

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ИЗУЧЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ИММУННОГО ПРОФИЛЯ В ВЫЯВЛЕНИИ ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В БРОНХАХ МОЛОДЫХ НАЧИНАЮЩИХ КУРИЛЬЩИКОВ

УДК 577.158:616.233–002.3+613.84

Поступила 1.03.2015 г.

© **Е.В. Макарова**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней¹;
В.А. Вахламов, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней¹;
М.Л. Шония, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней¹;
Н.В. Меньков, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней¹;
Т.И. Соловьева, к.б.н., старший научный сотрудник отдела биохимии ЦНИЛ¹;
Е.В. Архипова, младший научный сотрудник отдела биохимии ЦНИЛ¹;
Г.Н. Варварина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней¹;
В.В. Новиков, д.б.н., профессор, зав. кафедрой молекулярной биологии и иммунологии²

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, 603005,
пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Н. Новгород, 603950,
пр. Гагарина, 23

Цель исследования — оценить возможности современных методов изучения окислительного стресса и иммунного профиля в выявлении предикторов развития хронического воспалительного процесса в бронхах молодых начинающих курильщиков.

Материалы и методы. Обследовано 85 студентов I–III курсов НижГМА, из них 30 некурящих (1-я группа) и 55 студентов, приверженных к никотину (2-я группа). Наряду с общеклиническими методами обследования изучались параметры функции внешнего дыхания, системы оксиданты–антиоксиданты, уровней растворимых дифференцировочных молекул лейкоцитов и молекул гистосовместимости. В исследование включались только студенты с нормальными значениями функции внешнего дыхания.

Результаты. Для молодых курильщиков была характерна активация антиоксидантной системы и снижение интенсивности перекисного окисления липидов. Так, уровень супероксиддисмутазы эритроцитов во 2-й группе был статистически значимо повышен, а показатели максимальной интенсивности свечения I_{max} и светосуммы S — понижены. У курильщиков отмечались достоверное повышение уровня модулятора апоптоза sCD95, нарастание содержания маркеров активации иммунных клеток sCD25 и sCD8, рост суммарной фракции молекул адгезии sCD54, а также растворимых молекул гистосовместимости I и II класса.

Заключение. На первых этапах курение сопровождается компенсаторными иммунными реакциями, активацией антиоксидантной системы, а также снижением интенсивности перекисного окисления липидов. Современные методы исследования системы оксиданты–антиоксиданты, а также уровней дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости позволяют изучить тонкие механизмы влияния курения на дыхательную систему в «дообструктивную» фазу и отследить появление предикторов развития хронического воспаления бронхов.

Ключевые слова: табакокурение; предикторы хронического воспаления бронхов; растворимые дифференцировочные лейкоцитарные антигены; перекисное окисление липидов.

English

The Possibilities of Modern Methods of Oxidative Stress and Immune Profile Study in Determining the Predictors of Chronic Inflammatory Process in the Bronchi of Young Beginning Smokers

E.V. Makarova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics¹;
V.A. Vakhlamov, MD, PhD, Tutor, Department of Internal Diseases Propedeutics¹;
M.L. Shonia, Tutor, Department of Internal Diseases Propedeutics¹;
N.V. Menkov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics¹;

Для контактов: Макарова Екатерина Вадимовна, e-mail: e_makarowa@mail.ru

T.I. Solovyova, PhD, Senior Researcher, Biochemistry Department, Central Scientific Research Laboratory¹;
E.V. Arkhipova, Junior Researcher, Biochemistry Department, Central Scientific Research Laboratory¹;
G.N. Varvarina, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics¹;
V.V. Novickov, DSc, Professor, Head of the Department of Molecular Biology and Immunology²

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation;

²Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, 23 Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

The aim of the investigation was to assess the possibilities of the modern methods for oxidative stress and immune profile research in determining the predictors of chronic inflammatory process in the young smokers bronchi.

Materials and Methods. 85 students of the I–III-year from Nizhny Novgorod State Medical Academy were examined, among them 30 students (group 1) were non-smokers and 55 students (group 2) were addicted to nicotine. The pulmonary function test, oxidant–antioxidant system, the levels of soluble differentiating molecules of leucocytes and histocompatibility molecules were studied along with general clinical examination methods. Only students with normal pulmonary function test indices were included in the study.

Results. Antioxidant system activation and decreasing intensity of lipid peroxidation was characteristic of young smokers. Thus, statistically significant increase in erythrocytes superoxide dismutase was revealed in group 2, and the indices of maximum luminescence intensity I_{max} and S light sum were decreased. The smokers showed significant increase in sCD95 apoptosis modulator, growing content of sCD25 and sCD8 immune cells activation markers, growing total fraction of sCD54 adhesion molecules as well as soluble histocompatibility molecules of class I and II.

