

Т. О. Перцева, Д. С. Михайліченко
СИРОВАТКОВИЙ РІВЕНЬ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ- β_1 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЙОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ПОКАЗНИКАМИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

РОСТА- β_1 У БОЛЬНИХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

Т. О. Перцева, Д. С. Михайліченко

Резюме

В настоящее время активно изучаются маркеры воспаления и фиброза у больных ХОЗЛ, как непосредственно в ткани легких, так и в сыворотке крови. Один из таких маркеров — трансформирующий фактор роста- β_1 (ТФР- β_1). ТФР- β_1 — один из основных факторов, которые приводят к структурным изменениям в стенке бронха и развитию необратимого компонента обструкции дыхательных путей.

Цель исследования — определить сывороточный уровень ТФР- β_1 у больных ХОЗЛ в стабильную фазу патологического течения и установить его взаимосвязь с клинико-функциональными показателями.

Материалы и методы. В исследование было включено 37 больных ХОЗЛ. Обследование больных включало общеклинические методы, определение сывороточного уровня ТФР- β_1 методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено, что у больных ХОЗЛ уровень ТФР- β_1 был выше, чем у лиц контрольной группы и составил 7697,77 [4294,35–16269,50] пг/мл в отличие от 2620,50 [2267,74–2976,20] пг/мл у здоровых. Уровень ТФР- β_1 зависел от тяжести течения ХОЗЛ — наиболее низкий уровень наблюдался среди больных со II стадией болезни, а самый высокий — с IV стадией. Определялась достоверная положительная корреляционная связь между сывороточным уровнем ТФР- β_1 и индексом пачка/лет ($r = 0,369$, $p = 0,026$), что указывает на влияние продолжительности курения на сывороточный уровень ТФР- β_1 .

Выводы. Среди обследованных больных ХОЗЛ у 59,45 % обнаружили уровень ТФР- β_1 выше, чем у здоровых. Уровень ТФР- β_1 зависел от тяжести течения ХОЗЛ и длительности курения. Больные с меньшим количеством обострений за прошедший год имели более высокий сывороточный уровень ТФР- β_1 , чем больные с частыми обострениями.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, трансформирующий фактор роста- β_1 .

Укр. пульмонолог. журнал. 2016, № 4, С. 33–36.

Перцева Тетяна Олексіївна

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Завідувачка кафедри внутрішньої медицини 1

Член-кор. НАМН України

Д. мед. н., професор

9, вул. Дзержинського, м. Дніпропетровськ, 49044, Україна,

Тел.: 38 056 713-52-57, dsma@dsma.dp.ua

SERUM LEVEL OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β_1 IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ITS CORRELATION WITH CLINICAL AND FUNCTIONAL INDICES

T. O. Pertseva, D. S. Myhailichenko

Abstract

Currently, much attention is devoted to biomarkers of inflammation and fibrosis in COPD patients both in lung tissue and blood serum. One of them, transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), plays a central role in structural changes of the bronchial wall, leading to irreversible airway obstruction.

Aim was to determine the serum level of TGF- β_1 in COPD patients and its correlation with clinical and functional indices.

Materials and methods. We examined 37 COPD patients using clinical methods. TGF- β_1 level was measured by enzyme-linked immunoassay.

Results. We found that plasma level of TGF- β_1 was significantly elevated in COPD patients compared with healthy controls: 7697,77 [4294,35–16269,50] pg/ml vs 2620,50 [2267,74–2976,20] pg/mL. The level of TGF- β_1 depended on COPD severity; the lowest level was observed among COPD patients with stage II, and the highest in patients with stage IV of the disease. Increased serum TGF- β_1 level correlated with smoking index in pack/years ($r = 0,369$, $p = 0,026$), indicating the influence of cigarette smoking duration on serum TGF- β_1 level.

Conclusions. We found elevated plasma TGF- β_1 level in 59,45 % of COPD patients. The level of TGF- β_1 depended on disease severity and duration of cigarette smoking. Serum level of TGF- β_1 negatively correlated with number of exacerbations in the previous year.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, transforming growth factor- β_1 .

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 4:33–36.

