

А.Е. Шуганов<sup>1</sup>, Н.А. Распопина<sup>\*2</sup>, Ж.М. Салмаси<sup>3</sup>,  
Ф.Н. Палеев<sup>1</sup>, Е.Г. Шуганов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ГОУ ВПО МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>3</sup> — ГОУ ВПО РНИМУ Н.И. им. Пирогова Росздрава, Москва, Россия

## РОЛЬ КУРЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОГО И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА НАЧАЛЬНОМ ЭТАПЕ ХОБЛ

A.E. Shuganov<sup>1</sup>, N.A. Raspopina<sup>2</sup>, J.M. Salmasi<sup>3</sup>, F.N. Paleev<sup>1</sup>, E.G. Shuganov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — M.F. Vladimirkii MONIKI, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — I.M. Mecnikov 1 st Moscow State medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> — N.I. Pirogov RNIMU Roszdrava, Moscow, Russia

## SMOKING'S ROLE IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL AND SYSTEMIC INFLAMMATION AT THE INITIAL STAGE COPD

### Резюме

ХОБЛ характеризуется наличием патологического воспалительного ответа в легких. Воспаление качественно и количественно отличается от такового у курильщиков и лиц без никотиновой зависимости. Имеются данные в пользу наличия при ХОБЛ системного воспаления, которое, вероятно, берет начало в легких. Состояние иммунной системы исследовалось на основе содержания в крови цитотоксических лимфоцитов, таких как цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки у больных ХОБЛ 2 ст. Под наблюдением находились 42 больных ХОБЛ 2 степени тяжести согласно критериям GOLD 2014 г. Из них 22 пациента с ХОБЛ 2 ст. имели индекс курения не менее 20 пачка\лет, и 20 больных, которые никогда не курили. У всех больных отсутствовали данные об атопии и бронхиальной астмы в анамнезе. Все обследуемые больные получали ингаляционный М-холинолитик — тiotропия бромида моногидрат 18 мкг и по требованию короткодействующие бронхолитики по 2 вдоха. Возраст больных, составивших 1 группу (курящих) от 50 до 62 лет (средний возраст 54,1±1,3 года), возраст обследуемых 2-ой группы — 58-75 лет (58,21±0,7 года). Методами непрямой иммунофлюоресценции определялись относительное и абсолютное содержание в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующие антигены CD3, CD4, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95, мембранные иммуноглобулины mIgM и mIgG. В результате проведенного исследования оказалось, что у больных уже на ранних стадиях ХОБЛ 2 ст. наблюдалось достоверное изменение содержания в крови цитотоксических лимфоцитов, независимо от пристрастия к курению. Но при курении признаки «оксидативного стресса» выражены сильнее, что приводит к более быстрому и возможно, в дальнейшем, более тяжелому течению болезни. Таким образом, для ХОБЛ характерно развитие системного воспаления, однако, лежащие в его основе механизмы, а также целесообразность и практическая возможность подавления воспалительных процессов требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, цитотоксические лимфоциты, «оксидативный стресс»

**Для цитирования:** Шуганов А.Е., Распопина Н.А., Салмаси Ж.М., Палеев Ф.Н., Шуганов Е.Г. РОЛЬ КУРЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОГО И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА НАЧАЛЬНОМ ЭТАПЕ ХОБЛ. Архивъ внутренней медицины. 2017;7(2): 139-144. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-139-144

### Abstract

COPD is characterized by a pathological inflammatory response in the lungs. Inflammation is qualitatively and quantitatively different from that of smokers and persons without nicotine addiction. There is evidence for the presence of systemic inflammation in COPD, which probably originates in the lungs. Immune system was investigated on the basis of blood cytotoxic lymphocytes such as cytotoxic T — lymphocytes and NK — cells in patients with COPD 2 tbsp. The study included 42 patients with COPD severity according to 2 g (22) GOLD 2014 criteria. 22 patients with COPD 2 tbsp had smoking index of at least 20 pack \ years and 20 patients who had never smoked. In all patients, there were no data on atopy and asthma history. All surveyed patients received inhaled M-holinolitik — tiotropium bromide monohydrate 18 micrograms, and on-demand short-acting bronchodilators for 2 breaths. Age of patients was 1 group (smokers) from 50 to 62 years (mean age 54,1±1,3 years) .2 The second group — 58-75 years (58,21±0,7 years).

