

## Влияние водного экстракта табака сигарет на уровень лизоцима и лактоферрина в ротовой жидкости

О.В. Ищенко, Т.Г. Юпатова

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

## The effect of cigarette tobacco extract exposure on the level of lysozyme and lactoferrin in the saliva

A.U. Ishchanka, T.G. Yupatava

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

### Аннотация

*Цель исследования* – изучить влияние водного экстракта табака сигарет на уровень лизоцима и лактоферрина в ротовой жидкости.

*Материал и методы.* Обследованы 15 пациентов с верифицированным диагнозом ХОБЛ, II-III степени тяжести (критерии GOLD), из них курильщиков (n=7), не курящих (n=8). Группу контроля составили курильщики с нормальной легочной функцией (n=7), а также здоровые не курящие участники (n=9). Забирали ротовую жидкость до и после проведения орально-буккальной провокационной пробы с водным экстрактом табака сигарет.

*Результаты.* Установлено, что после проведения орально-буккальной провокационной пробы с водным экстрактом табака сигарет происходит изменение уровня лизоцима и лактоферрина в ротовой жидкости. У каждого курильщика и не курящего пациента с ХОБЛ, а также у части здоровых не курящих (n=5) участников уровень лизоцима увеличился. В группе пациентов с ХОБЛ уровень лактоферрина увеличился у каждого курильщика и не курящего пациента, а также части здоровых не курящих участников (n=6). У здоровых курильщиков уровень лизоцима и лактоферрина не изменился.

*Заключение.* Повышение уровня лизоцима и лактоферрина в ротовой жидкости после проведения орально-буккальной провокационной пробы с водным экстрактом табака сигарет может использоваться как тест для выявления гиперчувствительности нейтрофилов у пациентов с хронической бронхолегочной патологией и прогнозирования развития обструктивного заболевания у здоровых лиц.

### Ключевые слова

Лизоцим, лактоферрин, водный экстракт табака сигарет, ротовая жидкость, слизистая оболочка полости рта, хроническая обструктивная болезнь легких.

### Summary

*The purpose of the research* was to investigate influence of cigarette tobacco extract (CTE) exposure on the level of lysozyme and lactoferrin in the saliva.

*Material and methods.* We examined 15 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of II-III GOLD (8 smokers/7 non-smokers). The control group consisted of smokers with normal pulmonary function (healthy smokers) (n=7), and non-smokers (n=9). The saliva was taken before and after the cigarette tobacco extract exposure.

*Results.* We determined that the levels of lysozyme and lactoferrin in the saliva after CTE exposure have changed. The level of lysozyme increased in all patients (smokers and non-smokers) in the group COPD, as and in 5 healthy non-smokers (70%). The level of lactoferrin increased in the COPD group too, it was and in 85% healthy non-smoking participants (n=6). In healthy smokers the levels of lysozyme and lactoferrin did not change.

*Conclusions.* Our study showed that cigarette tobacco extract (CTE) exposure causes changes in saliva level lysozyme and lactoferrin. This data can be used as a test for detecting neutrophil hypersensitivity in patients with chronic respiratory diseases and predicting the development of obstructive disease in healthy individuals.

### Keywords

Lysozyme, lactoferrin, extract of cigarettes tobacco, saliva, hypersensitivity, chronic obstructive pulmonary disease.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) это гетерогенное заболевание, характеризующееся постоянными респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, которые ведут к патологическим процессам в дыхательных путях и/или легких, обычно вызванное значительным воздействием патогенных частиц или газов [1].

Первая линия защиты слизистых оболочек верхних дыхательных путей и ротовой полости от патогенного воздействия токсикантов опосредована естественным врожденным иммунитетом, включающим клетки и гуморальные факторы. Неспецифическими гуморальными факторами иммунитета служат система комплемента, С-реактивный белок, лизоцим, лактоферрин, интерфероны, цитокины и др. [2].

