии [59].

Таким образом, был сделан общий вывод, что вследствие снижения уровня СРБ, статинотерапия снижает риск обострений ХОБЛ. Благодаря плейотропным эффектам статинов, спектр их терапевтических возможностей увеличивается многократно. Теоретические данные, свидетельствующие о влиянии статинов на системное воспаление и функцию эндотелия, дают возможность изучить эффекты их действия на вентиляционные нарушения при ХОБЛ. При изучении 6-месячного лечения аторвастатином на показатели липидного спектра, выраженность субклинического воспаления, респираторную функцию легких и функцию эндотелия у пациентов с ХОБЛ, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний выявили, что через 6 мес наблюдения у всех пациентов на фоне лечения аторвастатином в дозе 20 мг были достигнуты целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), при этом отмечено значительное снижение показателя сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, достоверная положительная динамика объемов и диффузионной способности легких по результатам бодиплетизмографии, достоверное повышение величины объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1); увеличение ЭЗВД; снижение в плазме крови концентрации ЭТ-1 и провоспалительных цитокинов [53].

Применение статинов может значительно улучшить функциональное состояние пациентов и их переносимость физических нагрузок, что согласуется с результатами нескольких исследований [12, 14, 60, 61].

Это связано с ингибированием васкулита статинами и стимуляцией синтеза оксида азота, который, в свою очередь, расслабляет легочные сосуды, что приводит к улучшению давления заклинивания в легочной артерии и среднего давления в легочной артерии [60-62].

Улучшение гемодинамики легких может быть еще одним потенциальным преимуществом статинов при ХОБЛ [61, 62].

Распространенным осложнением ХОБЛ является легочная гипертензия, которая характеризуется короткой продолжительностью жизни, плохим прогнозом и высокой стоимостью медицинского лечения [63]. Статины также оказывают положительное влияние на толерантность к физической нагрузке пациента. После лечения дистанция 6-минутной ходьбы пациента значительно увеличилась, что указывает на то, что статины улучшили уровень физической активности пациента [60, 64].

Это может быть связано с тем, что статины улучшают доставку кислорода и мышечную выносливость за счет улучшения легочной гемодинамики и способствуют легочной вазодилатации. Было также установлено, что статины снижают показатели САТ (COPD Assessment Test), полученные в тесте для оценки тяжести и влияния ХОБЛ на качество жизни пациентов, что означает, что заболевание оказывает меньшее влияние на качество жизни. Это может быть связано с противовоспалительным и антиоксидантным действием статинов, а также улучшением сосудистой функции [60, 64].

Рассматривая возможность применения статинов при СОАС, следует отметить, что в отличие от СРАР, статины не устраняют интермиттирующую гипоксию и повторяющиеся пробуждения при СОАС. Однако, снижая системный и клеточный уровень холестерина, статины могут оказывать эндотелиальную защиту, ингибируя опосредованное комплементом повреждение сосудов при СОАС, что предполагает новую вспомогательную терапевтическую стратегию, которая может позволить пациентам с СОАС продолжать получать пользу от устранения интермиттирующей гипоксии и фрагментированного сна с помощью СРАР, одновременно снижая их сердечно-сосудистый риск. Это представляет особый интерес, поскольку СРАР был связан с повышением уровня циркулирующего ангиопоэтина-2 - потенциально вредным эффектом, поскольку повышенные уровни ангиопоэтина-2 связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском в Фрамингемском исследовании сердца, а также с общей и сердечно-сосудистой смертностью [65, 66].

Это неожиданное открытие также было недавно отмечено у пациентов с СОАС, которые соблюдали режим СРАР в течение ≥ 4 часов в сутки в исследованиях HeartBEAT и BestAIR [67].

Возможные механизмы, лежащие в основе этого открытия, включают увеличение объема легких в результате РАР. Травма из-за избыточного объема воздуха (растяжения) у пациентов с острым повреждением легких, находящихся на искусственной вентиляции легких, способствует высвобождению ангиопоэтина-2 из легочных эндотелиальных клеток, что приводит к усилению местного воспаления легких [68-72].

СРАР с параметром 10 см H₂O увеличивает функциональную остаточную емкость легких у здоровых взрослых более чем на 1 л [73,74].

Растяжение культивированных эндотелиальных клеток на гибкой мембране способствует секреции ангиопоэтина-2, который разрушает межклеточные соединения и усиливает воспалительную сигнализацию, что приводит к проницаемости капилляров и трансмиграции нейтрофилов [75-79].

Кроме того, интернализация CD59 способствует высвобождению ангиопоэтина-2 из эндотелиальных клеток у пациентов с СОАС, что позволяет предположить, что воздействие статинами на изменения активности комплемента, вызванные СОАС, и их последующие

провоспалительные эффекты может снизить сердечно-сосудистый риск при СОАС. Важно отметить, что терапия статинами защищала эндотелиальные клетки от активности комплемента и снижала повышение уровня ангиопоэтина-2 у пациентов с СОАС, соблюдавших режим СРАР-терапии. Таким образом, в отличие от СРАР-терапии, терапия статинами стабилизировала функцию эндотелиального барьера. Вопрос о том, можно ли выявить и целенаправленно воздействовать на другие маркеры растяжения альвеол после СРАР-терапии, требует дальнейшего изучения [80-83].

