

АННА НИКОЛАЕВНА ДЕЛИЕВА

аспирант кафедры госпитальной терапии им. М. В. Черноруцкого, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

delanna2007@yandex.ru

ЛЮБОВЬ ЮРЬЕВНА ДОЛИНИНА

кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной терапии им. М. В. Черноруцкого, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

liuba2612@mail.ru

ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА ГАЛКИНА

кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биохимического гомеостаза организма НИИ нефрологии, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

ovgalkina@mail.ru

ВАСИЛИЙ ИВАНОВИЧ ТРОФИМОВ

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. М. В. Черноруцкого, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

trofvi@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО МЕХАНИЗМОВ МЕСТНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХОБЛ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Обследовано 112 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) различной степени тяжести. Выявлено повышение макрофагов в бронхиальном секрете при легкой и средней степенях тяжести, что подтверждает значимую роль этих клеток на начальных этапах формирования ХОБЛ. Обнаружено значительное повышение уровня нейтрофилов при тяжелой и крайне тяжелой степенях ХОБЛ, что с учетом литературных данных может влиять на персистирование воспаления и формирование необратимой бронхобструкции. Показано повышение уровня лимфоцитов в мокроте, коррелирующее с активностью TNF- α мокроты. Уровни IL-8 и TNF- α сыворотки крови оказались повышенными при всех степенях тяжести ХОБЛ, что может свидетельствовать о сохранении высокой активности системного воспаления в фазе затихающего обострения. Подтверждено влияние ингаляционных ГКС на активность цитокинов у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, воспаление, макрофаги, нейтрофилы, IL-8, TNF- α , IL-10

Хроническая обструктивная болезнь легких – одно из наиболее распространенных заболеваний современного общества. Особенностью ХОБЛ является неуклонно прогрессирующая обструкция дыхательных путей, связанная с патологическим воспалительным ответом на повреждающие частицы или газы. Основная локализация воспаления при ХОБЛ – малые дыхательные пути, но активное воспаление существует также в крупных бронхах, в легочной паренхиме и в легочных сосудах [6]. Одним из основных факторов, провоцирующих развитие ХОБЛ, является курение. Табачный дым активирует макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты и эпителиальные клетки дыхательных путей и альвеол, что приводит к мощному синтезу и выбросу провоспалительных медиаторов, прежде всего цитокинов.

Цель настоящего исследования состояла в изучении и анализе клеточных и гуморальных механизмов локального воспаления у больных с различными степенями тяжести ХОБЛ и определении возможного влияния глюкокортикоидной терапии на активность воспалительного процесса.

Задачи исследования:

1. Изучить цитологический состав мокроты и смызов из бронхов у больных ХОБЛ различной степени тяжести.

2. Определить уровень цитокинов (TNF α , IL-8, IL-10) в мокроте и смызвах из бронхов у больных ХОБЛ различной степени тяжести.

3. Проанализировать влияние ингаляционных глюкокортикоидов (иГКС) на активность воспалительного процесса в бронхах у больных ХОБЛ.

4. Сравнить информативность мокроты и смыков из бронхов при изучении местного воспалительного процесса при ХОБЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинике госпитальной терапии СПбГМУ им. академика И. П. Павлова было обследовано 112 пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести, из них 83 мужчины и 23 женщины. Диагноз ХОБЛ, степень тяжести и активность течения заболевания устанавливали в соответствии с критериями Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких, пересмотром 2011 года (GOLD, 2011). Исходя из руководства по степени тяжести выделено 4 группы пациентов. Первую группу ($n = 27$) составили пациенты с легкой степенью тяжести ХОБЛ, у которых регистрировалось только изменение индекса Тиффо менее 70 % от должного. Вторая группа – пациенты с ХОБЛ средней степени тяжести ($n = 27$), у них регистрировалось снижение ОФВ1 менее 80 % от должного, ОФВ1/ФЖЕЛ < 70 %. В третью группу ($n = 33$) вошли больные с ОФВ1 ≤ 50 %, но более 30 % от должного (тяжелая степень тяжести ХОБЛ). К четвертой группе ($n = 25$) отнесены пациенты с крайне тяжелым течением ХОБЛ (ОФВ1 < 30 %). Критериями исключения из исследования были дыхательные нарушения при рецидивирующих тромбоэмболиях легочной артерии, раке легкого, системных аутоиммунных заболеваниях, тяжелой эндокринной, печеночной и почечной патологии. Средний возраст обследованных составил $61,87 \pm 10,7$ года. 86 человек