Tatyana O. Pertseva

Dnipropetrovsk State Medical Academy

Head of the department of internal medicine 1

Corresponding member of National Academy

of Medical Sciences of Ukraine, professor

9, Dzerzhynskiy str., Dniepropetrovsk, 49044, Ukraine,

Tel.: 380567135257, dsma@dsma.dp.ua

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є захворюванням, виникнення і розвиток якого обумовлені дією ряду ендогенних і екзогенних факторів [2]. За даними наукових досліджень куріння є фактором ризику цієї хвороби у 80–90 % випадків [4, 7]. Постійний вплив куріння на бронхіальне дерево призводить до персистування хронічного запалення в стінках бронхів, яке з часом набуває системного характеру [4, 3]. Саме тому, на даний час активно вивчаються маркери запалення та фіброзу у хворих на ХОЗЛ, як безпосередньо в тканині легень, так і в сироватці крові.

Одним із маркерів, який викликає інтерес вчених є трансформуючий фактор росту- β_1 (ТФР- β_1) — цитокін, який бере участь в процесах клітинної проліферації, диференціації та запаленні [3]. Основною властивістю ТФР- β_1 є вплив на етапи фіброзування, такі як накопичення білків екстрацелюлярного матриксу — колагену та фібронектину [8]. ТФР- β_1 один із основних факторів, що призводять до структурних змін в стінці бронха і появі незворотного компоненту обструкції дихальних шляхів [10].

Так, встановлений високий рівень ТФР- β_1 в легеновому епітелії хворих на ХОЗЛ, які тривало курили та у курців без ХОЗЛ порівняно зі здоровими особами, які

ніколи не курили [9]. Kaner і співавт. визначили, що рівень ТФР- β_1 був підвищений в бронхоальвеолярній лаважній рідині (БАЛР) у хворих на ХОЗЛ та практично здорових, які курили, порівняно зі здоровими особами, які ніколи не курили [5]. Визначення рівня ТФР- β_1 в біоптатах бронхів та в БАЛР є інформативними методами, але інвазивними та складними для хворого.

Простішим і доступнішим є визначення рівня ТФР- β_1 в сироватці крові. Так, Мак і співавт. визначили, що у хворих на ХОЗЛ рівень ТФР- β_1 в плазмі крові значно вищий порівняно зі здоровими особами, мав негативний зв'язок з рівнем об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) та форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) [6].

У зв'язку з вищенаведеним метою нашого дослідження було визначити сироватковий рівень ТФР- β_1 у хворих на ХОЗЛ в стабільну фазу патологічного перебігу та встановити його взаємозв'язок з клініко-функціональними показниками.

Матеріали та методи досліджень

До дослідження було включено 37 хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного перебігу (33 чоловіки і 4 жінки, середній вік — $(63,4 \pm 1,2)$ роки, медіанне значення об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) — 46,6 % належної величини), які склали основну групу. До контрольної групи увійшли 10 відносно здорових осіб (9 чоловіків та 1 жінка), середній вік — $(61,34 \pm 2,34)$ роки.

Усі хворі знаходились у стабільній фазі захворювання не менше, ніж два місяці, і отримували базисну терапію відповідно до клінічної групи згідно з Наказом МОЗ України № 555 [2].

Усі обстежені підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

У дослідження не включались хворі з тяжкою супутньою патологією інших органів та систем (серцево-судинної, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів, органу зору тощо).

Обстеження хворих включало загальноклінічні методи, спірометрію з оцінкою ОФВ₁ після проби з бронхолітиком на апараті MasterScreen Body/Diff (Jaeger, Німеччина).

Усім обстеженим хворим вимірювався рівень ТФР- β_1 у плазмі. Цільна венозна кров збиралась до вакуїтнерів після 20 хвилин відпочинку хворих, натще і до ранкового прийому будь-яких лікарських засобів. Протягом не більше ніж 20 хвилин після забору крові плазма відокремлювалась центрифугуванням (1500 * г впродовж 15 хвилин) з послідовним переносом до інших пробірок та заморожуванням до -70 °С. Сироватковий рівень маркера фіброзу ТФР- β_1 визначався методом імуноферментного аналізу за допомогою набору для кількісного визначення рівня ТФР- β_1 –BMS249/4 BMS249/4TEN, Human TGF- β_1 (Bender MedSystems GmbH, (Австрія)).

