

Иммунопатология хронической обструктивной болезни легких

О.В. Ищенко¹, А.В. Сукало², Т.Г. Юпатова¹

¹ Витебский государственный медицинский университета, Витебск, Беларусь

² Национальная академия наук Беларуси, Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Immunopathology of chronic obstructive pulmonary disease

A.U. Ishchanka¹, A.V. Sukalo², T.G. Yupatava¹

¹ Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

² The National Academy of Sciences of Belarus, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Аннотация

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к приоритетным заболеваниям, имеющим значение для общественного здравоохранения. Известно, что ведущим фактором риска в настоящее время является вдыхание токсикантов, прежде всего сигаретного дыма. Представлены доказательства того, что система иммунитета играет ключевую роль в патогенезе ХОБЛ. Установлены аутоиммунные факторы прогрессирования ХОБЛ. Выявлена гиперреактивность бронхов к дыму сигарет у некоторых лиц без ХОБЛ.

Ключевые слова

ХОБЛ, иммунопатология, гиперчувствительность, гиперреактивность, аутоиммунитет.

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a priority disease of public health importance. It is known that the main risk factor at present is inhalation of toxicants, first of all, cigarette smoke. Evidence is presented that the immune system plays a key role in the pathogenesis of COPD. The autoimmune factors for the progression of COPD is identified. The airway hyperreactivity is revealed to the smoke of cigarettes in persons without COPD.

Keywords

COPD, immunopathology, hypersensitivity, hyperreactivity, autoimmunity.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к приоритетным заболеваниям, имеющим значение для общественного здравоохранения. ХОБЛ диагностирована у 20% населения планеты [1, 2].

Диагностика ХОБЛ [1] основана на клинико-функциональных признаках бронхиальной обструкции в сочетании с длительным воздействием на дыхательные пути табачного дыма и других аэротоксикантов.

В 2018 году эксперты GOLD внесли некоторые изменения в определение 2017 г [3], а именно – добавили в него клинические признаки – респираторные симптомы, исключили повышенный хронический воспалительный ответ легких и подчеркнули значительное воздействие аэротоксикантов.

Современное западное определение ХОБЛ [1], включившее явно декларативные, оторванные от этиопатогенетической сущности заболевания, фразы, стало еще более «размытым» и ограниченным «нарушением скорости воздушного потока».

Несмотря на то, что основной причиной ХОБЛ является вдыхание патогенных частиц или газов, только у 20% курильщиков развивается ХОБЛ. Бесспорно, основной вклад в повышение риска развития ХОБЛ у курильщиков несет генетическая предрасположенность. Опубликован перечень более 200 генов, связанных с ХОБЛ [4]. Такая генетическая полиморфность приводит к развитию разных вариантов патологических иммунных реакций на аэротоксиканты с участием врожденного и приобретенного иммунитета.

Дисфункция врожденного иммунитета при ХОБЛ

При ХОБЛ увеличивается количества макрофагов в легких. Доминирующий фенотип альвеолярных макрофагов у пациентов с ХОБЛ – M2 [5]. В бронхоальвеолярном лаваже пациентов ХОБЛ обнаружен перекося цитокинов в сторону M2 фенотипа с увеличением MDC/CCL22, IL-13, IL-4 и IL-10. Индукцию M2 фенотипа ассоциируют с курением, вирусными инфекциями и персистенцией *Haemophilus influenzae*. Помимо аномальной секреции цитокинов и хемокинов альвеолярные макрофаги экспрессируют атипичные рецепторы хемокинов, которые не инициируют миграцию клеток. Например, рецептор D6. Его экспрессия коррелирует со степенью функционального нарушения и маркерами иммунной активации [6].