Кроме того, в ряде ретроспективных и обсервационных исследований показано, что статинотерапия у пациентов ХОБЛ сопровождалась снижением смертности, частоты госпитализаций и уменьшением риска развития рака легких [50, 51].

Таким образом, использование статинов у пациентов с ХОБЛ имеет многогранные возможности, что требует проведения дальнейших рандомизированных исследований для оценки эффективности и оптимальных схем применения данной групп лекарственных препаратов.

Заключение

ХОБЛ через разрушение барьерных функций легочных микрососудов вызывает системное воспаление, оксидативный стресс, снижение биодоступности оксида азота, клеточное старение и апоптоз ведет к развитию эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция может быть одним из ведущих факторов развития СОАС, легочной гипертензии, а также других системных заболеваний, в том числе и атеросклероз-ассоциированных заболеваний, что требует особого подхода в ведении пациентов с ХОБЛ. Использование статинов при ХОБЛ за счет комплексного положительного воздействия на ключевые системные проявления ХОБЛ может способствовать не только улучшению состояния легких, но и снижению риска сопутствующих осложнений, в том числе и сердечно-сосудистых, повышая качество жизни и выживаемость пациентов, что обосновывает их применение и необходимость дальнейших рандомизированных контролируемых исследований для определения персонализированного ведения данной категории больных.

Список литературы:

1. Cornelius T. Clinical guideline highlights for the hospitalist: GOLD COPD update 2024 // Journal of Hospital Medicine. 2024. V. 19. №9. P. 818–820. <https://doi.org/10.1002/jhm.13416>
2. Boers E., Barrett M., Su J. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050 // JAMA Network Open. 2023. V. 6 №12. P. e2346598. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.46598>
3. Moretta P., Cavallo N., Candia C. Psychiatric Disorders in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Significance and Treatment Strategies // Journal of Clinical Medicine. 2024. V. 13. №21. P. 6418. <https://doi.org/10.3390/jcm13216418>
4. Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // The Lancet Respiratory Medicine. 2015. V. 3. №8. P. 631–639. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00241-6)
5. Hillas G., Perlikos F., Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: is it the “stroke of the lungs”? // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2016. V. 11. P. 1579–1586. <https://doi.org/10.2147/COPD.S106160>

6. Hawkins N., Nordon C., Rhodes K. et al. Heightened long-term cardiovascular risks after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Heart*. 2024. V. 110. №10. P. 702–709. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-323487>
7. Miklós Z., Horváth I. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Cardiovascular Comorbidities in COPD // *Antioxidants*. 2023. V. 12. №6. P. 1196. <https://doi.org/10.3390/antiox12061196>
8. Barnes P. J. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Antioxidants*. 2022. V. 11. №5. P. 965. <https://doi.org/10.3390/antiox11050965>
9. Ambrosino P., Molino A., Calcaterra I. et al. Clinical Assessment of Endothelial Function in Convalescent COVID-19 Patients Undergoing Multidisciplinary Pulmonary Rehabilitation // *Biomedicines*. 2021. V. 9. №6. P. 614. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9060614>
10. Eickhoff P., Valipour A., Kiss D. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008. V. 178. №12. P. 1211–1218. <https://doi.org/10.1164/rccm.200709-1412OC>
11. Clarenbach C., Senn O., Sievi N. et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD // *European Respiratory Journal*. 2013. V. 42. №5. P. 1194–1204. <https://doi.org/10.1183/09031936.00144612>
12. Marchetti N., Ciccolella D., Jacobs M. Hospitalized acute exacerbation of COPD impairs flow- and nitroglycerin-mediated peripheral vascular dilation // *COPD*. 2011. V. 8. №2. P. 60–65. <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.558541>
13. Ambrosino P., Lupoli R., Iervolino S. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis // *Internal and Emergency Medicine*. 2017. V. 12. №6. P. 877–885. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1690-0>
14. Screm G., Mondini L., Salton F. et al. Vascular Endothelial Damage in COPD: Where Are We Now, Where Will We Go? // *Diagnostics*. 2024. V. 14. №9. P. 950. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14090950>
15. Florey H. The endothelial cell // *British Medical Journal*. 1966. V. 2, №5512. P. 487–490. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5512.487>
16. Oelsner E., Pottinger T., Burkart K. Adhesion molecules, endothelin-1 and lung function in seven population-based cohorts // *Biomarkers*. 2013. V. 18. №3. P. 196–203. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2012.762805>
17. Springer T. A. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm // *Cell*. 1994. V. 76. №2. P. 301–314. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90337-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90337-9)
18. Vogelmeier C., Criner G., Martinez F. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017. V. 195. №5. P. 557–582. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>
19. Bonaventura A., Liberale L., Carbone F. The Pathophysiological Role of Neutrophil Extracellular Traps in Inflammatory Diseases // *Thrombosis and Haemostasis*. 2018. V. 118. №1. P. 6–27. <https://doi.org/10.1160/TH17-09-0630>
20. Taraseviciene-Stewart L., Voelkel N. Molecular pathogenesis of emphysema // *Journal of Clinical Investigation*. 2008. V. 118. №2. P. 394–402. <https://doi.org/10.1172/JCI31811>
21. Dong L., Liu Z., Chen K. et al. The persistent inflammation in COPD: is autoimmunity the core mechanism? // *European Respiratory Review*. 2024. V. 33. №171. P. 230137. <https://doi.org/10.1183/16000617.0137-2023>