Conclusion. At the first stages smoking is accompanied by compensatory immune reactions, antioxidant system activation, as well as decreasing lipid peroxidation intensity. Modern methods of researching oxidant–antioxidant system as well as the levels of differentiation and histocompatibility molecules allow studying the subtle mechanisms of smoking impact on the respiratory system at the “pre-obstructive” stage and tracing the appearance of chronic bronchi inflammation predictors.

Key words: tobacco smoking; chronic bronchi inflammation predictors; soluble differentiating leucocyte antigens; lipid peroxidation.

Курение сигарет является одним из ведущих механизмов экзогенного повреждения дыхательной системы, приводящих к развитию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы, рака легких [1, 2]. Патогенный потенциал табачного дыма представляют до 4700 различных токсических веществ, способствующих системному повреждению организма и формированию патологического процесса в бронхолегочной системе [3–6]. Курение способствует активации свободнорадикальных процессов, под действием которых с течением времени в дыхательных путях развивается хронический воспалительный процесс [1, 4, 7, 8], в том числе с участием микробной флоры [1, 4].

Одним из главных механизмов поддержания гомеостаза в организме является функционирование системы оксиданты–антиоксиданты. Через оксидативные механизмы развиваются бронхоконстрикция и вазоконстрикция. Оксиданты участвуют в деградации ДНК, снижении активности сурфактанта, повышении проницаемости эндотелия и эпителия, вызывают развитие эмфиземы и пневмосклероза [7, 9].

Одним из конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) является малоновый диальдегид (МДА), по скорости образования которого можно судить об активации реакций, ведущих к образованию свободных радикалов. С другой стороны, белки и ферменты антиоксидантной системы, такие как каталаза, супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза и др., защищают клетки организма от повреждающего действия окислительного стресса.

Нарушение равновесия в системе прооксиданты–антиоксиданты лежит в основе развития заболеваний дыхательной системы (ХОБЛ, бронхиальной астмы, ле-

гочного фиброза, рака легких), атеросклероза, ишемической болезни сердца и др. [10–12].

Окислительный стресс в легких индуцирует модификацию белков плазмы крови, активацию макрофагов и рекрутирование нейтрофилов в центральных и периферических воздухоносных путях, аккумуляцию токсичных продуктов ПОЛ в мембранах легких и крови, увеличение содержания в выдыхаемом воздухе продуктов ПОЛ, пероксида водорода, нитрозотиолов и нитратов [13]. Кроме того, по последним данным, он провоцирует гиперплазию слизистых оболочек желез и апоптоз эпителиальных клеток воздухоносных путей [8].

Механизмы развития воспаления во многом связаны с процессами, протекающими в иммунной системе. Клетки, участвующие в иммунном ответе и в развитии воспалительного процесса при ХОБЛ, имеют разнообразные мембранные антигены, которые характеризуют направление их дифференцировки [14, 15]. У мембранных белков клеток иммунной системы могут быть растворимые формы, которые обнаруживаются в биологических жидкостях (сыворотка крови, синовиальная жидкость и др.) и, как правило, сохраняют свои биологические возможности, регулируя разные этапы иммунного ответа [14, 15]. По мнению авторитетных исследователей, содержание данных молекулярных маркеров может рассматриваться в качестве дополнительных критериев активации воспаления и тяжести ХОБЛ [3].

Выделено три основные группы мембранных белков клеток иммунной системы, имеющих растворимые формы [14, 15]:

молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA) I и II класса;

рецепторы цитокинов, такие как антиген CD25 — рецептор интерлейкина-2 (ИЛ-2 R α);

разнообразные антигены, участвующие в созревании клеток иммунной системы и выполнении ими эффекторных функций: CD95 (Fas/Apo-1) опосредует апоптоз, CD50 и CD54 являются молекулами межклеточной адгезии ICAM (intercellular adhesion molecules), CD38 участвует в процессах адгезии, трансдукции сигнала и активации клеток, CD8 служит корецептором Т-клеточного рецептора и антигеном цитолитических лимфоцитов.