В крови при ХОБЛ понижен уровень плазмацитоидных дендритных клеток крови (pDCs) и увеличено количество миелоидных DC (mDCs) [7]. В периферической крови на pDCs снижена экспрессия противовоспалительной ко-стимулирующей молекулы PD-L1, в то же время на mDCs повышена экспрессия провоспалительной ко-стимулирующей молекулы OX40L [8]. При инкубации циркулирующих pDC с сигаретным дымом высоко экспрессируются CD40 или CD86. In vitro сигаретный дым способствует и выбросу IFN α , IL-6, IL-12 из pDC [9]. Снижено созревание DCs. Уменьшено количество CD83+ клеток и увеличено соотношение CD207/CD83 в ткани легкого при биопсии у пациентов с ХОБЛ [10].

Курение активирует циркулирующие гранулоциты-супрессоры миелоидного происхождения MDSC (Lin-HLA-DR-CD33+CD11b+ клетки). Этот эффект сохраняется при ХОБЛ после прекращения курения [11].

Курение активирует MDSC как у "здоровых" курильщиков, так и у пациентов с ХОБЛ. Этот эффект сохраняется у пациентов с ХОБЛ после прекращения курения. Известно, что MDSC клетки имеют повышенную активность индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и аргиназы I (Arg1). Такая активность ферментов приводит к истощению L-аргинина, и соответственно к уменьшению экспрессии CD247 (ζ -цепи T-клеточного рецептора (TCR)). Таким образом нарушается активность T-клеток и снижается продукция IFN- γ . Экспрессия CD247+-лимфоцитов существенно снижена при ХОБЛ по сравнению с некурящими и курильщиками [11] и коррелирует со сниженным T клеточным иммунитетом при ХОБЛ и раке легких [12].

При ХОБЛ изменяется количество натуральных киллеров (NK). По нашим данным [13], как и в исследованиях Urbanowicz RA с соавторами [14] относительное количество периферических NK клеток у больных ХОБЛ уменьшено и цитотоксическая эффекторная — функция снижена. Напротив, по данным Tang Y с соавторами, в периферической крови пациентов с ХОБЛ наблюдается увеличение количества NK (CD3-CD56+) и NKT-подобных клеток (CD3+CD56+) [15].

Процент активированных NK-клеток в индуцированной мокроте значительно выше у курильщиков и экс-курильщиков ХОБЛ по сравнению со здоровыми некурящими. Вероятно, модуляция активации NK может стать новой целью лечения ХОБЛ [16].

Роль эозинофилов при ХОБЛ связана с повышенным риском повторной госпитализации, повышенным риском рецидива и более коротким периодом до первой повторной госпитализации, связанной с ХОБЛ [17]. При содержании циркулирующих эозинофилов более 2%, пациенты с ХОБЛ лучше реагируют на ингаляционные кортикостероиды, чем те, у которых показатель составляет менее 2%. У пациентов ХОБЛ с содержанием эозинофилов в крови менее 2% наблюдаются больше случаев пневмонии, чем у пациентов с более высоким уровнем эозинофилов [18].

Нейтрофилы являются ключевыми эффекторными клетками при ХОБЛ. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов крови является биомаркером системного воспаления и общепринятым эффективным биомаркером обострения ХОБЛ [19, 20, 21]. Увеличение доли нейтрофилов в клетках мокроты является значительным прогностическим показателем обострения ХОБЛ [22]. Кроме нейтрофилеза при ХОБЛ, наблюдается дисрегуляция функции нейтрофилов. Нарушается ответ на инфекцию при обострениях, вызванных инфекциями, снижается интенсивность и точность миграции клеток в сторону воспаления, снижается фагоцитоз [23]. Нейтрофилы индуцируют гиперсекрецию муцина. Мокрота при ХОБЛ имеет большое количество нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) и нейтрофилов, подвергшихся нетозу. Нейтрофилы способствуют разрушению паренхимы легкого [23].

Ведущее значение нейтрофилов в патогенезе ХОБЛ установлена нами при исследовании воздействия аэротоксикантов на нейтрофилы. Инкубация аэротоксикантов с лейкоцитами периферической крови и ротовой жидкости

¹ Смирнова О.В. изменила фамилию на Ищенко О.В. в 2017 г.