22. Caramori G., Ruggeri P., Di Stefano A. Autoimmunity and COPD: Clinical Implications // *Chest*. 2018. V. 153. №6. P. 1424–1431. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.033>
23. Coppolino I., Ruggeri P., Nucera F. et al. Role of Stem Cells in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Emphysema // *COPD*. 2018. V. 15. №5. P. 536–556. <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1536116>
24. Scott D., Vallejo M., Patel R. Heterogenic endothelial responses to inflammation: role for differential N-glycosylation and vascular bed of origin // *Journal of the American Heart Association*. 2013. V. 2. №4. P. e000263. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000263>
25. Li L., Hu J., He T. P38/MAPK contributes to endothelial barrier dysfunction via MAP4 phosphorylation-dependent microtubule disassembly in inflammation-induced acute lung injury // *Scientific Reports*. 2015. V. 5. P. 8895. <https://doi.org/10.1038/srep08895>
26. Wang L., Taneja R., Razavi H. et al. Specific role of neutrophil inducible nitric oxide synthase in murine sepsis-induced lung injury in vivo // *Shock*. 2012. V. 37. №5. P. 539–547. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31824dcb5a>
27. Kyomoto Y., Kanazawa H., Tochino Y. Possible role of airway microvascular permeability on airway obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Respiratory Medicine*. 2019. V. 146. P. 137–141. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.12.007>
28. Fratta Pasini A., Ferrari M., Stranieri C. Nrf2 expression is increased in peripheral blood mononuclear cells derived from mild–moderate ex-smoker COPD patients with persistent oxidative stress // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016. V. 11. P. 1733–1743. <https://doi.org/10.2147/COPD.S102218>
29. Kirkham P., Barnes P.J. Oxidative stress in COPD // *Chest*. 2013. V. 144. №1. P. 266–273. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2664>
30. Gieseg S., Crone E., Flavall E., Amit Z. Potential to inhibit growth of atherosclerotic plaque development through modulation of macrophage neopterin/7,8-dihydroneopterin synthesis // *British Journal of Pharmacology*. 2008. V. 153. №4. P. 627–635. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707408>
31. Amsellem V., Gary-Bobo G., Marcos E. Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011. V. 184. №12. P. 1358–1366. <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0802OC>
32. Ahmad T., Sundar I., Lerner C. Impaired mitophagy leads to cigarette smoke stress-induced cellular senescence: implications for chronic obstructive pulmonary disease // *FASEB Journal*. 2015. V. 29. №7. P. 2912–2929. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268276>
33. Cannizzo E., Clement C., Sahu R. et al. Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence // *Journal of Proteomics*. 2011. V. 74. №11. P. 2313–2323. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2011.06.005>
34. Young T., Palta M., Dempsey J. et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults // *New England Journal of Medicine*. 1993. V. 328. №17. P. 1230–1235. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304293281704>
35. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Agusti A.G. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure // *The Lancet*. 2005. V. 365. №9464. P. 1046–1053. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71141-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71141-7)
36. Marin J.M., Agusti A., Villar I. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension // *JAMA*. 2012. V. 307. №20. P. 2169–2176. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.3418>