Отримані результати були оброблені за допомогою програми «Microsoft Office Excel» та «Statistica 6». Для порівняння двох незалежних груп показників використовувався тест Манна-Уїтні (U). Залежність між змінними оцінювалась за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (R). Вірогідність відмінностей відносних показ-

ників (розподілу даних) проводилась за критерієм Хі-квадрат (χ^2). Значущими вважались відмінності між групами при $p < 0,05$. Аналіз показників з нормальним розподілом проводився за середнім значенням та помилкою середнього, з ненормальним розподілом — за медіаною та квантилями (Me [25–75]).

Результати та їх обговорення

В результаті проведеного дослідження було підтверджено, що у хворих на ХОЗЛ відбуваються зміни вмісту ТФР- β_1 в сироватці крові. Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ рівень ТФР- β_1 в цілому по групі був вище, ніж у осіб контрольної групи, і становив 7697,77 [4294,35–16269,50] пг/мл на відміну від 2620,50 [2267,74–2976,20] пг/мл у здорових, $p = 0,000$ (табл. 1). Що вірогідно підтверджує участь цього цитокіну у патогенезі хвороби.

Таблиця 1

Рівень ТФР- β_1 у обстежених хворих на ХОЗЛ

| Підгрупи обстежених | ОФВ ₁ , % належн. | ТФР- β_1 (пг/мл) |
|--------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| ХОЗЛ II ст. (n = 12) | 59,40 [55,80–69,0]* | 5645,16 [3293,77–6693,55]^ |
| ХОЗЛ III ст. (n = 21) | 40,80 [38,80–44,40]* | 8511,9 [4516,13–16384,60]^# |
| ХОЗЛ IV ст. (n = 4) | 27,75 [25,15–28,9]* | 12627,75 [8260,37–26659,55]^& |
| Контрольна група | 98,40 [89,53–105,34] | 2620,50 [2267,74–2976,20] |

Примітки : * – $p < 0,01$ порівняно з контрольною групою; ^ – $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою; # – $p_{II-III} < 0,05$; & – $p_{II-IV} < 0,01$.

З вищенаведених даних видно, що рівень ТФР- β_1 залежав від тяжкості перебігу ХОЗЛ, так найнижчий рівень спостерігався серед хворих з II стадією хвороби, а найвищий — при IV стадії. Рівні ТФР- β_1 у хворих III та IV стадії захворювання були порівняні між собою та достовірно вищі, ніж у хворих з II стадією ХОЗЛ ($p = 0,014$, $p = 0,008$), що може свідчити про посилення процесів фіброзування та формування незворотних змін в стінках бронхів у даної категорії хворих.

Індивідуальний аналіз показав, що можна виділити дві підгрупи хворих на ХОЗЛ в залежності від рівня ТФР- β_1 : перша група — 22 хворих з досить високим рівнем маркера, друга — 15 хворих з рівнем, який не відрізнявся від показника у практично здорових осіб. Рівень ТФР- β_1 у групах представлений у табл. 2.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів на підгрупи за рівнем ТФР- β_1

| Групи обстежених | ТФР- β_1 пг/мл (Med [25 %–75 %]) |
|---------------------------|--|
| Група 1 (n = 22) | 13432,83 [7056,45–16912,10]*# |
| Група 2 (n = 15) | 3574,53 [3188,58–4416,13] |
| Контрольна група (n = 10) | 2620,50 [2267,74–2976,20] |

Примітки : * – $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою; # – $p < 0,05$ порівняно між підгрупами.

Медіани, квантили та викиди по підгрупах щодо рівня ТФР- β_1 представлені на рис. 1.

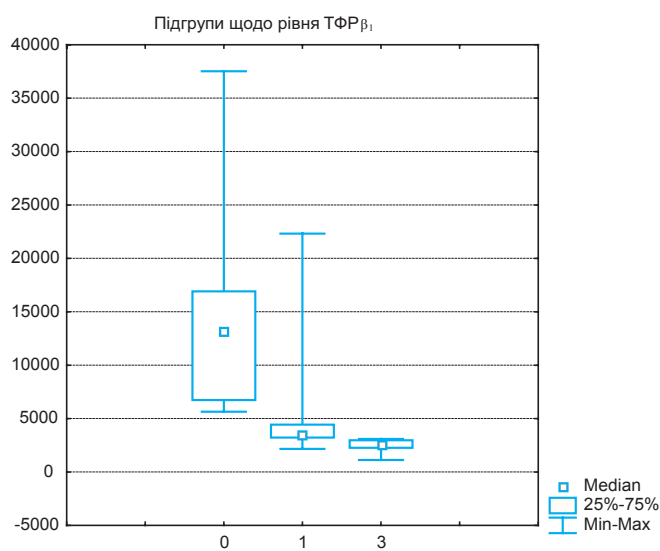


Рис. 1. Сироваткові рівні ТФР- β_1 (нг/мл) (квартили, відхилення, викиди) у досліджуваних підгрупах: 0 — підгрупа хворих на ХОЗЛ з високими показниками сироваткового рівня ТФР- β_1 ; 1 — підгрупа хворих на ХОЗЛ з нормальними показниками сироваткового рівня ТФР- β_1 ; 2 — контрольна група.