больных ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА) приводит к дегрануляции нейтрофилов с выбросом миелопероксидазы (МПО), эластазы и цитокинов [24, 25]. Это указывает на наличие гиперчувствительности нейтрофилов к аэротоксикантам при обструктивных заболеваниях легких и объясняет их роль в воспалении бронхов при ХОБЛ и повреждении легких [24, 25].

Дисфункция адаптивного иммунитета при ХОБЛ и аутоиммунные реакции

Кроме врожденного иммунитета в патогенезе ХОБЛ задействованы и адаптивные механизмы.

У пациентов с ХОБЛ увеличено количество как циркулирующих Т-CD8+клеток, так и Т-клеток дыхательных путей с обратной корреляцией с объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) [26]. Наблюдается дисбаланс про и анти-воспалительных субпопуляций цитотоксических Т лимфоцитов. Количество клеток Тс1 увеличивается как у пациентов со стабильной ХОБЛ, так и в период обострения. Количество Тс2 клеток снижается у пациентов со стабильной ХОБЛ и остается нормальным у пациентов в обострении [27]. Процент клеток Тс17 увеличивается только у пациентов в обострении, а процент клеток Тс10 снижается как у пациентов стабильной ХОБЛ, так и при обострении.

Увеличен также уровень CD8/CD28-клеток, которые экспрессируют значительно более высокие уровни IFN γ , OX40, 4-1BB, CTLA4, гранзима и перфорина при стимуляции, чем CD8/CD28+ Т-клетки. Увеличение выделения провоспалительных цитокинов и экспрессия альтернативных ко-стимулирующих молекул с помощью CD8/CD28- Т-клеток может играть роль в воспалительных и/или аутоиммунных ответах при ХОБЛ [28].

У больных ХОБЛ увеличено количество Th17 в периферической крови, и отрицательно коррелирует с ОФВ₁%. Клетки Th17 являются ключевым компонентом системного воспаления при ХОБЛ. IL-17A, IL-17F усиливают врожденные иммунные реакции, особенно влияя на развитие нейтрофильного воспаления дыхательных путей [29].

Более 10 лет назад впервые была выдвинута гипотеза о том, что ХОБЛ – это аутоиммунное заболевание и у некоторых пациентов с ХОБЛ образуются аутоантитела [30]. У больных ХОБЛ в периферической крови наблюдаются повышение пропорции (rTregs+aTregs)/FrIII клеток у курильщиков по сравнению с никогда не курящими в связи со снижением rTregs, aTregs и значительным увеличением клеток FrIII по сравнению со

здоровыми курильщиками. Общее снижение отношения (aTreg + rTreg)/Fr III указывают на то, что иммунный гомеостаз способствует воспалению [31]. Функциональные дефекты в клетках Treg могут дополнительно усиливать воспаление.

ХОБЛ характеризуется чрезмерной активацией адаптивной иммунной системы и, в частности, неконтролируемой пролиферацией В-клеток в лимфоидных фолликулах. Увеличение количества и размера лимфоидных фолликулов в легких, богатых В клетками, напрямую коррелирует со степенью тяжести ХОБЛ [32].

В клетки продуцируют аутоантитела как непосредственно против клеток легких, так и против экстрацеллюлярного матрикса [33]. Наблюдается увеличение медиаторов в легких – лиганда, индуцирующего пролиферацию (APRIL; a proliferation-inducing ligand) и фактора, активирующего В клетки (BAFF; B-cell activating factor), которые способствуют созреванию, активации и выживанию В-клеток у больных ХОБЛ [34, 35].

Исследования, посвященные обнаружению антител при ХОБЛ к белкам внеклеточного матрикса – противоречивы [36-38].

Настоящая работа позволила у большинства больных ХОБЛ и БА с эмфиземой выявить аутоантитела к эластину и коллагенам [39]. Локализацией эмфиземы стали верхние зоны легких у 43% пациентов ХОБЛ и у 50% больных БА. У остальных больных поражение носило диффузный характер. Не выявлено различий между наличием аутоантител и локализацией эмфиземы (p<0,05). Аутоантитела наблюдались у больных, как с верхней локализацией эмфиземы (88% больных), так и с диффузной локализацией (90% больных), p=0,854. Паренхиматозная деструкция с поражением верхних зон легких характерна для ранних стадий заболевания [40]. Отсутствие различий в выявлении аутоантител указывает на возможность диагностики эмфиземы до развития диффузных, смешанных форм.