Установлено, что табачный дым является мощным фактором, способным снижать барьерную функцию респираторного эпителия для аллергенов, может способствовать увеличению аллергического воспаления и обострению аллергических заболеваний [3]. Табачный дым инициирует нейтрогенное воспаление через стимуляцию ирритантных рецепторов дыхательных путей, которые включают антидромный аксон-рефлекс и выброс нейромедиаторов (субстанция Р, нейрокинины А и В, вазоинтестинальный пептид), приводящих к усилению воспалительной реакции и развитию бронхиальной гиперреактивности [4].

Под влиянием табачного дыма происходит увеличение количества нейтрофилов в дыхательных путях с выделением последними сериновых протеаз таких как нейтрофильная эластаза, протеиназа 3, катепсин G, цистеиновых протеаз (катепсины В, Н, L, К, S) белков, включая миелопероксидазу (МПО) и человеческий липокалин (липокалин 2), окислителей и токсичных пептидов, которые приводят к разрушению тканей и хроническому воспалению в дыхательных путях [5, 6].

Лизоцим (мурамидаза М.М.) – фермент класса гидролаз с молекулярной массой 13-18 кД, который играет одну из ведущих ролей в естественном врожденном иммунитете, действуя на бактерии путем гидролиза β-1,4 гликозидной связи между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетилглюкозамином пептидогликана бактериальной клеточной стенки, что приводит к последующему лизису клетки. Кроме того, лизоцим стимулирует фагоцитоз лейкоцитов и синтез антител. Данный фермент обнаружен в тканях и биологических жидкостях животных и человека, насекомых, растениях, грибах и бакте-

риях. В значительном количестве содержится в репе, хрене, редьке, капусте и других растениях [2]. В организме человека он продуцируется моноцитами крови, тканевыми макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами. В условиях *in vitro* показан синергизм действия лизоцима и других неспецифических факторов защиты (лактоферрина, пероксидазной системы слюны), а также sIgA [7]. Лизоцим содержится в слюнных железах и в их секретах, полости рта, конъюнктиве глаз, слизистых оболочках дыхательных путей, а также в сыворотке крови, плевральной жидкости, грудном молоке, дуоденальном соке, сперме [8], селезенке, почках [2]. Концентрация лизоцима в слезной жидкости – 7 г/кг, слюне – 0,2 г/кг [2]. Кроме диагностической цели лизоцим также применяют в качестве лекарственного средства для лечения гнойно-бактериальных заболеваний. Он усиливает действие антибиотиков, особенно пенициллина [2]. Проводимые исследования сообщают о возможности применения лизоцима для снижения частоты обострений ХОБЛ [9]. О важной роли лизоцима в местном иммунитете может свидетельствовать учащение инфекционных и воспалительных процессов, развивающихся в полости рта при снижении его концентрации в слюне. Установлено, что у лиц с непереносимостью стоматологических материалов понижается содержание лизоцима в сыворотке крови и слюне [10].

Лактоферрин (ЛФ) – является железосвязывающим гликопротеином с молекулярной массой 80 кД. Существует две первичные формы ЛФ, одна из которых синтезируется эпителиальными клетками желез внутренней секреции с последующим выделением белка в слизистую и другие биологические жидкости, а вторая находится в макрофагах и вторичных гранулах нейтрофилов. Обе формы являются продуктами одного и того же гена [11].

Как известно, лактоферрин оказывает влияние на лейкоциты врожденной системы иммунитета, увеличивая активность натуральных киллеров (NK-клетки), способствуя функционированию нейтрофилов за счет усиления их фагоцитарной активности и модификации выработки активных форм кислорода, активируя макрофаги через увеличение продукции цитокинов и оксида азота (NO), а также ограничивая внутриклеточную пролиферацию патогенов. Дегрануляция нейтрофилов в ответ на воспалительные сигналы вводит лактоферрин в среду, в которой присутствуют клетки как естественного врожденного (макрофаги, дендритные клетки,

НК-клетки), так и адаптивного иммунного ответа (Т- и В-лимфоциты). Открытие лактоферриновых рецепторов (LfR) на широком спектре иммунных клеток и их способность связывать лактоферрин, подтверждает возможность этой молекулы функционировать таким образом, чтобы модулировать реакции как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа [12].