Клініко-антропометричні та анамнестичні дані обстежених представлені у табл. 3.

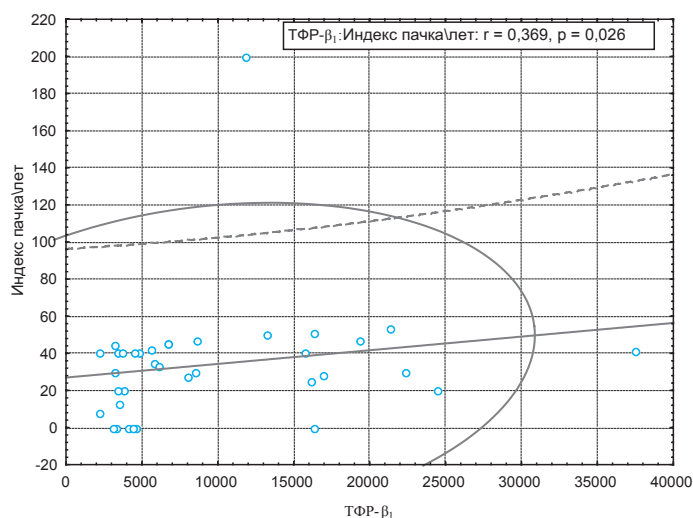


Рис. 2. Кореляційний зв'язок рівня ТФР- β_1 з індексом пачка-рік.

ТФР- β_1 (група 2) мали більшу кількість загострень за минулий рік, аніж хворі з низьким рівнем ТФР- β_1 . Кількість загострень за минулий рік у хворих першої

Таблиця 3

Клініко-антропометричні характеристики обстежених

| Показники | Групи хворих | | Група контролю (n=10) | p |
|---|-------------------|--------------------|-----------------------|---|
| | Група 1 (n = 19) | Група 2 (n = 17) | | |
| Вік, роки $M \pm m$, | 64,68 \pm 6,74 | 62,35 \pm 7,88 | 61,34 \pm 2,34 | $p_{1-2}=0,621$; $p_{1-к}=0,303$; $p_{2-к}=0,691$; |
| Стать: | | | | |
| чоловіки | 21 (95,45 %) | 12 (80 %) | 9 (90 %) | $p_{1-2}=0,132$; $p_{1-к}=0,322$; $p_{2-к}=0,521$; |
| жінки | 1 (4,55 %) | 3 (20 %) | 1 (10 %) | |
| Вага, $M \pm m$, кг | 85,84 \pm 14,28 | 83,64 \pm 16,04 | 88,71 \pm 9,01 | $p_{1-2}=0,345$; $p_{1-к}=0,484$; $p_{2-к}=0,673$ |
| Зріст $M \pm m$ см | 174,36 \pm 7,01 | 172,82 \pm 11,63 | 179,21 \pm 10,34 | $p_{1-2}=0,626$ $p_{1-к}=0,245$; $p_{2-к}=0,173$ |
| Куріння: | | | | |
| Курці n (%) | 12 (54,54 %) | 4 (26,67 %) | – | $p_{1-2}=0,383$ |
| Екс-курці n (%) | 10 (45,46 %) | 11 (73,33 %) | – | $p_{1-2}=0,144$ |
| Індекс пачка/рік серед екс- та активних курців Med [25 %-75 %] | 41,0 [28,0–47,0] | 20,0 [0,0–30,0] | – | $p_{1-2}=0,017$ |
| Тривалість захворювання, Med [25 %-75 %] | 8,0 [5,0–20,0] | 6,0 [5,0–8,5] | – | $p_{1-2}=0,532$ |

Під час аналізу клініко-антропометричних даних виявили, що хворі обох підгруп та контрольної групи були порівняні за віком, вагою та зростом.