Наличие эмфиземы умеренно коррелировало с выявлением антител к эластину, коллагенам I и IV типа.

Оценка сенсibilизации лейкоцитов крови к антигенам легочной ткани

Известно, что после инкубации сенсibilизированных лейкоцитов с антигенами и аллергенами происходит выделение ферментов и цитокинов [24, 25].

Для подтверждения роли аутоиммунных механизмов лейкоциты больных ХОБЛ исследовали в реакции выброса миелопероксидазы (МПО)

[41] с эластином и коллагеном. Для этого 10 мл периферической венозной крови забирали у пациентов в пробирку с гепарином. Выделенную лейкосуспензию (2 млн/мл) 0,1 мл инкубировали с раствором эластина легочной ткани человека 10 мг/мл (Sigma Aldrich E7277) или коллагена человеческого растворимого из фибробластов 3 мг/мл (Sigma Aldrich C2249) и буферным раствором (контроль). Предварительно оптимальное разведение раствора эластина определено как 0,05%, и коллагена — 0,015%. Растворы другой концентрации давали ложноположительные результаты в контрольной группе (эластин 0,1%; коллаген 0,03%) или ложноотрицательные тесты (эластин 0,01%, 0,001%; коллаген 0,003%, 0,0003%). Пробы дублировали. Смесь инкубировали при 37°C 45 мин. Центрифугировали в течение 10 мин при 1500 об/мин. В надосадочной жидкости определяли уровень МПО. Результаты представлены в таблице 1.

При ХОБЛ с диффузной эмфиземой лейкоциты достоверно сильнее реагировали на белки экстрацеллюлярного матрикса – эластин и коллаген, чем лейкоциты больных ХОБЛ с очаговой эмфиземой или здоровых лиц.

Следует отметить, что реакция на эластин была достоверно сильнее, чем на коллаген ($p < 0,05$). Вероятно, формирование аутоиммунных механизмов прогрессирования ХОБЛ связано с нейтрофильным воспалительным процессом. У предрасположенных лиц аутоиммунное воспаление неуклонно прогрессирует и приводит к формированию эмфизематозного клинического фенотипа, который по иммунологическим признакам следует считать аутоиммунным [42].

Гиперреактивность бронхов на дым сигарет

Так как при ХОБЛ проведение бронхоконстрикторных тестов невозможно ($ОФВ_1 < 80\%$) в 2014 году мы провели исследование изменения

функции внешнего дыхания (ФВД) легких у лиц без ХОБЛ после вдыхания раствора сигаретного дыма через компрессионный небулайзер LD – 211 С Little doctor. Из 6 пациентов положительный тест получен у 2 человек.

У курящего больного рецидивирующей крапивницей 19 лет (индекс курения 21 пачка/лет), вдыхание раствора сигаретного дыма привело к снижению всех спирографических показателей (рис. 1), а коэффициент бронхоконстрикции (КБ) достиг -25, что в 2 раза превышает пороговый уровень. Однако, отрицательный тест с метахолином (КБ= -3,6%), не выявил у больного бронхиальную астму.

Другая больная вазомоторным ринитом, не курящая, почувствовала дискомфорт при вдыхании раствора сигаретного дыма, появилась вырванная заложенность носа. В результате теста обнаружено достоверное снижение $ОФВ_1$, КБ = -26% (рис. 2). Тест с метахолином не выполнен в связи с отказом пациентки.

Курящий с высоким индексом курения ($ИК=21$) не имел диагностических признаков ХОБЛ ($ОФВ_1/ФЖЕЛ > 70\%$) и БА (КБ теста с метахолином отрицателен). Учитывая обнаруженную гиперреактивность к дыму сигарет, наличие хронического бронхита пациента можно отнести в группу повышенного риска развития ХОБЛ. Пациент нуждается в противовоспалительном лечении и полном исключении курения.