\*Контакты/Contacts. E-mail: tnk308@mail.ru

By indirect immunofluorescence were determined relative and absolute content in peripheral blood lymphocytes, ekspresiruyuschie antigens CD3, CD4, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95, membrane immunoglobulin mlgM and mlgG. As a result of the study it was found that patients in the early stages of COPD 2 tbsp. there was a significant change in blood levels of cytotoxic lymphocytes, regardless of the addiction to smoking. But when smoking signs "oxidative stress" are more pronounced, resulting in a more rapid and possibly further more severe course of the disease. Thus, COPD is characterized by the development of systemic inflammation, however, the underlying mechanisms, as well as the desirability and feasibility of the suppression of inflammatory processes require further study.

**Key words:** *Chronic obstructive pulmonary disease, cytotoxic lymphocytes, «oxidative stress»*

**For citation:** Shuganov A.E., Raspopina N.A., Salmas J.M., Paleev F.N., Shuganov E.G. SMOKING'S ROLE IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL AND SYSTEMIC INFLAMMATION AT THE INITIAL STAGE COPD. Archive of internal medicine. 2017; 7(2): 139-144. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-139-144

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-139-144

ГП — глутатионпероксидаза, ГПЛ — гидроперекиси липидов, ЛПН — липопротеиды низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, СОД — супероксиддисмутаза, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое воспалительное заболевание легких, при котором в результате персистирующего воспаления развивается лишь частично обратимое ограничение проходимости скорости воздушного потока [4, 5]. Установлено, что персистирующее воспаление при ХОБЛ развивается вследствие взаимодействия как генетических, так и внешних факторов среды [2, 3]. Воспаление в дыхательных путях у пациентов ХОБЛ представляет собой физиологический, но чрезмерно выраженный (усиленный) воспалительный ответ на длительное воздействие раздражающих факторов [13, 18]. Одним из ведущих механизмов воспаления при ХОБЛ является окислительный стресс и избыток протеиназ в легочной ткани, а наиболее очевидным фактором, инициирующим оксидативный стресс в легких, является сигаретный дым [2]. Курение является самым распространенным и наиболее изученным фактором риска развития ХОБЛ, однако заболевание может развиваться и у некурящих лиц, что является причиной этого пока не совсем ясно [2, 23, 24].

Исследования, посвященные изучению особенностей воспаления при ХОБЛ, чаще всего основываются на оценке эндобронхиальных биоптатов, БАЛ, анализов мокроты и составе выдыхаемых маркеров. Сегодня стало очевидным, что при ХОБЛ воспалительный процесс не ограничивается только повреждением бронхов и легочной ткани, но и несет системный характер [11, 15].

**Целью исследования** было определение значения курения на развитие респираторного и системного воспаления у больных ХОБЛ 2 ст.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 42 больных ХОБЛ 2 степени тяжести согласно критериям GOLD 2011г. [24]. 22 пациента с ХОБЛ 2 ст. имели ин-

декс курения не менее 20 пачка\лет и 20 больных, которые никогда не курили. У всех больных отсутствовали данные об атопии и бронхиальной астме в анамнезе. Все обследуемые больные получали ингаляционный М-холинолитик — тиотропия бромид моногидрат 18 мкг и, по требованию, короткодействующие бронхолитики (сальбутамол или фенотерола гидробромид/ипратропия бромид) по 2 вдоха. Возраст больных, составивших 1 группу (курящих) от — 50 до 62 лет (средний возраст  $54,1 \pm 1,3$  года), 2-ой группы — 58-75 лет ( $58,21 \pm 0,7$  года). В первой группе больных длительность анамнеза заболевания на момент осмотра составляли  $3,4 \pm 0,8$  года, а во второй  $6,5 \pm 0,3$  года. Определяли относительные и абсолютное содержания в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD16, CD56, CD72, мембранные иммуноглобулины М (mlgM) и G (mlgG) с помощью моноклональных антител ЛТ и ИКО (Россия) в реакции непрямой иммунофлюоресценции. Подобная методика описана в наших предыдущих работах [26, 27].