Одной из 12 наиболее актуальных научных проблем ХОБЛ, обозначенных Европейским респираторным обществом, является изучение механизмов формирования ХОБЛ на начальных стадиях и разработка методов ранней диагностики данного заболевания [16]. К.В. Сагеу и соавт. [5] обнаружили в выдыхаемом конденсате у молодых «практически здоровых» курильщиков повышение хемотаксической активности нейтрофилов в сочетании с другими признаками воспаления, индуцированного табачным дымом. В литературе нет четких данных, как скоро на фоне курения могут появляться первые признаки ХОБЛ. Вероятно, уже на ранних стадиях табачной зависимости можно предполагать наличие воспалительного процесса в бронхах, активацию иммунных механизмов, а также дестабилизацию баланса антиоксидантов и оксидантов. В связи с этим нам представляется весьма интересным с помощью анализа динамики ПОЛ и активности антиоксидантных систем, а также уровня растворимых форм мембранных белков клеток иммунной системы отследить у молодых начинающих курильщиков начало развития хронического воспалительного процесса.

Цель исследования — оценить возможности современных методов изучения окислительного стресса и иммунного профиля в выявлении предикторов развития хронического воспалительного процесса в бронхах у молодых начинающих курильщиков.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Нижегородской государственной медицинской академии. Обследовано 85 студентов I–III курсов лечебного и педиатрического факультетов (средний возраст — 19,5 \pm 0,7 года; 48 юношей и 37 девушек). 30 некурящих студентов вошли в 1-ю группу, 55 человек, приверженных к курению (30 юношей, 25 девушек), составили 2-ю группу. С целью исключения бронхообструктивного синдрома и другой патологии органов дыхания анализировали данные рентгенографии грудной клетки и функции внешнего дыхания (ФВД): объем форсированного выдоха за 1 с, индекс Тиффно, пиковую объемную скорость, мгновенную объемную скорость при 25, 50, 75% выдоха. Студенты, имевшие патологические отклонения, в исследование не включались.

Интенсивность свободнорадикальных процессов определяли методом индуцированной хемилюминесценции с помощью биолюминометра БХЛ-07 (Россия). Для оценки ПОЛ использовали показатель максимальной интенсивности свечения (I \max), отражающий потенциальную способность биологических тканей к

свободнорадикальному окислению. О высокой активности ПОЛ и снижении антиоксидантной защиты может говорить также повышение светосуммы S, являющейся интегральным показателем неферментативной антиоксидантной активности (АОА) плазмы и находящейся в обратной зависимости от нее. Также изучали концентрацию МДА в плазме крови и активность СОД и каталазы эритроцитов.

Критериями интенсивности ПОЛ считали уровень I \max и содержание МДА. Состояние антиоксидантной защиты оценивалось по активности СОД, каталазы и светосуммы S.

Состояние иммунной системы изучали по уровню ингибитора апоптоза sCD95 (суммарной и олигомерной фракции), маркеров активации иммунных клеток (sCD38, sCD25, sCD8), молекул межклеточной адгезии sCD54 (ICAM-1), суммарной и олигомерной фракции и sCD50 (ICAM-3), а также молекул гистосовместимости HLA-I и HLA-DR.

Концентрацию растворимых форм мембранных антигенов определяли с помощью прибора для иммуноферментного анализа Stat Fax 2100 (США) с длиной волны 450 и 630 нм, полученные данные выражали в условных единицах (U/ml).

Исследование растворимых форм лейкоцитарных дифференцировочных антигенов проводили на базе НИИ молекулярной биологии и региональной экологии ННГУ им. Н.И. Лобачевского, а исследование ПОЛ и АОА — на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории НижГМА.

Статистическую обработку материала выполняли с помощью программ Statistica 7.0 и Minitab 16. Результаты представлены в виде средней величины и стандартного отклонения (M \pm SD). В зависимости от правильности распределения признака для сравнения несвязанных групп использовали Т-тест и критерий Манна–Уитни. Критерием достоверности считали уровень значимости p<0,05. При 0,05<p \leq 0,1 выносилось суждение о наличии статистической тенденции.

Результаты и обсуждение. Все обследованные нами студенты независимо от наличия табачной зависимости имели одинаково хорошие показатели ФВД (табл. 1). Кроме того, у них отсутствовали клинические

Т а б л и ц а 1

Основные спирометрические параметры у молодых курильщиков и некурящих относительно здоровых студентов, % (M \pm SD)

Показатели	Некурящие	Курильщики	p
ОФВ1	89,94 \pm 13,99	91,85 \pm 11,89	0,635
Индекс Тиффно	119,0 [119,0; 119,75]	121,0 [118; 121]	0,248
ПОС	92,19 \pm 14,86	84,29 \pm 13,08	0,076
МОС25	147,13 \pm 32,98	149,27 \pm 30,09	0,830
МОС50	119,31 \pm 23,41	115,50 \pm 17,91	0,555
МОС75	101,44 \pm 14,87	94,48 \pm 14,19	0,135

З д е с ь: объем форсированного выдоха за 1 с — ОФВ1, пиковая объемная скорость — ПОС, мгновенная объемная скорость при 25, 50, 75% выдоха — МОС25, МОС50, МОС75.