У пациента с вазомоторным ринитом без легочной патологии выявлена гиперреактивность бронхов к дыму сигарет, а также обнаружена реакция повышенной чувствительности верхних дыхательных путей в виде заложенности носа. Такой ответ на дым сигарет у некурящего испытуемого свидетельствует о скрытой сенсibilизации при пассивном курении. Этот пациент также в группе риска по развитию хронического обструктивного заболевания.

Таблица 1. Динамика уровня миелопероксидазы после инкубации лейкоцитов периферической крови с эластином и коллагеном (Me(25%;75%))

Антигены	Группы			P			
	1	2	3	$P_{к-у}$	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	ХОБЛ с диффузной эмфиземой (n=17)	ХОБЛ с эмфиземой верхних зон легких (n=13)	Группа сравнения (n=10)				
Эластин 0,05%	140(37;151)%*	0(0;29)%	0(0;33)%	<0,001	<0,001	<0,001	-
Коллаген 0,015%	109(29;410)%*	0(0;0)%	0(0;5)%	<0,001	<0,001	<0,001	-

Примечание: - $P_{к-у}$ - критерий Kruskal – Wallis; при $P_{к-у} < 0,05$ выполняли попарное сравнение Newman-Keuls. - * $p < 0,05$.

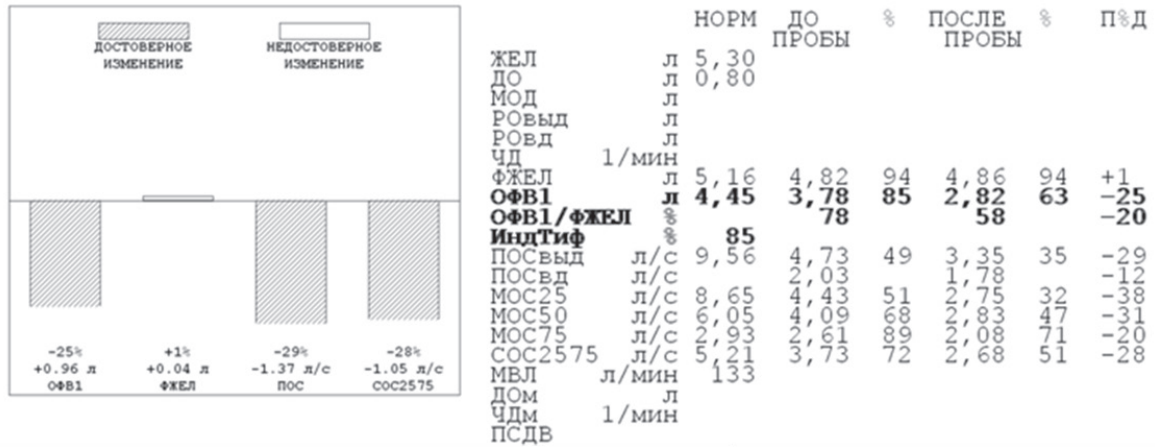


Рис. 1. Результаты провокационного теста с раствором сигаретного дыма курильщика больного рецидивирующей крапивницей