В качестве вспомогательных методов проводилось выделение лимфоцитов седиментацией в градиенте плотности фиколверографии по методу Бойума, а также оценка жизнеспособности лимфоцитов сразу после выделения из крови и подсчета их абсолютного числа в периферической крови по критериям Фримеля [27]. У всех обследуемых больных ХОБЛ 2 ст. определяли исходное содержание продуктов ПОЛ (перекисного окисления липидов) в липопротеидах низкой плотности (ЛПН) и резистентность ЛНП к окислению. Резистентность ЛНП к окислению определяли по методике Рагино Ю.И. и др. 1998 г. Также анализировали следующие показатели перекисного окисления липидов уровень гидроперекисей липидов (ГПЛ), малонового диальдегида (МДА), активность супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) по методикам, описанным в предыдущих наших работах [23].

У больных ХОБЛ 2 ст. забор крови проводили вне обострения заболевания при клинически стабиль-

ном состоянии, как минимум, в течение 4 недель. Для уточнения состояния больных ХОБЛ 2 ст., помимо клинической симптоматики, использовали наиболее полезный из изученных маркеров воспаления — С-реактивный белок с чувствительностью клинического порога 5 мг\л [7].

Статистическую обработку полученных результатов для оценки достоверности регистрируемых изменений проводили при большой выборке с помощью t-критерия Стьюдента, при малой выборке с ненормальным распределением, а также при сравнении попарно связанных вариантов — с применением непараметрического критерия Уилкоксона–Манна–Уитни. Расчеты проводили на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Statistica.

Результаты

При анализе полученных характеристик иммунных изменений при ХОБЛ было уделено представительству в периферической крови трех основных популяций лимфоцитов: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и NK-клеток, а также субпопуляций Т- и В-лимфоцитов (табл. 1).

Как известно, для клинической иммунологии наибольший интерес представляет изучение экспрессии мембранных гликопротеидных молекул, обозначаемых как CD3, CD4, CD8 — антигены и характеризующих Т-клеточное звено иммунной системы. CD3-антиген является составной частью ассоциированной с мембранами структуры — антигенспецифического Т-клеточного рецептора (TcR\CD3), обеспечивающей запуск процессов антигензависимой активации Т-клетки [8]. Молекулы CD4 и CD8, распознающие структурные детерминанты антигенов соответственно I и II класса главного комплекса гистосовместимости, обеспечивают процесс имму-

нологического ограничения. Они способны самостоятельно, без участия TcR\CD3, передавать, активирующий Т-клетку сигнал [27]. И, наконец, несмотря на известные ограничения, антигены CD3, CD4 и CD8 остаются маркерами, широко используемыми для количественной оценки всей популяции Т-клеток (CD3), хелперно-индукторной (CD4) и супрессорно-цитотоксической (CD8) субпопуляций Т-лимфоцитов [6]. По мнению многих исследователей, изучение Т-клеточного звена иммунной системы позволяет выявлять нарушение соотношения хелперных и цитотоксических лимфоцитов [10]. Не менее важным представляется изучение В-клеточного звена иммунной системы, основанное на выявлении различных маркеров В-лимфоцитов. Среди наиболее важных маркеров выделяют CD20, CD72, CD38, mIgM и mIgG.

CD20 — антиген характеризует общее количество В-лимфоцитов [9]. Биологическая роль CD72 — антигена заключается в активации зрелых В-лимфоцитов [10].

В результате нашего исследования установлено, что достоверной разницы у больных ХОБЛ 2 ст. двух групп по полученным иммунологическим показателям не было (табл. 1).

Следующим этапом исследования было изучение процессов, связанных с перекисным окислением липидов, позволяющих оценить наличие и активность оксидантного стресса у больных обеих групп. Известно, что при ХОБЛ происходит нарушение баланса системы «оксиданты — антиоксиданты» в пользу первых, что ведет к развитию так называемого «оксидантного стресса» [25]. У всех обследованных нами больных ХОБЛ 2 ст. отмечено повышение первичных и вторичных продуктов перекисаации, и эти показатели были достоверно выше нормальных значений в обеих группах (табл. 2).

Таблица 1. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у больных ХОБЛ 2 ст.