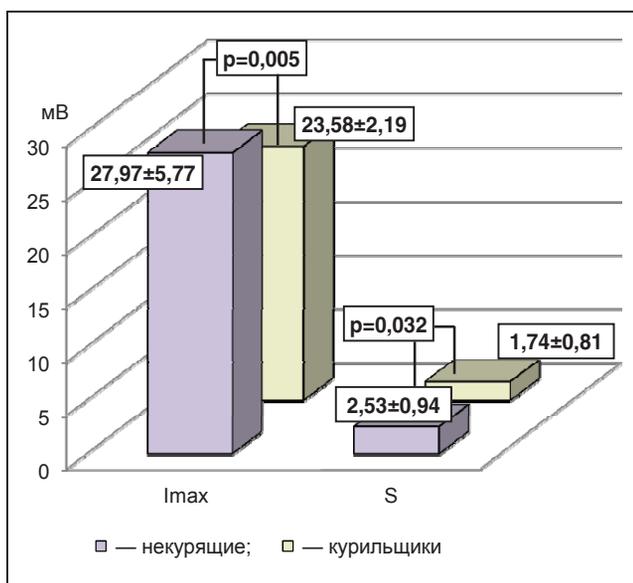
кие признаки воспалительного повреждения бронхов.

При сравнении показателей ПОЛ и антиоксидантных ферментов плазмы крови и гемолизата эритроцитов в нашем исследовании выявлены существенные разли-

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов у курящих и некурящих студентов (M±SD)

Показатели	Некурящие	Курильщики	p
СОД, ед. акт./г Нб-мин	280,32±130,98	585,60±259,05	0,0001
Каталаза, ед. акт./г Нб-мин	11,09±0,19	13,78±5,53	0,067
МДА, нмоль/л	1,01±0,19	1,09±0,30	0,421
Imax, мВ	27,97±5,77	23,58±2,19	0,005
S, мВ	2,53±0,94	1,74±0,81	0,032



Значения параметров перекисного окисления липидов у курящих и некурящих студентов

Таблица 3

Содержание растворимых дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости в сыворотке у курящих и некурящих студентов (Me [25; 75])

Показатели, U/ml	Некурящие	Курильщики	p
sCD95s	372,58 [244,45; 449,20]	533,60 [238,47; 954,57]	0,011
sCD95ol	241,20 [219,17; 287,80]	276,45 [251,33; 358,90]	0,010
sCD8	382,80 [369,55; 389,77]	496,10 [366,73; 1052,33]	0,029
sCD38s	196,20 [184,13; 206,13]	177,15 [107,18; 318,07]	0,523
sCD38ol	254,90 [234,38; 261,25]	249,50 [150,35; 334,05]	0,880
sCD25	405,20 [397,25; 414,58]	526,5 [435,9; 645,8]	0,0001
sCD54s	65,70 [56,0; 70,25]	75,65 [63,95; 95,22]	0,025
sCD54ol	148,65 [130,18; 170,82]	127,40 [97,18; 177,20]	0,05
sCD50	361,50 [333,68; 416,28]	373,60 [317,50; 571,05]	1,0
HLA-I	1041,8 [966,9; 1109,3]	1601,8 [1134,7; 1987,6]	0,003
HLA-DR	104,30 [91,70; 115,93]	266,60 [116,05; 337,70]	0,002

чия между курящими и некурящими студентами. Для молодых курильщиков была характерна активация антиоксидантной системы (табл. 2, рисунок). Так, уровень СОД эритроцитов во 2-й группе был статистически значимо более высоким, чем в 1-й (p=0,0001). Следует отметить, что высокий уровень антиоксидантов (СОД и глутатиона) у здоровых курильщиков, находящийся в зависимости от интенсивности курения, был обнаружен и другими авторами [17]. Увеличение средних значений каталазы эритроцитов во 2-й группе по сравнению с 1-й находилось на уровне статистической тенденции (p=0,067). Уровень МДА у курящих и некурящих студентов оказался примерно одинаковым. По данным авторитетных исследователей, этот показатель не изменяется и при тяжелом течении ХОБЛ [18].

С другой стороны, во 2-й группе выявлено статистически значимое снижение показателя максимальной интенсивности свечения Imax, отражающего потенциальную способность биологических тканей к свободно-радикальному окислению (p=0,005), а также значения светосуммы S (p=0,032).