37. Yaggi H., Concato J., Kernan W. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death // *New England Journal of Medicine*. 2005. V. 353. №19. P. 2034–2041. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043104>
38. Arzt M., Luigart R., Schum C. Sleep-disordered breathing in deep vein thrombosis and acute pulmonary embolism // *European Respiratory Journal*. 2012. V. 40. №4. P. 919–924. <https://doi.org/10.1183/09031936.00176711>
39. Arnulf I., Merino-Andreu M., Perrier A. Obstructive sleep apnea and venous thromboembolism // *JAMA*. 2002. V. 287. №20. P. 2655–2656. <https://doi.org/10.1001/jama.287.20.2655>
40. Marshall N., Wong K., Liu P. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study // *Sleep*. 2008. V. 31. №8. P. 1079–1085.
41. Peker Y., Glantz H., Eulenburg C. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016. V. 194. №5. P. 613–620. <https://doi.org/10.1164/rccm.201601-0088OC>
42. McEvoy R., Antic N., Heeley E. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea // *New England Journal of Medicine*. 2016. V. 375. №10. P. 919–931. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606599>
43. Sánchez-de-la-Torre M., Sánchez-de-la-Torre A., Bertran S. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. V. 8. №4. P. 359–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30271-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30271-1)
44. Lu Y., Chang R., Yao J. Effectiveness of long-term using statins in COPD: a network meta-analysis // *Respiratory Research*. 2019. V. 20. №1. P. 17. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0984-3>
45. Arian A., Moghadam S.G., Kazemi T. The Effects of Statins on Pulmonary Artery Pressure in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Journal of Research in Pharmacy Practice*. 2017. V. 6. №1. P. 27–30. <https://doi.org/10.4103/2279-042X.200985>
46. Chen X., Hu F., Chai F. Effect of statins on pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of Thoracic Disease*. 2023. V. 15. №7. P. 3944–3952. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-1042>
47. Frantzi N., Nguyen X.P., Herr C. Statins did not reduce the frequency of exacerbations in individuals with COPD and cardiovascular comorbidities in the COSYCONET cohort // *Respiratory Research*. 2024. V. 25. №1. P. 207. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02822-1>
48. Zhou Q., Liao J. K. Pleiotropic effects of statins: focus on Rho GTPases // *Circulation Research*. 2022. V. 130. №2. P. 237–250. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319930>
49. Leoncini M., Toso A., Maioli M. Early high-dose atorvastatin for contrast-induced nephropathy prevention // *Journal of the American College of Cardiology*. 2021. V. 77. №24. P. 3097–3108. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.048>
50. Mroz R. M., Lisowski P. J. Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease // *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2015. V. 66. №1. P. 111–128.
51. Young R.P., Hopkins R.J. Update on the potential role of statins in chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities // *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2013. Vol. 7, № 5. P. 533–544. DOI: 10.1586/17476348.2013.838018.
52. Герасимов Е. Б. Эффекты аторвастатина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Медицинский журнал*. 2021. №120. С. 81.

53. Смакотин С. А. Влияние аторвастатина на уровень эндотелина-1 у больных ХОБЛ // Пульмонология. 2020. №53. С. 38.
54. Шолкова М. В., Доценко Э. А. Эндотелиальная дисфункция при хронических обструктивных заболеваниях легких // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2019. Т. 3. №1. С. 539–545.
55. Dang H., Song B., Dong R. Atorvastatin reverses the dysfunction of human umbilical vein endothelial cells induced by angiotensin II // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018. V. 16. №6. P. 5286–5297. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6846>
56. Pirro M., Schillaci G., Mannarino M. R. Effects of atorvastatin on endothelial function and eNOS activity in hypercholesterolemic patients // *Atherosclerosis*. 2019. V. 287. P. 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.901>
57. Sandhu S., Wiebe N., Fried L. F. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020. V. 31. № 5. P. 1055–1065. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019080798>.
58. Mortensen M., Afzal S., Nordestgaard B., Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification // *European Heart Journal*. 2015. V. 36. №36. P. 2446–2453. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv251>
59. Саморуков Е. И. Влияние статинотерапии на уровень С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов при ХОБЛ // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №52. С. 41.
60. Criner G., Connett J., Aaron S. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD // *New England Journal of Medicine*. 2014. V. 370. №23. P. 2201–2210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403086>
61. Lee T., Chen C., Shen H., Chang N. Effects of pravastatin on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension // *Clinical Science*. 2009. V. 116. №6. P. 497–505. <https://doi.org/10.1042/CS20080241>
62. Reed R., Iacono A., DeFilippis A. Statin therapy is associated with decreased pulmonary vascular pressures in severe COPD // *COPD*. 2011. V. 8. №2. P. 96–102. <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.558545>
63. Lee T., Lin M., Chang N. Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with COPD receiving pravastatin // *American Journal of Cardiology*. 2008. V. 101. №4. P. 530–535. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.09.102>
64. Ghobadi H., Lari S., Pourfarzi F. The effects of atorvastatin on mustard-gas-exposed patients with COPD // *Journal of Research in Medical Sciences*. 2014. V. 19. №2. P. 99–105.
65. Lieb W., Zachariah J., Xanthakis V. Clinical and genetic correlates of circulating angiotensin-2 and soluble Tie-2 in the community // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2010. V. 3, №3. P. 300–306. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.914556>
66. Lorbeer R., Baumeister S., Dörr M. Circulating angiotensin-2, its soluble receptor Tie-2, and mortality in the general population // *European Journal of Heart Failure*. 2013. V. 15. №12. P. 1327–1334. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft117>
67. Gottlieb D., Lederer D., Kim J. et al. Effect of positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea on circulating Angiotensin-2 // *Sleep Medicine*. 2022. V. 96. P. 119–121. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.05.007>
68. Calfee C., Gallagher D., Abbott J. et al. Plasma angiotensin-2 in clinical acute lung injury // *Critical Care Medicine*. 2012. V. 40. №6. P. 1731–1737. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182451c87>