Table 1. Composition of peripheral blood lymphocytes in patients with COPD severity 2

Популяции лимфоцитов/ Lymphocyte populations	Маркеры лимфоцитов/ Lymphocyte markers	Здоровые доноры/ Healthy donors n =24	1-ая группа больных ХОБЛ/ Group 1 patients with COPD n =22	2-ая группа больных ХОБЛ, некурящие/ Group 2 patients with COPD, non-smokers n =20
Т-лимфоциты/ T-lymphocyte	CD3	65,2±0,66	53,3±2,2	51,8±1,02
	CD4	36,48±0,95	33,8±0,61	35,0±2,6
	CD8	25,9±0,50	32,9±1,9	32,23±0,27
NK — клетки/ NK-cells	CD16	13,22±0,43	22,1±1,1	23,8±2,1
	CD56	4,47±0,09	18,0±1,9	20,1±2,18
В — лимфоциты/ B-lymphocyte	CD20	10,15±0,16	12,2±0,6	11,5±0,16
	CD72	10,10±0,39	10,34±1,0	10,8±1,2
	mIgM	5,13±0,18	12,1±2,0	13,1±0,9
	mIgG	6,54±0,48	13,1±1,1	12,9±1,6

**Таблица 2.** Изменения показателей ПОЛ у больных ХОБЛ 2 (группа 1 – курящие и группа 2 – некурящие).  
**Table 2.** Changes in lipid peroxidation parameters in patients with COPD 2 (group 1 – smokers and group 2 – non-smokers).

Показатели/норма/ Indicators/Norm	ХОБЛ 2 — 1 группа/ Group 1 patients with COPD severity 2, n=22	ХОБЛ 2 — 2 группа/ Group 1 patients with COPD severity 2, non-smokers, n=20	
Гидроперекиси липидов/ Lipid hydroperoxide	0,56 ± 0,03 отн. Ед\мл.эр.	1,0±0,007**	0,9±0,014*
Малоновый диальдегид/ malondialdehyde	1,138 ± 0,14 нмоль\10-6 эр.	1,4±0,1 **	1,2±0,09*
Супероксиддисмутаза/ superoxide dismutase	1510 ±52,0 УД, акт\ г, НВ	1 280±96**	1 300±11,2*
Глутатионпероксидаза/ glutathione peroxidase	0,06±0,005 ЕД, акт\г НВ	0,04±0,0045**	0,06±0,003

**Примечание:** \*\*< 0,05 по сравнению с нормой/compared to the norm  
\*< 0,05 по сравнению между группами/comparison between groups

**Таблица 3.** Исходный уровень ПОЛ и резистентность к окислению ЛНП у больных ХОБЛ.  
Содержание продуктов ПОЛ в ЛНП (нмоль мда\мг лип) исходно и после инкубации.  
**Table 3.** Initial level of LPO and LDL resistance to oxidation in patients with COPD.  
The content of LPO products in LDL (MDA nmol / mg) at baseline and after incubation.

Группа обследованных/ Test group	0	0,5 часа	1 час	2 часа	3 часа
Контрольная группа/Control group	2,1±0,18	3,9±0,5	8,5±1,1	13,1±0,8	13,2±1,5
I группа ХОБЛ (курящие)/ Group 1 patients with COPD, smokers	2,7±0,1*	6,5±0,6*	10,1±0,9*	14,5±1,8*	14,7±2,0*
II группа ХОБЛ (не курящие)/ Group 1 patients with COPD, non-smokers	2,2±0,2**	4,6±0,7**	7,2 ±1,0**	10,1±1,3**	11,5±1,3*

**Примечание:** \* р< 0,05 по сравнению с контрольной группой/in comparison with the control group  
\*\* р< 0,05 по сравнению с ХОБЛ/compared with COPD

Подобные изменения происходили на фоне снижения активности таких ферментов антиоксидантной защиты клеток, как супероксиддисмутаза и глутатионпероксидазы (ГП), что было статистически достоверно (табл. 2). Признаки наличия оксидантного стресса согласно нашим данным были обнаружены в обеих группах больных ХОБЛ, об этом свидетельствовали и показатели резистентности ЛНП к окислению in vitro, которая была достоверно ниже у больных ХОБЛ 2 ст., чем у здоровых людей (табл. 3). При сравнении 2-х групп больных ХОБЛ 2 ст. видно, что более выраженные изменения ПОЛ отмечены в группе курящих пациентов (табл. 3).