В настоящее время активно изучается состояние иммунитета при многих заболеваниях, в том числе и при ХОБЛ. Весьма интересным представляется изучение уровня растворимых дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости в сыворотке у курящих и некурящих студентов.

В нашем исследовании (табл. 3) студенты-курильщики характеризовались статистически значимым повышением уровня ингибитора апоптоза sCD95, причем как суммарной (sCD95s), так и олигомерной (sCD95ol) фракции (p=0,011 и p=0,010 соответственно). Эти результаты согласуются с полученными ранее экспериментальными данными, показавшими, что экстракт сигаретного дыма вызывает внутриклеточную аккумуляцию активных форм кислорода и индуцирует Fas/Apo-1-ассоциированный апоптоз альвеолярного эпителия [19].

Кроме того, у молодых курильщиков статистически значимо нарастала активность иммунных клеток, о чем свидетельствовали изменения уровней sCD8 и sCD25 (в группе курильщиков они оказались статистически значимо более высокими — p=0,029 и p=0,0001 соот-

ветственно), а также уровень суммарной фракции молекул адгезии sCD54 (p=0,025). При этом значения олигомерной фракции были, наоборот, несколько повышены у некурящих (p=0,05).

Другие авторы также свидетельствуют о повышении как клеточной экспрессии, так и сывороточного уровня растворимых молекул адгезии под влиянием активного и пассивного курения [20]. Не так давно было показано, что экстракт сигаретного дыма и медиаторы лаважной жидкости, полученной из дистальных бронхов курильщиков, повышают экспрессию ICAM-1 и

адгезивные свойства нейтрофилов, а также индуцируют провоспалительные BLT2-рецепторы, запуская механизмы повреждения тканей [21]. В опубликованных результатах 10-летнего мультиэтнического исследования (MESA Lung Study), включавшего 1865 участников, также отмечено, что в генеральной популяции высокий уровень sICAM-1 служит независимым маркером прогрессирования эмфиземы легких [22].

Ранее нашей рабочей группой [23] было установлено, что длительное курение и прогрессирование ХОБЛ ассоциируются с низким уровнем растворимых антигенов адгезии, что коррелирует с более высокой микробной колонизацией нижних дыхательных путей. Выявленное снижение сывороточного содержания обсуждаемых молекул может свидетельствовать о неблагоприятном влиянии антибиотиков и системных глюкокортикостероидов на состояние иммунитета в процессе стационарного лечения обострений бронхообструктивных заболеваний.

В последнее время активно обсуждаются взаимоотношения между молекулами адгезии, воспалением и оксидативным стрессом. На культуре клеток ретинального пигментного эпителия показано, что воспалительные эффекты TNF- α опосредуются индукцией активных форм кислорода и повышением экспрессии ICAM-1 [24]. В свою очередь антиоксиданты (α -токоферол) в эксперименте на мышах повышают устойчивость к бактериальной пневмонии, модулируя рекрутирование нейтрофилов в легкие путем нарушения экспрессии антигена ICAM-1, его лиганда и других молекул адгезии [25]. Полученные нами данные поддерживают представления о существовании взаимосвязей между индуцированным курением оксидативным стрессом и молекулами адгезии, а также растворимыми формами лейкоцитарных антигенов, участвующих в регуляции апоптоза и активации иммунных клеток. Это подтверждается и работами других авторов. Так, анализ образцов легочной ткани курильщиков показал, что Т-клеточное воспаление с преобладанием цитолитических CD8⁺ лимфоцитов является основным ответом на антигенные стимулы и индуцировано табачным дымом, а патогенез эмфиземы у них связан с активацией CD95-зависимого апоптоза [26].

Средние значения молекул гистосовместимости HLA-I и HLA-DR статистически значимо нарастают у курящих студентов ($p=0,003$ и $p=0,002$ соответственно). Последнее может свидетельствовать об активации гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа, реализуемого с участием CD4⁺ Т-лимфоцитов, у молодых начинающих курильщиков. По данным других исследователей, молекулы гистосовместимости I класса принимают большое участие в патогенезе ХОБЛ и их уровень может выступать в качестве показателя тяжести течения этого заболевания [27].