69. Barnett N., Ware L. Biomarkers in acute lung injury // *Critical Care Clinics*. 2011. V. 27. №3. P. 661–683. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2011.04.001>
70. Ware L., Zhao Z., Koyama T. et al. Derivation and validation of a two-biomarker panel for diagnosis of ARDS // *Trauma Surgery & Acute Care Open*. 2017. V. 2. №1. e000121. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2017-000121>
71. Albert R., Smith B., Perlman C., Schwartz D. Is Progression of Pulmonary Fibrosis due to Ventilation-induced Lung Injury? // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019. V. 200. №2. P. 140–151. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0497PP>
72. Vasques F., Duscio E., Cipulli F. Determinants and Prevention of Ventilator-Induced Lung Injury // *Critical Care Clinics*. 2018. V. 34. №3. P. 343–356. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2018.03.004>
73. Craig D. B., McCarthy D. S. Airway closure and lung volumes during breathing with maintained airway positive pressures // *Anesthesiology*. 1972. V. 36. №6. P. 540–543. <https://doi.org/10.1097/0000542-197206000-00004>
74. Andersson B., Lundin S., Lindgren S. End-expiratory lung volume and ventilation distribution with different continuous positive airway pressure systems // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2011. V. 55. №2. P. 157–164. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2010.02337.x>
75. Chang H., Wang B., Kuan P., Shyu K. Cyclical mechanical stretch enhances angiotensin-2 and Tie2 receptor expression // *Clinical Science*. 2003. V. 104. №4. P. 421–428.
76. Scholz A., Plate K., Reiss Y. Angiotensin-2: a multifaceted cytokine // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015. V. 1347. P. 45–51. <https://doi.org/10.1111/nyas.12726>
77. Maisonpierre P., Suri C., Jones P. Angiotensin-2, a natural antagonist for Tie2 // *Science*. 1997. V. 277, №5322. P. 55–60. <https://doi.org/10.1126/science.277.5322.55>
78. Fiedler U., Scharpfenecker M., Koidl S. The Tie-2 ligand angiotensin-2 is stored in endothelial cell Weibel–Palade bodies // *Blood*. 2004. V. 103. №11. P. 4150–4156. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3685>
79. Scharpfenecker M., Fiedler U., Reiss Y., Augustin H. Angiotensin-2 destabilizes quiescent endothelium // *Journal of Cell Science*. 2005. V. 118. Pt 4. P. 771–780. <https://doi.org/10.1242/jcs.01653>
80. Gao S., Emin M., Thoma T. Complement promotes endothelial von Willebrand factor and angiotensin-2 release in obstructive sleep apnea // *Sleep*. 2021. V. 44. №4. P. zsa286. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsa286>
81. Gottlieb D., Yenokyan G., Newman A. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure // *Circulation*. 2010. V. 122. №4. P. 352–360. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801>
82. Villar I., Izuel M., Carrizo S. Medication adherence and persistence in severe obstructive sleep apnea // *Sleep*. 2009. V. 32. №5. P. 623–628. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.5.623>
83. Souza S., Santos R., Santos I. Obstructive Sleep Apnea, Sleep Duration, and Associated Mediators With Carotid Intima-Media Thickness // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2021. V. 41. №4. P. 1549–1557. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315644>

References:

1. Cornelius, T. (2024). Clinical guideline highlights for the hospitalist: GOLD COPD update 2024. *Journal of Hospital Medicine*, 19(9), 818–820. <https://doi.org/10.1002/jhm.13416>
2. Boers, E., Barrett, M., & Su, J. (2023). Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Network Open*, 6(12), e2346598. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.46598>

3. Moretta, P., Cavallo, N., & Candia, C. (2024). Psychiatric Disorders in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Significance and Treatment Strategies. *Journal of Clinical Medicine*, 13(21), 6418. <https://doi.org/10.3390/jcm13216418>
4. Chen, W., Thomas, J., Sadatsafavi, M., & FitzGerald, J. (2015). Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(8), 631–639. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00241-6)
5. Hillas, G., Perlikos, F., & Tzanakis, N. (2016). Acute exacerbation of COPD: is it the “stroke of the lungs”? *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11, 1579–1586. <https://doi.org/10.2147/COPD.S106160>
6. Hawkins, N., Nordon, C., & Rhodes, K. (2024). Heightened long-term cardiovascular risks after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Heart*, 110(10), 702–709. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-323487>
7. Miklós, Z., & Horváth, I. (2023). The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Cardiovascular Comorbidities in COPD. *Antioxidants*, 12(6), 1196. <https://doi.org/10.3390/antiox12061196>
8. Barnes, P. J. (2022). Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants*, 11(5), 965. <https://doi.org/10.3390/antiox11050965>
9. Ambrosino, P., Molino, A., & Calcaterra, I. (2021). Clinical Assessment of Endothelial Function in Convalescent COVID-19 Patients Undergoing Multidisciplinary Pulmonary Rehabilitation. *Biomedicines*, 9(6), 614. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9060614>
10. Eickhoff, P., Valipour, A., & Kiss, D. (2008). Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 178(12), 1211–1218. <https://doi.org/10.1164/rccm.200709-1412OC>
11. Clarenbach, C., Senn, O., & Sievi, N. (2013). Determinants of endothelial function in patients with COPD. *European Respiratory Journal*, 42(5), 1194–1204. <https://doi.org/10.1183/09031936.00144612>
12. Marchetti, N., Ciccolella, D., Jacobs, M. (2011). Hospitalized acute exacerbation of COPD impairs flow- and nitroglycerin-mediated peripheral vascular dilation. *COPD*, 8(2), 60–65. <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.558541>
13. Ambrosino, P., Lupoli, R., & Iervolino, S. (2017). Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Internal and Emergency Medicine*, 12(6), 877–885. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1690-0>
14. Screm, G., Mondini, L., & Salton, F. (2024). Vascular Endothelial Damage in COPD: Where Are We Now, Where Will We Go? *Diagnostics*, 14(9), 950. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14090950>
15. Florey, H. (1966). The endothelial cell. *British Medical Journal*, 2(5512), 487–490. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5512.487>
16. Oelsner, E., Pottinger, T., & Burkart, K. (2013). Adhesion molecules, endothelin-1 and lung function in seven population-based cohorts. *Biomarkers*, 18(3), 196–203. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2012.762805>
17. Springer, T. A. (1994). Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell*, 76(2), 301–314. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90337-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90337-9)
18. Vogelmeier, C., Criner, G., & Martinez, F. (2017). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive

- Summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(5), 557–582. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>
19. Bonaventura, A., Liberale, L., & Carbone, F. (2018). The Pathophysiological Role of Neutrophil Extracellular Traps in Inflammatory Diseases. *Thrombosis and Haemostasis*, 118(1), 6–27. <https://doi.org/10.1160/TH17-09-0630>
 20. Taraseviciene-Stewart, L., & Voelkel, N. (2008). Molecular pathogenesis of emphysema. *Journal of Clinical Investigation*, 118(2), 394–402. DOI: 10.1172/JCI31811.
 21. Dong, L., Liu, Z., & Chen, K. (2024). The persistent inflammation in COPD: is autoimmunity the core mechanism? *European Respiratory Review*, 33(171), 230137. <https://doi.org/10.1183/16000617.0137-2023>
 22. Caramori, G., Ruggeri, P., & Di Stefano, A. (2018). Autoimmunity and COPD: Clinical Implications. *Chest*, 153(6), 1424–1431. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.033>
 23. Coppolino, I., Ruggeri, P., & Nucera, F. (2018). Role of Stem Cells in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Emphysema. *COPD*, 15(5), 536–556. <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1536116>
 24. Scott, D., Vallejo, M., & Patel, R. (2013). Heterogenic endothelial responses to inflammation: role for differential N-glycosylation and vascular bed of origin. *Journal of the American Heart Association*, 2(4), e000263. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000263>
 25. Li, L., Hu, J., & He, T. (2015). P38/MAPK contributes to endothelial barrier dysfunction via MAP4 phosphorylation-dependent microtubule disassembly in inflammation-induced acute lung injury. *Scientific Reports*, 5, 8895. <https://doi.org/10.1038/srep08895>
 26. Wang, L., Taneja, R., & Razavi, H. (2012). Specific role of neutrophil inducible nitric oxide synthase in murine sepsis-induced lung injury in vivo. *Shock*, 37(5), 539–547. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31824dcb5a>
 27. Kyomoto, Y., Kanazawa, H., & Tochino, Y. (2019). Possible role of airway microvascular permeability on airway obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*, 146, 137–141. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.12.007>
 28. Fratta Pasini, A., Ferrari, M., & Stranieri, C. (2016). Nrf2 expression is increased in peripheral blood mononuclear cells derived from mild–moderate ex-smoker COPD patients with persistent oxidative stress. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11, 1733–1743. <https://doi.org/10.2147/COPD.S102218>
 29. Kirkham, P., & Barnes, P. J. (2013). Oxidative stress in COPD. *Chest*, 144(1), 266–273. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2664>
 30. Gieseg, S., Crone, E., Flavall, E., & Amit, Z. (2008). Potential to inhibit growth of atherosclerotic plaque development through modulation of macrophage neopterin/7,8-dihydroneopterin synthesis. *British Journal of Pharmacology*, 153(4), 627–635. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707408>
 31. Amsellem, V., Gary-Bobo, G., & Marcos, E. (2011). Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 184(12), 1358–1366. <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0802OC>
 32. Ahmad, T., Sundar, I., & Lerner, C. (2015). Impaired mitophagy leads to cigarette smoke stress-induced cellular senescence: implications for chronic obstructive pulmonary disease. *FASEB Journal*, 29(7), 2912–2929. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268276>
 33. Cannizzo, E., Clement, C., & Sahu, R. (2011). Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence. *Journal of Proteomics*, 74(11), 2313–2323. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2011.06.005>