Хворі першої та другої підгруп достовірно не відрізнялися за статусом куріння. Але слід зазначити, що хворі першої і другої підгрупи відрізнялися за індексом пачка/рік ($p = 0,017$) (табл. 3). Хворі з підвищеним рівнем ТФР- β_1 мали більше тютюнове навантаження. Різниця між рівнем маркера фіброзу у курців та екс-курців встановлено не було.

При цьому у хворих на ХОЗЛ був визначений достовірний позитивний кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем ТФР- β_1 та індексом пачка-рік ($r = 0,369$, $p = 0,026$) (рис. 2). Що вказує на вплив тривалості куріння на сироватковий рівень ТФР- β_1 .

Важливо зазначити, що хворі з низьким рівнем

групи становила 1 [1–2] а у хворих другої групи 2 [2–3] ($p = 0,019$).

Між кількістю загострень за минулий рік та рівнем ТФР- β_1 встановлений негативний кореляційний зв'язок з ($r = -0,378$, $p = -0,029$). Ці дані, вірогідно, свідчать про переважання процесів фіброзування над процесами запалення у хворих з меншою кількістю загострень, але ці дані потребують подальших досліджень. Як відомо, ТФР- β_1 має пригнічуючі ефекти на імунну систему, а саме на синтез запальних цитокінів, відповідь лімфоцитів на IL-2, -4 і -7, формування цитотоксичних NK- і T-клітин [10]. Таким чином, він є елементом зворотної регуляції імунної відповіді і, перш за все, запальної реакції [11].

За даними спірометрії у обох групах хворих переважали обструктивні порушення. (табл. 4).

Таблиця 4

Результати досліджень функції зовнішнього дихання хворих

| Показники Med [25 %–75 %] | Групи хворих | | p |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| | Група 1 (n = 19) | Група 2 (n = 17) | |
| ОФВ ₁ (%) | 41,4 [34,0–49,5] | 47,35 [40,8–64,4] | 0,016 |
| ФЖЕЛ (%) | 84,25 [77,5–94,0] | 90,2 [76,1–110,1] | 0,268 |
| ОФВ ₁ /ФЖЕЛ | 0,38 [0,34–0,49] | 0,56 [0,38–0,64] | 0,034 |

Аналізуючи підгрупи хворих за показниками ФЗД визначили, що хворі з високим рівнем ТФР- β_1 мали достовірно нижчі показники ОФВ₁ та індексу ОФВ₁/ФЖЕЛ та були порівняні за рівнем ФЖЕЛ.

Оскільки найчастіше супутньою патологією, серед хворих на ХОЗЛ є серцево-судинна патологія [1], групи були співставлені по розподілу цієї патології. Виявлено, що хворих на ішемічну хворобу серця в групі 1 було 9 (47,36 %), в 2 — 5 (29,41 %); гіпертонічну хворобу 10

(52,63 %), і 8 (47,05 %) відповідно. Статистично достовірних відмінностей між групами за супутньою патологією не виявлено.

Висновки

1. Серед обстежених клінічно однорідних хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу перебігу у більшій частини хворих (59,45 %) виявили підвищений рівень ТФР- β_1 11963,83 [7056,45–16912,10]. Показник був достовірно вищий порівняно зі здоровими (p = 0,004).

2. Хворі з високим рівнем ТФР- β_1 мали тяжчий перебіг захворювання, ніж хворі з низьким рівнем ТФР- β_1 .

3. За даними дослідження на підвищення сироваткового рівня ТФР- β_1 впливало тютюнове навантаження за індексом пачка/рік (p = 0,026).

4. Хворі з меншою кількістю загострень за минулий рік мали вищий сироватковий рівень ТФР- β_1 порівняно з хворими з частими загостреннями, що може вказувати на переважання процесів запалення над фіброзуванням у хворих з частими загостреннями.