Проведенные ранее исследования [28] показывают, что курящие студенты I–VI курсов уже могут иметь легкие бронхообструктивные нарушения. Настоящая работа убедительно демонстрирует, что этим изменениям у курильщиков предшествуют существенные адаптивные процессы, затрагивающие многие звенья,

к которым относятся как активация антиоксидантных процессов, так и адаптивные иммунные сдвиги. Таким образом, данные современных методов исследования системы оксиданты–антиоксиданты, а также уровней дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости могут играть важную роль в понимании тонких механизмов влияния курения на дыхательную систему в «дообструктивную» фазу и в выявлении предикторов развития хронического воспаления бронхов.

Заключение. У начинающих курильщиков курение сопровождается компенсаторными реакциями в организме, направленными на активацию антиоксидантной системы и снижение интенсивности ПОЛ. У них повышается уровень СОД эритроцитов, достоверно снижаются показатели максимальной интенсивности свечения I μ x и светосуммы S.

Первые годы табакокурения ассоциируются с активацией защитных механизмов в организме: повышением уровня ингибитора апоптоза sCD95, нарастанием активности иммунных клеток, а также уровня суммарной фракции молекул адгезии sCD54. Кроме того, выявляется повышение значений молекул гистосовместимости HLA-I и HLA-DR, что может свидетельствовать об активации гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа.

Современные методы исследования системы оксиданты–антиоксиданты, а также уровней дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости позволяют изучить тонкие механизмы влияния курения на дыхательную систему в «дообструктивную» фазу и выявить предикторы развития хронического воспаления бронхов.

Финансирование исследования. Исследование выполнено в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности (проект №20.223.2014/К).

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература

1. Бова А.А., Лапицкий Д.В. Современные подходы к диагностике и лечению ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Медицинские новости 2007; 9: 7–14.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Под ред. Белевского А.С. М: Российское респираторное общество; 2012.
3. Постникова Л.Б., Кубышева Н.И., Болдина М.В., Ли Т.В., Климанов И.А., Новиков В.В. Нитрозивный тест и растворимые дифференцировочные молекулы при обострении хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2012; 1: 35–39.
4. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2002; 1(4): 24–25.
5. Garey K.W., Neuhauser M.M., Robbins R.A., Danziger L.H., Rubinstein I. Markers of inflammation in exhaled breath condensate of young healthy smokers. Chest 2004; 125(1): 22–26, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.1.22>.

6. Чучалин А.Г. Табакокурение и болезни органов дыхания. *Русский медицинский журнал* 2008; 16(22): 1477–1481.

7. Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А., Демидчик Л.А., Колесникова Е.А. Роль окислительного стресса в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. *Успехи современного естествознания* 2012; 9: 12–16.

8. Lin J.L., Thomas P.S. Current perspectives of oxidative stress and its measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2010; 7(4): 291–306, <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2010.496818>.

9. Мишина Н.А. Особенности формирования окислительного стресса в эритроцитах крови у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Аспирантский вестник Поволжья* 2009; 7–8: 42–46.

10. Dworski R. Oxidant stress in asthma. *Thorax* 2000; 55(Suppl 2): S51–S53, http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.suppl_2.S51.

11. Park H.S., Kim S.R., Lee Y.C. Impact of oxidative stress on lung diseases. *Respirology* 2009; 14(1): 27–38, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01447.x>.

12. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Здоров'я України* 2010; 3(232): 40–41.

13. Boots A.W., Haenen G.R.M.M., Bast A. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 46): 14s–27s, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00000403a>.

14. Новиков В.В., Евсегнеева И.В. Новые дифференцировочные антигены человека, утвержденные на VII Международном воркшопе. *Российский биотерапевтический журнал* 2003; 2(3): 1–4.

15. Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных белков клеток иммунной системы. М: МИА; 2008; 249 с.

16. Siafakas N.M., Tzortzaki E.G. Few smokers develop COPD. Why? *Respir Med* 2002; 96(8): 615–624, <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2002.1318>.

17. Burlakova E.B., Zhizhina G.P., Gurevich S.M., Fatkullina L.D., Kozachenko A.I., Nagler L.G., Zavarykina T.M., Kashcheev V.V. Biomarkers of oxidative stress and smoking in cancer patients. *J Can Res Ther* 2010; 6(1): 47–53, <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1482.63569>.

18. Torres-Ramos Y.D., García-Guillen M.L., Olivares-Corichi I.M., Hicks J.J. Correlation of plasma protein carbonyls and C-reactive protein with GOLD stage progression in COPD patients. *Open Respir Med J* 2009; 3: 61–66, <http://dx.doi.org/10.2174/1874306400903010061>.

19. Jiao Z.X., Ao Q.L., Xiong M. Cigarette smoke extract inhibits the proliferation of alveolar epithelial cells and induces apoptosis. *Sheng Li Xue Bao* 2006; 58(3): 244–254.