34. Young, T., Palta, M., & Dempsey, J. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine*, 328(17), 1230–1235. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304293281704>
35. Marin, J. M., Carrizo, S. J., Vicente, E., & Agusti, A. G. (2005). Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure. *The Lancet*, 365(9464), 1046–1053. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71141-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71141-7)
36. Marin, J. M., Agusti, A., & Villar, I. (2012). Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*, 307(20), 2169–2176. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.3418>
37. Yaggi, H., Concato, J., & Kernan, W. (2005). Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *New England Journal of Medicine*, 353(19), 2034–2041. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043104>
38. Arzt, M., Luigart, R., & Schum, C. (2012). Sleep-disordered breathing in deep vein thrombosis and acute pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*, 40(4), 919–924. <https://doi.org/10.1183/09031936.00176711>
39. Arnulf, I., Merino-Andreu, M., & Perrier, A. (2002). Obstructive sleep apnea and venous thromboembolism. *JAMA*, 287(20), 2655–2656. <https://doi.org/10.1001/jama.287.20.2655>
40. Marshall, N., Wong, K., & Liu, P. (2008). Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*, 31(8), 1079–1085.
41. Peker, Y., Glantz, H., & Eulenburg, C. (2016). Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 194(5), 613–620. <https://doi.org/10.1164/rccm.201601-0088OC>
42. McEvoy, R., Antic, N., & Heeley, E. (2016). CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *New England Journal of Medicine*, 375(10), 919–931. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606599>
43. Sánchez-de-la-Torre, M., Sánchez-de-la-Torre, A., & Bertran, S. (2020). Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), 359–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30271-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30271-1)
44. Lu, Y., Chang, R., & Yao, J. (2019). Effectiveness of long-term using statins in COPD: a network meta-analysis. *Respiratory Research*, 20(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0984-3>
45. Arian, A., Moghadam, S. G., & Kazemi, T. (2017). The Effects of Statins on Pulmonary Artery Pressure in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 6(1), 27–30. <https://doi.org/10.4103/2279-042X.200985>
46. Chen, X., Hu, F., & Chai, F. (2023). Effect of statins on pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Thoracic Disease*, 15(7), 3944–3952. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-1042>
47. Frantzi, N., Nguyen, X. P., & Herr, C. (2024). Statins did not reduce the frequency of exacerbations in individuals with COPD and cardiovascular comorbidities in the COSYCONET cohort. *Respiratory Research*, 25(1), 207. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02822-1>
48. Zhou, Q., & Liao, J. K. (2022). Pleiotropic effects of statins: focus on Rho GTPases. *Circulation Research*, 130(2), 237–250. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319930>

49. Leoncini, M., Toso, A., & Maioli, M. (2021). Early high-dose atorvastatin for contrast-induced nephropathy prevention. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(24), 3097–3108. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.048>
50. Mroz, R. M., & Lisowski P. J. (2015). Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 66(1), 111–128.
51. Young, R. P., & Hopkins R. J. (2013). Update on the potential role of statins in chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 7(5), 533–544. <https://doi.org/10.1586/17476348.2013.838018>
52. Gerasimov, E. B. (2021). Effects of atorvastatin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditinskiy Zhurnal*, (120), 81.
53. Smakotin, S. A. (2020). Effect of atorvastatin on endothelin-1 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*, (53), 38. (In Russia).
54. Sholkova M. V., & Dotsenko E. A. (2019). Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary diseases. *Neotlozhnaya Kardiologiya i Kardiovaskulyarnye Riski*, 3(1), 539–545. (In Russia).
55. Dang, H., Song, B., & Dong, R. (2018). Atorvastatin reverses the dysfunction of human umbilical vein endothelial cells induced by angiotensin II. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16(6), 5286–5297. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6846>
56. Pirro, M., Schillaci, G., & Mannarino, M. R. (2019). Effects of atorvastatin on endothelial function and eNOS activity in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*, 287, 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.901>
57. Sandhu, S., Wiebe, N., Fried, L. F. (2020). Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(5), 1055–1065. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019080798>
58. Mortensen, M., Afzal, S., Nordestgaard, B., & Falk, E. (2015). The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification. *European Heart Journal*, 36(36), 2446–2453. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv251>
59. Samorukov, E. I., (2022). Effect of statin therapy on C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy*, (52), 41. (In Russia).
60. Criner, G., Connett, J., & Aaron, S. (2014). Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *New England Journal of Medicine*, 370(23), 2201–2210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403086>
61. Lee, T., Chen, C., Shen, H., & Chang, N. (2009). Effects of pravastatin on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Clinical Science*, 116(6), 497–505. <https://doi.org/10.1042/CS20080241>
62. Reed, R., Iacono, A., & DeFilippis, A. (2011). Statin therapy is associated with decreased pulmonary vascular pressures in severe COPD. *COPD*, 8(2), 96–102. <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.558545>
63. Lee, T., Lin, M., & Chang, N. (2008). Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with COPD receiving pravastatin. *American Journal of Cardiology*, 101(4), 530–535. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.09.102>
64. Ghobadi, H., Lari, S., & Pourfarzi, F. (2014). The effects of atorvastatin on mustard-gas-exposed patients with COPD. *Journal of Research in Medical Sciences*, 19(2), 99–105.
65. Lieb, W., Zachariah, J., & Xanthakis, V. (2010). Clinical and genetic correlates of circulating angiopoietin-2 and soluble Tie-2 in the community. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 3(3), 300–306. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.914556>