Лактоферрин обладает бактерицидным эффектом, вызывая совместно с лизоцимом прямое разрушение клеточных мембран. При развитии воспаления в желудочно-кишечном тракте, нейтрофилы и макрофаги мигрируют в очаг воспаления, высвобождая лактоферрин. Найдены повышенные уровни лактоферрина в слюне у пациентов с воспалительными заболеваниями полости рта [13], в слезной жидкости у пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями глаз [14]. Установлено, что бактериальная инфекция дыхательных путей существенно не влияет на уровень лактоферрина в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с ХОБЛ [15]. ЛФ взаимодействует с рецепторами на клеточной поверхности, участвующими в распознавании «опасного сигнала» через систему Toll-рецепторов 4 (CD 284), CD 14 и CD 22. Связывание ЛФ с рецептором CD 14 может ослаблять транскрипцию генов NF-κB для различных воспалительных медиаторов. Лактоферрин модулирует активность ряда провоспалительных цитокинов, включая ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, а также увеличивает *in vivo* и *in vitro* продукцию ИЛ-12, который в свою очередь стимулирует синтез IFN-γ, усиливает пролиферацию и цитотоксическую активность НК-клеток и CD4+ и CD8+ Т-клеток. Эти регуляторные эффекты лактоферрина иллюстрируют его роль в качестве посредника между врожденным и адаптивным иммунным ответом [16].

Цель настоящего исследования – изучить влияние водного экстракта табака сигарет на уровень лизоцима и лактоферрина в ротовой жидкости.

### Материал и методы

Исследование проведено на базе пульмонологического и аллергологического отделений УЗ «ВОКБ» и кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в 2017 году. Обследованы 15 пациентов с верифицированным диагнозом ХОБЛ, II-III степени тяжести (критерии GOLD), из них курящих (n=7), не курящих (n=8). Все пациенты находились в стационаре и получали лечение согласно протоколам обследования и лечения. Группу контроля составили курильщики с нормальной легочной функцией (n=7), а также здоровые не курящие участники (n=9). Пациенты были однородны по полу и возрасту (табл.1). Перед проведением исследования все участники заполнили добровольное информированное согласие. Исследование было одобрено комитетом по этике УО «ВГМУ».

### Приготовление образцов экстракта табака сигарет

Приготовление водного экстракта табака сигарет проводили по методике Т.М. Petro с соавторами [17] с небольшими изменениями. Для приготовления экстракта табака использовали табак одной сигареты 0,87 г марки «Kent №8» (British-American Tobacco Holding, Великобритания) с содержанием никотина 0,7 мг/сигарета и 10,0 мл стерильного физиологического раствора натрия хлорида 0,9% на фосфатно-солевом буфере (ФСБ). Сигарету измельчали, заливали стерильным физиологическим раствором, на-

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов**

Показатель	Группы участников	
	Исследуемая	Контрольная
	ХОБЛ, n=15	Здоровые, n=16
Возраст, лет	60,1±4,5*	56,8±3,5
Пол, мужчины/женщины	6/9	8/8
Статус курения, курильщики/не курящие	8/7	7/9
ОФВ1 (%), курильщики/не курящие	45,8±13,1*/49,3±12,6	96,7±6,8/100,2±12,6

\*Данные представлены как M±s.

стаивали 24 часа при комнатной температуре. После чего смесь центрифугировали 10 мин при 1500 об/мин (450×g). Супернатант собирали и повторно центрифугировали 1 час при 7000×g. Затем суспензию фильтровали через бумажные и стеклянные стерильные фильтры диаметром 0,2 мкм рН раствора доводили до 7,4. Непосредственно перед постановкой реакции маточный раствор разводили 1:100 физиологическим раствором хлорида натрия 0,9% на ФСБ.