20. Scott D.A., Palmer R.M. The influence of tobacco smoking on adhesion molecules profiles. *Tab Ind Dis* 2002; 1(1): 7–25, <http://dx.doi.org/10.1186/1617-9625-1-1-7>.

21. Pace E., Ferraro M., Di Vincenzo S., Bruno A., Giarratano A., Scafidi V., Lipari L., Di Benedetto D.V., Sciarino S., Gjomarkaj M. Cigarette smoke increases BLT2 receptor functions in bronchial epithelial cells: in vitro and ex vivo evidence. *Immunology* 2013; 139(2): 245–255, <http://dx.doi.org/10.1111/imm.12077>.

22. Aaron C.P., Schwartz J.E., Bielinski S.J., Hoffman E.A., Austin J.H., Oelsner E.C., Donohue K.M., Kalhan R., Berardi C.,

Kaufman J.D., Jacobs D.R. Jr., Tracy R.P., Barr R.G. Intercellular adhesion molecule 1 and progression of percent emphysema: The MESA Lung Study. *Respir Med* 2014; 109(2): 255–264, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.004>.

23. Любавина Н.А., Варварина Г.Н., Макарова Е.В., Меньков Н.В., Беляева Е.В., Ермолина Г.Б., Преснякова Н.Б., Королева В.В., Филатова Е.Н., Курников Г.Ю., Новиков В.В. Сывороточное содержание растворимых антигенов адгезии как маркер прогрессирования хронической обструктивной болезни легких. *Современные технологии в медицине* 2011; 1: 67–71.

24. Thichanpiang P., Wongprasert K. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate attenuates TNF- α -induced intercellular adhesion molecule-1 expression and monocyte adhesion to retinal pigment epithelial cells. *Am J Chin Med* 2015; 2: 1–17, <http://dx.doi.org/10.1142/S0192415X1550007X>.

25. Bou Ghanem E.N., Clark S., Du X., Wu D., Camilli A., Leong J.M., Meydani S.N. The α -tocopherol form of vitamin E reverses age-associated susceptibility to streptococcus pneumoniae lung infection by modulating pulmonary neutrophil recruitment. *J Immunol* 2015; 194(3): 1090–1099, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1402401>.

26. Majo J., Ghezzi H., Cosio M.G. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J* 2001; 17(5): 946–953, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.01.17509460>.

27. Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Преснякова Н.Б., Новиков В.В. Участие растворимых молекул гистосовместимости I класса в развитии хронической обструктивной болезни легких. *Физико-химическая биология. Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского* 2010; 2(2): 541–543.

28. Горбунов Н.В. Состояние микрососудистой реактивности и функции внешнего дыхания у курящих студентов-медиков. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань; 2013.

References

1. Bova A.A., Lapitskiy D.V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of ischemic heart disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditinskije novosti* 2007; 9: 7–14.

2. *Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (peresmotr 2011 g.)* [Global strategy of diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised in 2011)]. Pod red. Belevskogo A.S. [Belevskiy A.S. (editor)]. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2012.

3. Postnikova L.B., Kubysheva N.I., Boldina M.V., Li T.V., Klimanov I.A., Novikov V.V. Nitrous stress and soluble differentiation molecules in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya* 2012; 1: 35–39.

4. Soodaeva S.K. The role of free-radical oxidation in COPD pathogenesis. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2002; 1(4): 24–25.

5. Garey K.W., Neuhauser M.M., Robbins R.A., Danziger L.H., Rubinstein I. Markers of inflammation in exhaled breath condensate of young healthy smokers. *Chest* 2004; 125(1): 22–26, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.1.22>.