66. Lorbeer, R., Baumeister, S., & Dörr, M. (2013). Circulating angiotensin-2, its soluble receptor Tie-2, and mortality in the general population. *European Journal of Heart Failure*, 15(12), 1327–1334. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft117>
67. Gottlieb, D., Lederer, D., & Kim, J. (2022). Effect of positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea on circulating Angiotensin-2. *Sleep Medicine*, 96, 119–121. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.05.007>
68. Calfee, C., Gallagher, D., & Abbott, J. (2012). Plasma angiotensin-2 in clinical acute lung injury. *Critical Care Medicine*, 40(6), 1731–1737. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182451c87>
69. Barnett, N., & Ware, L. (2011). Biomarkers in acute lung injury. *Critical Care Clinics*, 27(3), 661–683. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2011.04.001>
70. Ware, L., Zhao, Z., & Koyama, T. (2017). Derivation and validation of a two-biomarker panel for diagnosis of ARDS. *Trauma Surgery & Acute Care Open*, 2(1), e000121. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2017-000121>
71. Albert, R., Smith, B., Perlman, C., & Schwartz, D. (2019). Is Progression of Pulmonary Fibrosis due to Ventilation-induced Lung Injury? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(2), 140–151. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0497PP>
72. Vasques, F., Duscio, E., & Cipulli, F. (2018). Determinants and Prevention of Ventilator-Induced Lung Injury. *Critical Care Clinics*, 34(3), 343–356. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2018.03.004>
73. Craig, D.B., & McCarthy, D. S. (1972). Airway closure and lung volumes during breathing with maintained airway positive pressures. *Anesthesiology*, 36(6), 540–543. <https://doi.org/10.1097/00000542-197206000-00004>
74. Andersson, B., Lundin, S., & Lindgren, S. (2011). End-expiratory lung volume and ventilation distribution with different continuous positive airway pressure systems. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 55(2), 157–164. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2010.02337.x>
75. Chang, H., Wang, B., Kuan, P., & Shyu, K. (2003). Cyclical mechanical stretch enhances angiotensin-2 and Tie2 receptor expression. *Clinical Science*, 104(4), 421–428.
76. Scholz, A., Plate, K., & Reiss, Y. (2015). Angiotensin-2: a multifaceted cytokine. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1347, 45–51. <https://doi.org/10.1111/nyas.12726>
77. Maisonpierre, P., Suri, C., & Jones, P. (1997). Angiotensin-2, a natural antagonist for Tie2. *Science*, 277(5322), 55–60. <https://doi.org/10.1126/science.277.5322.55>
78. Fiedler, U., Scharpfenecker, M., & Koidl, S. (2004). The Tie-2 ligand angiotensin-2 is stored in endothelial cell Weibel–Palade bodies. *Blood*, 103(11), 4150–4156. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3685>
79. Scharpfenecker, M., Fiedler, U., Reiss, Y., & Augustin, H. (2005). Angiotensin-2 destabilizes quiescent endothelium. *Journal of Cell Science*, 118(4), 771–780. <https://doi.org/10.1242/jcs.01653>
80. Gao, S., Emin, M., & Thoma, T. (2021). Complement promotes endothelial von Willebrand factor and angiotensin-2 release in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 44(4), zsa286, <https://doi.org/10.1093/sleep/zsa286>
81. Gottlieb, D., Yenokyan, G., & Newman, A. (2010). Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure. *Circulation*, 122(4) 352–360. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801>
82. Villar, I., Izuel, M., & Carrizo, S. (2009). Medication adherence and persistence in severe obstructive sleep apnea. *Sleep*, 32(5), 623–628. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.5.623>

83. Souza, S., Santos, R., & Santos, I. (2021). Obstructive Sleep Apnea, Sleep Duration, and Associated Mediators With Carotid Intima-Media Thickness. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 41(4), 1549–1557. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315644>

Поступила в редакцию
19.01.2026 г.

Принята к публикации
30.01.2026 г.

Ссылка для цитирования:

Сабиров И. С., Кинванлун И. Г., Толебаева А. А., Джайлобаева К. А., Хасанова Ш. Ш., Сабирова А. И. Эндотелиальная дисфункция при хронической обструктивной болезни легких и возможности использования статинов // Бюллетень науки и практики. 2026. Т. 12. №3. С. 298-318. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/124/36>

Cite as (APA):

Sabirov, I., Kinvanlun, I., Tolebaeva, A., Djaylobaeva, K., Khasanova, Sh., & Sabirova, A. (2026). Endothelial Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Possibility of Using Statins. *Bulletin of Science and Practice*, 12(3), 298-318. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/124/36>