Обсуждение результатов

Есть мнение, что воспаление дыхательных путей и паренхимы легких связано с развитием иммунологической воспалительной реакции в ответ на irritants (в частности на табачный дым) [6]. Механизм такого усиления воспалительной реакции или амплификации пока остается до конца не изученным, но он может быть детерминирован генетическими факторами, латентными или бактериальными вирусными инфекциями [11]. В эксперименте роль аутоиммунной системы в нарушении процессов репарации в легких, приводящей к апоптозу и амплификации иммунных дефектов в ткани легких была продемонстрирована тем, что внутрибрюшная инъекция крысам CD 4 — Т — лимфоцитов,

полученных из селезенки, приводит к развитию эмфиземы легких у испытуемых [20]. До конца невыясненными остаются истоки наблюдаемого при ХОБЛ системного воспаления. Статья Hogg с соавторами — первая и основополагающая работа, в которой системное воспаление в легких всесторонне изучено у больных на всех стадиях ХОБЛ [14]. По мере возрастания тяжести ХОБЛ авторы наблюдали прогрессирующие утолщение стенки бронхов, вызванное, в первую очередь, аккумуляцией клеток воспаления. А в случае тяжелой и крайне тяжелой степени (III и IV — стадии по классификации Международной инициативной группы по проблемам ХОБЛ –GOLD) лимфоциты были уже организованы в фолликулы, что указывает на развитие адаптивного иммунного ответа [11, 14].

В нашем исследовании в обеих группах у больных ХОБЛ 2 ст. в периферической крови отмечали повышение первичных и вторичных продуктов пероксидации, снижения активности ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза и глутатионпероксидазы). Однако степень этих изменений оказалась выше в группе больных ХОБЛ, имевших высокий индекс курения (более 20 пачка\лет). Как известно, сигаретный дым — наиболее важный фактор, инициирующий «оксидантный стресс» в легких; оксиданты оказывают прямое токсическое действие на структурные элементы легких — соединительную ткань, ДНК, липиды, белки [19] — и данные, полученные в нашем исследовании, вполне согласуются с этим утверждением. В связи с тем, что

признаки нарушения ПОЛ получены и в группе некурящих больных, можно утверждать, что курение не единственный фактор, способствующий «оксидативному стрессу» при ХОБЛ и его механизм инициирования пока остается до конца неизвестным. Мнение, что это генетически детерминированный ответ на латентные вирусные или бактериальные инфекции требует дальнейшего изучения и подтверждения [18].

У всех обследованных нами пациентов уже на ранних стадиях заболевания ХОБЛ 2 степени тяжести были выявлены изменение иммунного статуса, свидетельствующие не только о локальном воспалении дыхательных путей, но и о системном. В сыворотке крови больных ХОБЛ 2 ст. обеих групп выявлены изменения в крови трех основных популяций лимфоцитов: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и НК-клеток, а также субпопуляций Т и В лимфоцитов и показателей активации апоптоза. Эти данные полностью согласуются с работами Hogg, W.Q и др. 2004 г. и Gan W.Q. 2004 г. [11, 14], в которых отмечена четкая тенденция усиления активности адаптивного иммунного ответа по мере прогрессирования ХОБЛ и появления системной патологии со стороны других органов и систем у больных 3-4 стадии ХОБЛ [20].

Итак, мы установили, что уже у больных ХОБЛ 2 степени тяжести отмечены достоверные изменения иммунологических показателей по сравнению со здоровыми людьми (табл. 2). Но достоверной разницы в иммунологическом статусе у больных ХОБЛ 2 ст. между курящими и не употребляющими табак получено не было. Возможно, это связано с недостаточным количеством обследуемых пациентов в нашей работе, но также может говорить и о изначально генетически детерминированной патологии.

В ряде работ не исключается, что в основе системного воспаления при ХОБЛ лежит проявление генетически обусловленной чувствительности к действию сигаретного дыма на различные ткани «органов мишеней» [17, 22]. Наши данные это не подтверждают.

Возможно, воспаление дыхательных путей и паренхимы легких при ХОБЛ связано с развитием системной иммунологической воспалительной реакции в ответ на различные раздражители, в частности, на табачный дым [2]. Это дает основание согласиться с гипотезой «перетекания» (spillover), гласящей, что бронхиальное воспаление сочетается с системным [12, 21].