#### Методика проведения орально-буккальной провокационной пробы

Ротовую жидкость пациентов забирали утром, натощак. Пациенты за 12 часов до тестирования не употребляли алкоголь, продукты с кофеином, никотин, исключали продукты с высоким гликемическим индексом. Противоаллергические лекарственные средства отменяли за 3 дня – антигистаминные (АГ) и глюкокортикостероиды (ГКС), и за 7 дней – АГ II поколения. Сначала пациенты полоскали ротовую полость 100 мл чистой негазированной питьевой воды в течение 2 минут. Раствор выплевывали. Ротовую жидкость в объеме 1 мл собирали в пробирки Эппендорф, закрывали крышкой (проба 1). Затем пациенты полоскали ротовую полость 1% водным раствором экстракта табака сигарет в течение 5 минут. Раствор выплевывали. Через 15 мин ротовую жидкость в объеме 1 мл собирали в пробирки Эппендорф, закрывали крышкой (проба 2). Полученные пробы фильтровали через нейлоновые фильтры и центрифугировали 10000 об/мин в течение 10 мин. Забирали супернатант для последующего анализа.

#### Тест системы для определения лизоцима и лактоферрина

Уровни лизоцима и лактоферрина в ротовой жидкости определяли методом ИФА с использованием набора Hubei, Китай.

Обработку результатов проводили при помощи пакета анализа данных программы «Statistica 10», «MS Excel». Для оценки данных применяли методы параметрической статистики, представлены в виде среднего значения (M) и среднего квадратичного отклонения (s), и непараметрической статистики, представлены в виде (Me) с указанием нижнего 25-й (LQ) и верхнего 75-й квартилей (UQ). Для анализа статистических различий в двух зависимых группах по количественному признаку применяли непараметрический критерий Вилкоксона. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку применялся непараметрический критерий Манна-Уитни.

#### Результаты и обсуждение

Исходные показатели концентрации лизоцима в ротовой жидкости представлены в (табл.2).

В группе пациентов с ХОБЛ не было выявлено достоверных различий по уровню лизоцима ( $p=0,11$ ). Однако уровень лизоцима у не курящих пациентов с ХОБЛ был достоверно выше, по сравнению как со здоровыми курильщиками ( $p=0,001$ ), так и здоровыми не курящими участниками ( $p=0,0006$ ). У курильщиков с ХОБЛ также был выявлен достоверно более высокий уровень лизоцима, чем у здоровых курильщиков ( $p=0,002$ ), а также здоровых не курящих участников ( $p=0,001$ ). Уровень лизоцима у здоровых курильщиков был достоверно выше ( $p=0,001$ ), чем у здоровых не курящих участников.

**Таблица 2. Исходный уровень лизоцима ротовой жидкости в исследуемой и контрольной группах**

Показатель	(1) ХОБЛ, n=15		(2) Здоровые, n=16	
	(1.1) курильщики (n=8)	(1.2) не курящие (n=7)	(2.1) курильщики (n=7)	(2.2) не курящие (n=9)
Уровень лизоцима, нг/мл Me (LQ - UQ)	11,6 (11,1;13,7)	13,3 (11,8;15,7)	8,7 (8,0; 10,0)	5,3 (4,6; 6,2)
Достоверность различий, p	$P_{1.1-1.2}=0,11$		$P_{2.1-2.2}=0,001$	
	$P_{1.1-2.1}=0,001; P_{1.1-2.2}=0,0006; P_{1.2-2.1}=0,002; P_{1.2-2.2}=0,001$			

После проведения орально-буккальной провокационной пробы с водным экстрактом табака сигарет уровень лизоцима в ротовой жидкости изменился следующим образом (рис.1).