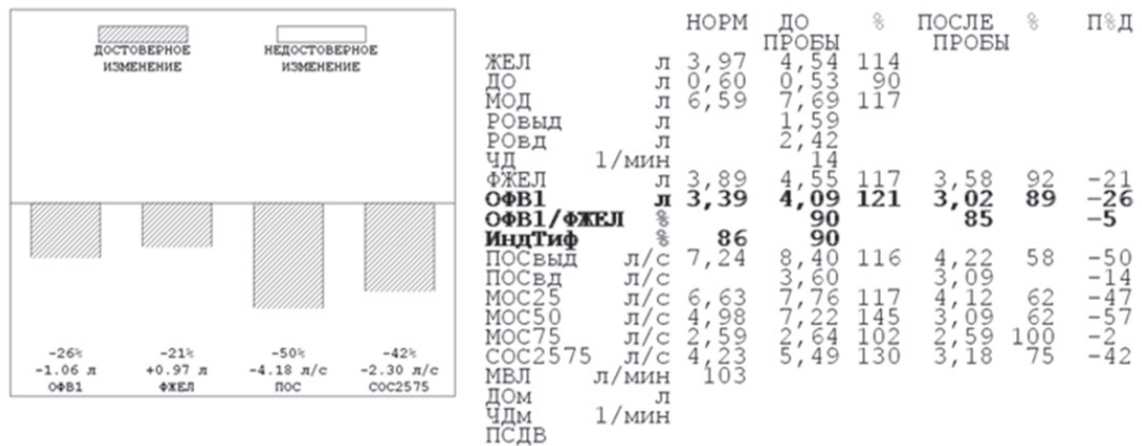


Рис. 2. Результаты провокационного теста с раствором сигаретного дыма некурящего больного вазомоторным ринитом

Проведенное исследование выявило феномен гиперреактивности при вдыхании аэротоксиканта (сигаретного дыма) у лиц без хронической обструктивной патологии.

Заключение

ХОБЛ является иммуноопосредованным заболеванием. Гетерогенность генов, ассоциированных ХОБЛ обуславливает многообразие иммунологических механизмов заболевания. Однако можно выделить общие закономерности.

Во-первых, при ХОБЛ имеется синдром гиперчувствительности нейтрофилов к аэротоксикантам, так как:

- феномен имеет генетическую основу и развивается лишь у части курильщиков с определенным генотипом;

- для ХОБЛ характерно нейтрофильное воспаление дыхательных путей и периферический нейтрофилез при обострении;
- имеется ассоциация этого воспаления с действием аэротоксикантов, в том числе курением;
- при ХОБЛ выявляется повышенная чувствительность нейтрофилов к дымам, растворы которых вызвали выброс из них ферментов миелопероксидазы, эластазы и цитокинов.

Результатом патологической гиперчувствительности является формирование одновременно недостаточности системы иммунитета (иммунодефицита) и аутоиммунных реакций. Степень выраженности, которых может быть различной. В случае преобладания иммунодефицита – наблюдается клиника рецидивирующих инфекций (иммунодефицитный фенотип), при преоблада-

нии аутоиммунных механизмов формируется эмфизема (аутоиммунный фенотип).

Таким образом, дисфункция системы иммунитета, индуцированная вдыханием аэротоксикантов, приводит к стойким иммуномодуляциям, вызывающим развитие, как иммунной

недостаточности, так и гиперчувствительности к аэротоксикантам, что запускает хроническое воспаление и аутоиммунные реакции, ремодулирование бронхов и повреждение легочной ткани.