ЛІТЕРАТУРА

- Gashinova, K. Yu. Системні прояви та коморбідність у амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ. / К. Ю. Гашинова // Укр. пульмонолог. журн. — 2013. — № 2. — С. 41–45.
- Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» / Київ, 2013. — 146 с.
- Barnes, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms [Text] / P. J. Barnes, S. D. Shapiro, R. A. Pauwels [et al.] // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 22. — P. 672–688.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2010) // Electronic Resources: www.goldcopd.com
- Kaner, R. J. Smoking Increases TGF β 1 In Lung Epithelial Lining Fluid And Modifies TGF β -Related Gene Expression In Smoking-Relevant Lung Cells [Text] / R. J. Kaner // Am J Respir Crit Care Med. — 2013. — Vol. 187. — A 11003. Режим доступу: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccmconference.2013.187.1_MeetingAbstracts.A1103
- Mak, C. W. Elevated plasma TGF- β 1 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. C. Mak, M. M. Chan-Yeung, K. S. Chan, K. Choo [et al.] // Respir. Med. — 2009. — Vol. 103. — P.1083–1089.
- Respiratory Epidemiology [Text] / European Respiratory Monograph. — Edited by I. Annesi-Maesano, B. Lundbäck, G. Viegi. — 2014. — 301 p.
- Sheppard, D. Transforming Growth Factor- β . A Central Modulator of Pulmonary and Airway Inflammation and Fibrosis. [Text] / D. Sheppard // Proc Am. Thorac. Soc. — 2006. — Vol. 3. — P. 413–417.
- Takizawa, H. Increased expression of transforming growth factor-beta1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Text] / H. Takizawa, M. Tanaka, K. Takami, T. Ohtoshi [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. — 163. — P. 1476–1483.
- Verhamme, F. M. Transforming Growth Factor-b Superfamily in Obstructive Lung Diseases More Suspects Than TGF-b Alone. [Text] / F. M. Verhamme, K. R. Bracke, G. F. Joos, G. G. Brusselle // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 2015. — Vol. 52. — P. 653–662.
- Worthingtona, J. J. Clinical and fundamental aspects of monocyte, macrophage and dendritic cell plasticity Regulation of TGF β in the immune system: An emerging role for integrins and dendritic cells. [Text] / J. J. Worthingtona, T. M. Fentona, B. I. Czajkowska [et al.] // Immunobiology. — 2012. — Vol. 217. — P. 1259–1265.
- Yang, Y. C. Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling [Text] / Y. C. Yang, N. Zhang1, K. V. Crombruggen, G. H. Hu, S. L. Hong, C. Bachert // Allergy. — 2012. — Vol. 67. — P. 1193–1202.

REFERENCES

- Gashinova KYu. Systemni proyavy ta komorbidnist u ambulatorynykh patsiyentiv KHOZL (Systemic effects and comorbidity in outpatients with COPD). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2013;No 2:41–45.
- Nakaz MOZ Ukrainy № 555 vid 27.06.2013 r. «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomogy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoryuvanni legeny». Kyiv. 2013;146 p. (Decree of MOH of Ukraine № 555 from 27.06.2013. «On approval and introduction of medical and technological documents for standardization of care in chronic obstructive pulmonary disease». Kyiv. 2013;146 p.)
- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur. Respir. J. 2003;22:672–688.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2010). Available at: www.goldcopd.com
- Kaner RJ. Smoking Increases TGF β 1 In Lung Epithelial Lining Fluid And Modifies TGF β -Related Gene Expression In Smoking-Relevant Lung Cells. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:A11003. Available at: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccmconference.2013.187.1_MeetingAbstracts.A1103
- Mak CW, Chan-Yeung MM, Chan KS, Choo K, et al. Elevated plasma TGF- β 1 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir. Med. 2009;103:1083–1089.
- Annesi-Maesano I, Lundbäck B, Viegi G. Respiratory Epidemiology. European Respiratory Monograph. 2014;301 p.
- Sheppard D. Transforming Growth Factor- β . A Central Modulator of Pulmonary and Airway Inflammation and Fibrosis. Proc Am. Thorac. Soc. 2006;3:413–417.
- Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtoshi T, et al. Increased expression of transforming growth factor-beta1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001;163:1476–1483.
- Verhamme FM, Bracke KR, Joos GF, Brusselle GG. Transforming Growth Factor-b Superfamily in Obstructive Lung Diseases More Suspects Than TGF-b Alone. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2015;52:653–662.
- Worthingtona JJ, Fentona TM, Czajkowska BI, et al. Clinical and fundamental aspects of monocyte, macrophage and dendritic cell plasticity Regulation of TGF β in the immune system: An emerging role for integrins and dendritic cells. Immunobiology. 2012;217:1259–1265.
- Yang YC, Zhang1 N, Crombruggen KV, Hu GH, Hong SL, Bachert C. Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling. Allergy. 2012;67:1193–1202.