У пациентов с ХОБЛ уровень лизоцима достоверно увеличился у каждого пациента как в группе курильщиков ( $p=0,01$ ), так и не курящих ( $p=0,01$ ), без достоверных различий между группами ( $p=0,07$ ). У здоровых курильщиков уровень лизоцима достоверно не изменился ( $p=0,12$ ). При анализе результатов исследования группу здоровых не курящих участников мы разделили на 2 подгруппы. В первой подгруппе не было выявлено изменения уровня лизоцима ( $p=0,14$ ), во второй подгруппе ( $n=5$ ) произошло увеличение уровня лизоцима ( $p=0,04$ ). Таким образом, после контакта слизистой оболочки полости рта (СОПР) с водным экстрактом табака сигарет происходит изменение уровня лизоцима. Увеличение уровня лизоцима у пациентов с ХОБЛ, вероятно связано с гиперчувствительностью нейтрофилов данных пациентов к экстракту табака сигарет. У здоровых курильщиков вырабатывается толерантность к сигаретному дыму и повышения уровня лизоцима не происходит. Здоровых не курящих участников, у которых произошло повышение уровня лизоцима, следует включить в группу риска по развитию ХОБЛ в будущем.

Исходные показатели концентрации лактоферрина в ротовой жидкости представлены в (табл.3).

Уровень лактоферрина достоверно не различался ( $p=0,45$ ) в группе ХОБЛ между курильщиками и не курящими пациентами. Однако у не курящих пациентов с ХОБЛ уровень лактоферрина был достоверно ( $p=0,02$ ) выше, чем у здоровых

не курящих участников. Уровень лактоферрина у здоровых курильщиков был достоверно выше ( $p=0,01$ ), чем у здоровых не курящих участников.

Прирост уровня лактоферрина в ротовой жидкости после контакта СОПР с водным экстрактом табака сигарет произошел у каждого курильщика и не курящего пациента с ХОБЛ (рис.2) без достоверных различий между группами ( $p=0,12$ ). При анализе результатов исследования группу здоровых не курящих участников мы разделили на 2 подгруппы. В первой подгруппе уровень лактоферрина не изменился ( $p=0,28$ ). Во второй подгруппе ( $n=6$ ) уровень лактоферрина достоверно увеличился ( $p=0,03$ ), однако прирост был в два раза ниже ( $p=0,002$ ) по сравнению с курящими пациентами с ХОБЛ. У здоровых курильщиков уровень лактоферрина достоверно не изменился ( $p=0,61$ ).

Таким образом, увеличение уровня лактоферрина у пациентов с ХОБЛ может служить проявлением гиперчувствительности нейтрофилов данных пациентов к экстракту табака сигарет. Здоровых не курящих участников, у которых произошло повышение уровня лактоферрина, следует включить в группу риска по развитию ХОБЛ в будущем.

У здоровых курильщиков вырабатывается толерантность к сигаретному дыму и повышения уровня лактоферрина не происходит.

Факторы естественного врожденного иммунитета ротовой полости лизоцим и лактоферрин являются прогностическим признаком развития и отражения активности воспалительного процесса в организме пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. Наши данные подтверждают предыдущие исследования по из-