Литература

1. Global strategy for the diagnosis management, and prevention of chronic obstructive lung disease [Electronic resource]. GOLD org. Mode of access: <http://www.goldcopd.org>. Date of access: 20.03.2018.
2. Kaplan W. et al. Priority Medicines Update Report for Europe and the World. WHO 2013, 246 p.
3. Global strategy for the diagnosis management, and prevention of chronic obstructive lung disease [Electronic resource]. GOLD org. Mode of access: <http://www.goldcopd.org>. Date of access: 12.03.2009.
4. Bosse Y. Updates on the COPD gene list. *Int. Journal of COPD* 2012; Vol. 7: 607-634.
5. Eapen M.S., Hansbro P.M., McAlinden K. et al. Abnormal M1/M2 macrophage phenotype profiles in the small airway wall and lumen in smokers and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Sci Rep* (2017) 7(1):13392.10.1038/s41598-017-13888-x.
6. Bazzan E., Sietta M., Turato G. et al. Expression of the atypical chemokine receptor D6 in human alveolar macrophages in COPD. *Chest* (2013) 143(1):98-106.10.1378/chest.11-3220.
7. Galgani M, Fabozzi I, Perna F, Bruzzese D, Bellofiore B, Calabrese C, et al. Imbalance of circulating dendritic cell subsets in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Immunol* (2010) 137(1):102-10.1016/j.clim.2010.06.010
8. Stoll P, Ulrich M., Bratke K. et al. Imbalance of dendritic cell co-stimulation in COPD. *Respir Res* (2015) 16:19.10.1186/s12931-015-0174-x.
9. Qiu S.L., Kuang L.J., Tang Q.Y. et al. Enhanced activation of circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease and experimental smoking-induced emphysema. *Clin. Immunol.* (2017).10.1016/j.clim.2017.11.003.
10. Zanini A., Spanevello A., Baraldo S. et al. Decreased maturation of dendritic cells in the central airways of COPD patients is associated with VEGF, TGF-beta and vascularity. *Respiration* (2014) 87(3):234-42.10.1159/00035674.
11. Scrimini S., Pons J., Agusti A. et al. Differential effects of smoking and COPD upon circulating myeloid derived suppressor cells. *Respir Med* (2013) 107(12):1895-903.10.1016/j.rmed.2013.08.002.
12. Scrimini S., Pons J., Agusti A. et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: potential link between inflammation and cancer. *Cancer Immunol Immunother* (2015) 64(10):1261-70.10.1007/s00262-015-1737-x.
13. Новиков Д.К., Смирнова О.В., Новиков П.Д. Первично-вторичный иммунодефицит – основа хронической обструктивной болезни легких. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2015; №2: 46-54.
14. Urbanowicz R.A., Lamb J.R., Todd I. et al. Altered effector function of peripheral cytotoxic cells in COPD. *Respir Res.* 2009 Jun 22; 10: 53. doi: 10.1186/1465-9921-10-53. PMID: 19545425.
15. Tang Y, Li X., Wang M. et al. Increased numbers of NK cells, NKT-like cells, and NK inhibitory receptors in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Dev Immunol* (2013) 2013:721782.10.1155/2013/721782.
16. Wang J., Urbanowicz R.A., Tighe P.J. et al. Differential activation of killer cells in the circulation and the lung: a study of current smoking status and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *PLoS One* (2013) 8(3):e58556.10.1371/journal.pone.0058556.
17. Couillard S., Larivee P., Courteau J. et al. Eosinophils in COPD exacerbations are associated with increased readmissions. *Chest* (2017) 151(2):366-73.10.1016/j.chest.2016.10.003.
18. Pavord I.D., Lettis S., Anzueto A. et al. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med* (2016) 4(9):731-41.10.1016/S2213-2600(16)30148-5.
19. Lee S.J., Lee H.R., Lee T.W. et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study. *Korean J Intern Med* (2016) 31(5):891-8.10.3904/kjim.2015.084.
20. Lee H., Um S.J., Kim Y.S. et al. Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio with lung function and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* (2016) 11(6):e0156511.10.1371/journal.pone.0156511.
21. Furutate R., Ishii T., Motegi T. et al. The neutrophil to lymphocyte ratio is related to disease severity and exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* (2016) 55(3):223-9.10.2169/internalmedicine.55.5772.
22. Kinose D., Ogawa E., Kudo M. et al. Association of COPD exacerbation frequency with gene expression of pattern recognition receptors in inflammatory cells in induced sputum. *Clin Respir J* (2016) 10(1):11-21.10.1111/crj.12171.
23. Walton G.M., Stockley J.A., Griffiths D. et al. Repurposing treatments to enhance innate immunity. Can statins improve neutrophil functions and clinical outcomes in COPD? *J Clin Med* (2016) 5(10):89.10.3390/jcm5100089.
24. Новиков Д.К., Новиков П.Д., Карпук И.Ю. и др. Новые методы диагностики и иммунотерапии аллергии. *Аллергология и иммунология* 2015; Т. 16, №4: 335-339.
25. Новиков Д.К., Новиков П.Д., Карпук И.Ю. и др. Трансбуккальный метод диагностики аллергии по увеличению пероксидазной активности в слюне. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2015; №4: 35-43.
26. Chen G., Zhou M., Chen L. et al. Cigarette smoke disturbs the survival of CD8+ Tc/Tregs partially through muscarinic receptors-dependent mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* (2016) 11(1):e0147232.10.1371/journal.pone.0147232.
27. Chen L., Chen G., Zhang M.Q. et al. Imbalance between subsets of CD8(+) peripheral blood T cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PeerJ* (2016) 4:e2301.10.7717/peerj.2301.
28. Hodge G., Mukaro V., Reynolds P.N. et al. Role of increased CD8/CD28(null) T cells and alternative co-stimulatory molecules in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Exp. Immunol.* (2011) 166(1):94-102.10.1111/j.1365-2249.2011.04455.x.