Подводя итог, можно утверждать: ХОБЛ — заболевание, в основе которого лежат совершенно различные, но, чаще всего, взаимосвязанные процессы. На фоне иммунологических изменений признаки

«оксидантного стресса», как ведущего механизма поражения легких при ХОБЛ, выявляются в периферической крови у больных уже на ранних стадиях заболевания. Выраженный «оксидантный стресс» у больных ХОБЛ, злоупотребляющих курением, приводит к более раннему появлению и тяжелому течению болезни, что отражается на длительности заболевания (у всех курящих пациентов с ХОБЛ 2 ст. тяжести он был короче, и больные этой группы были моложе, чем в группе неподверженных табакокурению).

Таким образом, понимание роли табакокурения в генезе развития ХОБЛ и борьба с ним является важным мероприятием предупреждения и лечения этой болезни.

### Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

### Список литературы/References:

1. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. «Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms». Eur. Respir. J. 2003; 22: 672-688.
2. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease N. Engl. J. Med 2000; 343:269-280.
3. Barnes P.J. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999; 54: 245-252.
4. Berke G. Killing mechanisms of cytotoxic lymphocytes. Curr. Opin. Hematol. 1997; 4: 32-40
5. Celli B.R. Mac. Nee W.; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur. Respir. J. 2004; 23: 932-946.
6. Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M., Franssen E. «Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. Eur. Respir. J. 2008; 31(2): 320-325.
7. Dahl M., Vestbo J., Lange P., Bøgesen S.E., Tybjaerg — Hansen F., Nordestgaard. C — reactive protein as predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 175: 250-255.
8. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A. Wedzicha J.A Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2002; 57(10): 847-852.
9. Folli C., Chiappori A., Pellegrini M., Garelli V., Riccio A.M., De Ferrari L., Braido F., Canonica G.W. «COPD treatment: real life and experimental effects on peripheral NK — cells, their receptors expressions and their IFN —  $\gamma$  secretion. Pulm. Pharmacol. Ther. 2012; 25(5): 371-376.
10. Fairclough L., Urbanowicz R.A., Corne J., Lamb J.R. Killer cells in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Sci (Lond). 2008; 114(8): 533-541.
11. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta — analysis. Thorax. 2004; 59: 574-580.
12. He Z., Chen Y., Chen P., Wu G., Cai S. «Local inflammation in patients with COPD. Respirology 2010; 15: 478-484.