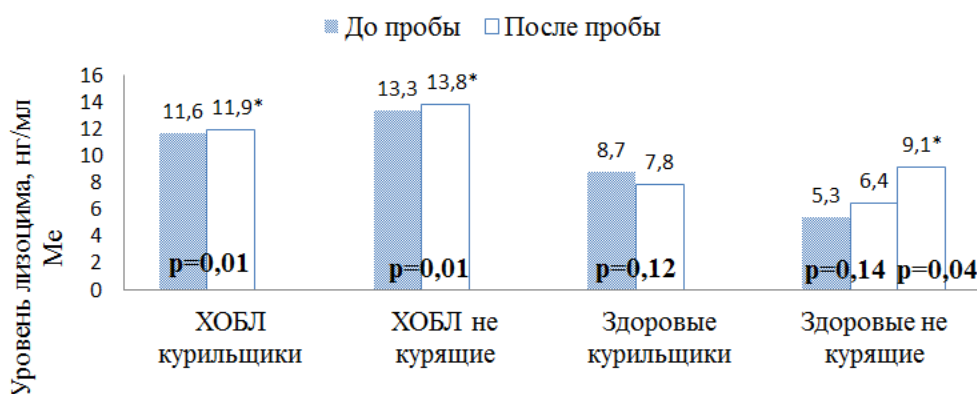
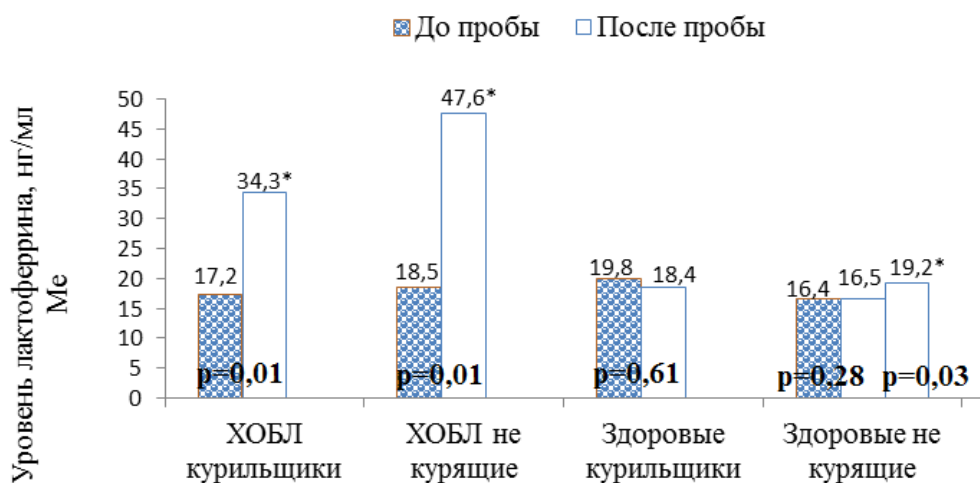


Рис. 1. Динамика уровня лизоцима в ротовой жидкости после орально-буккальной провокационной пробы с водным экстрактом табака сигарет

\*Достоверность различий в группах

**Таблица 3. Исходный уровень лактоферрина ротовой жидкости в исследуемой и контрольной группах**

Показатель	(1) ХОБЛ, n=15		(2) Здоровые, n=16	
	(1.1) курильщики (n=8)	(1.2) не курящие (n=7)	(2.1) курильщики (n=7)	(2.2) не курящие (n=9)
Уровень лактоферрина, нг/мл Me (LQ - UQ)	17,2 (16,6;18,9)	18,5 (16,9;18,9)	19,8 (18,4;20,0)	16,4 (15,4;16,8)
Достоверность различий, p	P <sub>1.1-1.2</sub> =0,45 P <sub>1.1-2.1</sub> =0,07; P <sub>1.1-2.2</sub> =0,09; P <sub>1.2-2.1</sub> =0,13; P <sub>1.2-2.2</sub> =0,02		P <sub>2.1-2.2</sub> =0,01	



**Рис. 2. Динамика уровня лактоферрина в ротовой жидкости после орально-буккальной провокационной пробы с водным экстрактом табака сигарет**

\*Достоверность различий в группах

учению лизоцима и лактоферрина у пациентов с ХОБЛ [18, 19]. Повышение уровня лизоцима и лактоферрина в ротовой жидкости после проведения орально-буккальной провокационной пробы с водным экстрактом табака сигарет может использоваться как тест для выявления гиперчувствительности нейтрофилов у пациентов с хронической бронхолегочной патологией и прогнозирования развития обструктивного заболевания у здоровых лиц.

### Выводы

1. После проведения орально-буккальной провокационной пробы с водным экстрактом табака сигарет происходит изменение уровня лизоцима. У каждого курильщика и не курящего пациента с ХОБЛ, а также у части здоровых не курящих (n=5) участников

уровень лизоцима увеличился. У здоровых курильщиков уровень лизоцима достоверно не изменился.

2. В группе пациентов с ХОБЛ уровень лактоферрина увеличился у каждого курильщика и не курящего пациента, а также части здоровых не курящих участников (n=6). У здоровых курильщиков уровень лактоферрина не изменился.
3. Повышение уровня лизоцима и лактоферрина в ротовой жидкости после проведения орально-буккальной провокационной пробы с водным экстрактом табака сигарет может использоваться как тест для выявления гиперчувствительности нейтрофилов у пациентов с хронической бронхолегочной патологией и прогнозирования развития обструктивного заболевания у здоровых лиц.