29. Vargas-Rojas M.I., Ramirez-Venegas A., Limon-Camacho L. et al. Increase of Th17 cells in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* (2011) 105(11):1648–54.10.1016/j.rmed.2011.05.017.
30. Miyara M., Yoshioka Y., Kitoh A. et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity* (2009) 30(6):899–911.10.1016/j.immuni.2009.03.019.
31. Tan D.B., Fernandez S., Price P. et al. Impaired function of regulatory T-cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Immunobiology* (2014) 219(12):975–9.10.1016/j.imbio.2014.07.005.
32. Polverino F., Seys L.J., Bracke K.R. et al. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (2016) 311(4):L687–95.10.1152/ajplung.00304.2016.
33. Brandsma C.A., Kerstjens H.A., van Geffen W.H. et al. Differential switching to IgG and IgA in active smoking COPD patients and healthy controls. *Eur Respir J* (2012) 40(2):313–21.10.1183/09031936.00011211.
34. Polverino F., Laicho-Contreras M., Rojas Quintero J. et al. Increased expression of a proliferation-inducing ligand (APRIL) in lung leukocytes and alveolar epithelial cells in COPD patients with non small cell lung cancer: a possible link between COPD and lung cancer? *Multidiscip Respir Med* (2016) 11:17.10.1186/s40248-016-0051-6.
35. Polverino F., Cosio B.G., Pons J. et al. B cell-activating factor: an orchestrator of lymphoid follicles in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* (2015) 192(6):695–705.10.1164/rccm.201501-0107OC.
36. Sand J. et al. Accelerated extracellular matrix turnover during exacerbations of COPD. *Respir. Res.* 2015; Vol. 16, №1: 69–78.
37. Packard T.A. et al. COPD is associated with production of autoantibodies to a broad spectrum of self-antigens, correlative with disease phenotype emphysema. *Immunol Res.* 2013; Vol. 55: 48–57.
38. Daffa N.I. et al. Natural and disease-specific autoantibodies in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical and Experimental Immunology* 2015; Vol. 180, №1: 155–163.
39. Смирнова О.В. Выявление аутоантител к эластину, коллагену I типа, коллагену IV типа при хронической обструктивной болезни легких и эмфиземе. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2015; № 2: 84–91.
40. Аверьянов А.В. Эмфизема легких. Пульмонология :национальное руководство / Под ред. А. Г. Чучалина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009; Гл. 19: 360–374.
41. Новиков П.Д., Новиков Д.К. Диагностика аллергии в реакции выброса миелопероксидазы под влиянием аллергена. *Иммунопатол., аллергол., инфектол.* 2002; 3: 63–69.
42. Новиков Д.К., Ищенко О.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: иммунодефицитный и аутоиммунный фенотипы. *Аллергология и иммунология* 2017; Т.18, № 3: 163–164.

Сведения об авторах:

Ищенко Оксана Владимировна – к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. 210603 Витебск, пр. Фрунзе, 27. e-mail: all-vgmu@mail.ru.

Сукало Александр Васильевич – академик Национальной академии наук Беларуси, заместитель Председателя Президиума НАН Беларуси, д. м. н., профессор, зав. 1-й кафедрой детских болезней Белорусского государственного медицинского университета.

Юпатова Татьяна Геннадьевна – преподаватель-стажер кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. 210603 Витебск, пр. Фрунзе, 27. e-mail: all-vgmu@mail.ru.

Поступила 10.12.2018 г.