13. Hill A.T., Campbell E.J., Hill S.L., Bayley, D.L. Storkley R.A Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am. J. Med.* 2000; 109: 288-295.
14. Hogg J.C., Chu F., Utoraparch S. et al. The nature of small — airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2645–2653.
15. Hurst J.R., Perera W.R., Wilkinson T.M Donaldson G.C., Wenzicha J.A. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2006; 173: 71-78.
16. Howard L.M., Reen D.J. «CD 72 ligation regulates defective naive newborn B cell responses. *Cell. immunol.* 1997; 175(2): 179-188.
17. Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G et al. «Emerging Risk Factors Collaboration. C — reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke and mortality: an individual participant meta — analysis. *Lancet* 2010; 375: 132-140.
18. Meshi B., Vitalis T.Z., Ionescu D et al. Emphysematous lung destruction by cigarette smoke. The effects of latent adenoviral infection on the lung inflammatory response. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2002; 26: 52-57.
19. Rutgers S.R., Postma D.S. Ten Hacken N.H. et al «Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke» *Thorax* 2000; 55: 12-18.
20. Sullivan A.L., Simonian P.L., Falta M.T. et al Oligoclonal CD4 + T cells in the lungs of patients with severe emphysema. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2005; 172: 590-596.
21. Van Durme Y.M., Verhamme K.M., Aarnoudse A.J. et al. «C — reactive protein levels haplotypes and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2009; 179:375-382.
22. Zachoj, Tybjaerg-Hausen J.S., Grande P., Sillesen H., Nozdestgard B.G. «Genetically elevated C — reactive protein and ischemic vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1897 — 1908.
23. Белевский А.С., Визель А.А., Зырянов С.К., Игнатова Г.А., Колбин А.С., Лещенко И.В., Титова О.Н., Фролов М.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемы сегодняшнего дня. *Практическая пульмонология.* 2015; 3: 18-23.  
Belevsky A.S., Wiesel A.A., Zyryanov S.K., Ignatov G.A., Kolbin A.S., Leshchenko I.V., Titova O.N., Frolov M.Y. Chronic obstructive pulmonary disease: problems of today. *Practical pulmonology.* 2015; 3: 18-23 [in Russian].
24. Вильчинская Н.В., Шуганов Е.Г., Распопина Н.А. Оксидантный стресс и риск развития атеросклероза у больных ХОБЛ. *Врач.* 2004; 7: 26-27.  
Wilczynski N.V., Shuganov E.G., Raspopina N.A. Oxidative stress and the risk of atherosclerosis in patients with COPD. *Doctor.* 2004; 7: 26-27 [in Russian].
25. Глобальная инициатива по ХОБЛ (пересмотр 2014 г) [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com). с. 22-25.  
Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The updated 2014 report is available on [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com). p. 22-25.
26. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Окислительный стресс и анти-оксидантная терапия больных ХОБЛ. *Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum* 2011; 1: 7-11.  
Ovcharenko SI, Kapustin VA Oxidative stress and antioxidant therapy in patients with COPD. *Diseases of the respiratory system. Supplement to the Consilium Medicum* 2011; 1: 7-11 [in Russian].
27. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Зильбер И.Е. Особенности поверхностного фенотипа лимфоцитов при ХОБЛ. Материалы X Международного конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» Казань. 20-23 мая 2009 г. 304 с.  
Poryadin G.V., Salmas J.M., Silber I.E. Features of the surface phenotype of lymphocytes in patients with COPD. *Proceedings of the X International Congress «Modern Problems of Allergy, Immunology and immunopharmacology» Kazan.* 20-23 May 2009 304 p. [in Russian].
28. Порядин Г.В, Салмаси Ж.М., Макаров А.И. Механизмы регуляции экспрессии поверхностных структур дифференцированного лимфоцита. *Имунопатология.* 1997; 3: 4-8.  
Poryadin G.V., Salmas J.M., Makarov A.I. Mechanisms of regulation of expression of the surface structures of the differentiated lymphocytes. *Immunopathology.* 1997; 3: 4-8 [in Russian].
29. Рагино Ю.И., Душкин М.И. Простой метод исследования резистентности к окислению гепарин-содержащих В-липопротеидов сыворотки крови. *Клиническая лабораторная диагностика.* 1998; 3: 6-9.  
Ragino Y.I., Dushkin M.I. A simple method for studying resistance to oxidation of heparin-containing B-lipoproteins in the blood-serum. *Clinical Laboratory Services.* 1998; 3: 6-9 [in Russian].
30. Распопина Н.А. Шуганов Е.Г. Палеев Ф.Н., Салмаси Ж.М., Шуганов А.Е. Роль цитотоксических лимфоцитов в воспалении у больных ХОБЛ в стадиях обострения и ремиссии. *Альманах клинической медицины.* 2014; 35: 49-53.  
Raspopina N.A., Shuganov E.G., Paleev F.N., Salmas J.M., Shuganov A.E. The role of cytotoxic lymphocytes in inflammation in patients with COPD exacerbation and remission stages. *Almanac of clinical medicine.* 2014; 35: 49-53 [in Russian].
31. Фримель Г. Иммунологические методы (перевод с нем.). М. Медицина. 1987: 472 с.  
Frimel G. *Immunological Methods* (translated from German). M. Medicine. 1987: 472 p. [in Russian].
32. Хаитов Р.М, Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М. Медицина. 2000: 432 с.  
Khaitov R.M., Ignatieva G.A., Sidorovich I.G. *Immunology.* M. Medicine. 2000: 432 p. [in Russian].
33. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза. *Consilium Medicum.* 2008; 10(10): 57-63.  
Chernyaev A.L., Samsonova M.V. The inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the molecular basis of pathogenesis. *Consilium Medicum.* 2008; 10 (10): 57-63 [in Russian].
34. Шуганов Е.Г., Распопина Н.А., Салмаси Ж.М. Клинико-иммунологические корреляции у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмы. *Альманах клинической медицины.* 2014; 35: 54-59.  
Shuganov E.G., Raspopina N.A., Salmas J.M. Clinical and immunological correlations in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Almanac of clinical medicine.* 2014; 35: 54-59 [in Russian].

A

Статья получена/Article received 25.04.2016 г.  
Принята к публикации/ Adopted for publication  
17.02.2017 г.