## Литература

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Global initiative for chronic obstructive lung disease, Inc. 2017.
2. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М., Мед. лит., 2009, 464 с.
3. Gangl K, Reininger R, Bernhard D, Campana R, Pree I, Reisinger J, Kneidinger M, Kundi M, Dolznig H, Thurnher D, Valent P, Chen KW, Vrtala S, Spitzauer S, Valenta R, Niederberger V. Cigarette smoke facilitates allergen penetration across respiratory epithelium. *Allergy*. 2009 Mar; 64(3): 398-405.
4. Davies D.E. The role of the epithelium in airway remodeling in asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2009 Dec; 6(8): 678-682.
5. Tetley T D. Inflammatory cells and chronic obstructive pulmonary disease 2005; Dec 4(6): 607-618.
6. Смирнова О.В. Индукция сигаретным дымом выброса миелопероксидазы нейтрофилами больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Имунопатология, аллергол, инфектол*. 2015; 1:64-70
7. Царев В.Н. и др. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта : учеб. под ред. В.Н. Царева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 576 с. : ил.
8. Ku S-K, Yoon E-K, Lee HG, Han M-S, Lee T, Bae J-S. Inhibitory effects of lysozyme on endothelial protein C 1receptor shedding in vitro and in vivo. *BMB Reports*. 2015; 48(11): 624-629.
9. Fukuchi Y, Tatsumi K, Inoue H, et al. Prevention of COPD exacerbation by lysozyme: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016; 11: 831-838.
10. Карпук И.Ю. Иммунопатология у пациентов с ортопедическими конструкциями в полости рта. *Вестник ВГМУ* 2014; Т. 13, №4: 29-35.
11. Kruzel ML, Zimecki M, Actor JK. Lactoferrin in a Context of Inflammation-Induced Pathology. *Frontiers in Immunology*. 2017; 8: 1438.
12. Actor J.K., Hwang S.A., Kruzel M.L. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr Pharm Des*. 2009; 15(17): 1956-1973.
13. Podzimek S, Vondrackova L, Duskova J, Janatova T, Broukal Z. Salivary Markers for Periodontal and General Diseases. *Disease Markers*. 2016: 9179632.
14. Dikovskaya MA, Trunov AN, Chernykh VV, Korolenko TA. Cystatin C and lactoferrin concentrations in biological fluids as possible prognostic factors in eye tumor development. *International Journal of Circumpolar Health*. 2013;72:10.3402/ijch.v72i0.21087.
15. Parameswaran GI, Sethi S, Murphy TF. Effects of Bacterial Infection on Airway Antimicrobial Peptides and Proteins in COPD. *Chest*. 2011;140(3):611-617.
16. Siqueiros-Cendón T. Immunomodulatory effects of lactoferrin / Siqueiros-Cendón T et al. - *Acta Pharmacologica Sinica* (2014) 35: 557-566.
17. Petro T.M. et al. Smokeless tobacco extract decreases IL-12 production from LPS-stimulated but increases IL-12 from IFN- $\gamma$ -stimulated macrophages. *Int Immunopharmacol*. 2002; №5: 345-355.
18. Taylor D.C., Cripps A.W., Clancy R.L. A possible role for lysozyme in determining acute exacerbation in chronic bronchitis. *Clinical and Experimental Immunology*. 1995; 102(2): 406-416.
19. Pelaia G., Terracciano R., Vatrella A. et al. Application of Proteomics and Peptidomics to COPD. *BioMed Research International*. 2014; 2014: 764581.

## Сведения об авторах:

Ищенко О.В. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК ВГМУ. 210603 Витебск, пр. Фрунзе, 27. e-mail: all-vgmu@mail.ru  
Юпатова Т.Г. – аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК ВГМУ. 210603 Витебск, пр. Фрунзе, 27. e-mail: all-vgmu@mail.ru

Поступила 25.10.2017 г.