6. Chuchalin A.G. Tobacco smoking and respiratory diseases. *Russkij medicinskij zurnal* 16(22): 1477–1481.

7. Muravlyova L.E., Molotov-Luchanskiy V.B., Kluyev D.A., Demidchik L.A., Kolesnikova E.A. The role of oxidative stress

- in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Advances in current natural sciences* 2012; 9: 12–16.
8. Lin J.L., Thomas P.S. Current perspectives of oxidative stress and its measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2010; 7(4): 291–306, <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2010.496818>.
9. Mishina N.A. The peculiarities of the oxidation stress formation in erythrocytes in the patients with chronic obstruction pulmonary disease. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya* 2009; 7–8: 42–46.
10. Dworski R. Oxidant stress in asthma. *Thorax* 2000; 55(Suppl 2): S51–S53, http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.suppl_2.S51.
11. Park H.S., Kim S.R., Lee Y.C. Impact of oxidative stress on lung diseases. *Respirology* 2009; 14(1): 27–38, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01447.x>.
12. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Zdorov'ya Ukraini* 2010; 3(232): 40–41.
13. Boots A.W., Haenen G.R.M.M., Bast A. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 46): 14s–27s, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00000403a>.
14. Novikov V.V., Evsegneeva I.V. New human differentiation antigens adopted at the VII international workshop. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* 2003; 2(3): 1–4.
15. Novikov V.V., Karaulov A.V., Baryshnikov A.Yu. *Rastvorimye formy membrannykh belkov kletok immunnogo sistema* [Soluble membrane proteins of immune system cells]. Moscow: MIA; 2008; 249 p.
16. Siafakas N.M., Tzortzaki E.G. Few smokers develop COPD. Why? *Respir Med* 2002; 96(8): 615–624, <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2002.1318>.
17. Burlakova E.B., Zhizhina G.P., Gurevich S.M., Fatkullina L.D., Kozachenko A.I., Nagler L.G., Zavarykina T.M., Kashcheev V.V. Biomarkers of oxidative stress and smoking in cancer patients. *J Can Res Ther* 2010; 6(1): 47–53, <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1482.63569>.
18. Torres-Ramos Y.D., Garcia-Guillen M.L., Olivares-Corichi I.M., Hicks J.J. Correlation of plasma protein carbonyls and C-reactive protein with GOLD stage progression in COPD patients. *Open Respir Med J* 2009; 3: 61–66, <http://dx.doi.org/10.2174/1874306400903010061>.
19. Jiao Z.X., Ao Q.L., Xiong M. Cigarette smoke extract inhibits the proliferation of alveolar epithelial cells and induces apoptosis. *Sheng Li Xue Bao* 2006; 58(3): 244–254.
20. Scott D.A., Palmer R.M. The influence of tobacco smoking on adhesion molecules profiles. *Tab Ind Dis* 2002; 1(1): 7–25, <http://dx.doi.org/10.1186/1617-9625-1-1-7>.
21. Pace E., Ferraro M., Di Vincenzo S., Bruno A., Giarratano A., Scafidi V., Lipari L., Di Benedetto D.V., Sciarrino S., Gjomarkaj M. Cigarette smoke increases BLT2 receptor functions in bronchial epithelial cells: in vitro and ex vivo evidence. *Immunology* 2013; 139(2): 245–255, <http://dx.doi.org/10.1111/imm.12077>.
22. Aaron C.P., Schwartz J.E., Bielinski S.J., Hoffman E.A., Austin J.H., Oelsner E.C., Donohue K.M., Kalhan R., Berardi C., Kaufman J.D., Jacobs D.R. Jr., Tracy R.P., Barr R.G. Intercellular adhesion molecule 1 and progression of percent emphysema: the MESA Lung Study. *Respir Med* 2014; 109(2): 255–264, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.004>.
23. Lyubavina N.A., Varvarina G.N., Makarova E.V., Menkov N.V., Belyaeva E.V., Ermolina G.B., Presnyakova N.B., Korolyova V.V., Filatova E.N., Kurnickov G.Yu., Novickov V.V. Serous content of adhesion soluble antigen as a marker of the chronic obstructive pulmonary disease progressing. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2011; 1: 67–71.
24. Thichanpiang P., Wongprasert K. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate attenuates TNF- α -induced intercellular adhesion molecule-1 expression and monocyte adhesion to retinal pigment epithelial cells. *Am J Chin Med* 2015; 2: 1–17, <http://dx.doi.org/10.1142/S0192415X1550007X>.
25. Bou Ghanem E.N., Clark S., Du X., Wu D., Camilli A., Leong J.M., Meydani S.N. The α -tocopherol form of vitamin E reverses age-associated susceptibility to streptococcus pneumoniae lung infection by modulating pulmonary neutrophil recruitment. *J Immunol* 2015; 194(3): 1090–1099, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1402401>.
26. Majo J., Ghezzi H., Cosio M.G. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J* 2001; 17(5): 946–953, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.01.17509460>.
27. Kubysheva N.I., Postnikova L.B., Presnyakova N.B., Novikov V.V. Participation of soluble major histocompatibility class I molecules in the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo* 2010; 2(2): 541–543.
28. Gorbunov N.V. *Sostoyaniye mikrososudistoy reaktivnosti i funktsii vneshnego dykhaniya u kuryashchikh studentov-medikov*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Microvascular reactivity and external respiratory function in smoking medical students. Abstract for Dissertation for the degree of Candidate of Medical Science]. Astrakhan; 2013.