были курильщики со средним стажем курения $25,9 \pm 1,8$ пачка/лет. У 41 человека имел место контакт с профессиональными вредностями.

Все пациенты были обследованы после прохождения стационарного лечения по поводу обострения ХОБЛ в соответствии с тяжестью течения. После подписания информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство проводилось комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование по плану пульмонологического больного. Дополнительно в мокроте и смыках из бронхов методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ООО «Цитокин» СПб определялся уровень TNF- α , IL-8, IL-10. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Статистика 6.0 (StatSoft Inc., США). Критической величиной уровня значимости (p) считали 0,050. Переменные представлены в виде $\langle M \pm m \rangle$, где M – среднее арифметическое, m – среднеквадратичное отклонение (SD).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки персистирующего воспалительного процесса в бронхиальном дереве у пациентов ХОБЛ различной степени тяжести выполнялись цитологические исследования спонтанной мокроты и бронхоальвеолярных смыков (табл. 1); в данных биологических жидкостях также определялась концентрация провоспалительных (IL-8, TNF- α) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов (табл. 2).

Таблица 1

Клеточный состав мокроты и смыков из бронхов больных ХОБЛ различной степени тяжести (%)

Степень тяжести ХОБЛ	Мокрота				Смыки из бронхов			
	Макрофаги	Нейтрофилы	Лимфоциты	Эозинофилы	Макрофаги	Нейтрофилы	Лимфоциты	Эозинофилы
Легкая ($n = 27$)	$23,72 \pm 2,54$	$40,56 \pm 3,34$	$10,2 \pm 0,73$	$14,56 \pm 2,87$	$26,63 \pm 2,42$	$29,63 \pm 2,83$	$7,25 \pm 0,81$	$8,0 \pm 1,06$
Средняя ($n = 27$)	$24,17 \pm 2,75$	$56,91 \pm 3,93$	$10,48 \pm 0,69$	$13,52 \pm 1,29$	$27,3 \pm 3,12$	$40,9 \pm 5,40$	$10,6 \pm 1,18$	$7,3 \pm 1,27$
Тяжелая ($n = 33$)	$17,25 \pm 1,67$	$51,29 \pm 2,98$	$8,11 \pm 0,79$	$11,79 \pm 2,02$	$21,53 \pm 2,87$	$40,29 \pm 3,90$	$6,76 \pm 0,80$	$10,65 \pm 1,05$
Крайне тяжелая ($n = 25$)	$17,16 \pm 2,68$	$51,36 \pm 3,30$	$7,64 \pm 0,74$	$12,52 \pm 2,94$	$17,2 \pm 1,81$	$40,8 \pm 4,58$	$8,2 \pm 0,85$	$9,1 \pm 1,4$

Примечание. * – $p < 0,005$ между легкой и тяжелой степенями тяжести ХОБЛ; ** – $p < 0,005$ между легкой и крайне тяжелой степенями тяжести ХОБЛ; *** – $p < 0,005$ между легкой и средней степенями тяжести ХОБЛ.

Таблица 2

Уровень IL-8, TNF- α , IL-10 мокроты и смыков из бронхов больных ХОБЛ различной степени тяжести (пг/мл)

Степень тяжести ХОБЛ	Мокрота			Смыки из бронхов		
	IL-8	TNF- α	IL-10	IL-8	TNF- α	IL-10
Легкая ($n = 27$)	$1806,39 \pm 135,29$	$9,96 \pm 1,55$	$26,72 \pm 3,48$	$146,75 \pm 16,22$	$4,33 \pm 0,97$	$13,43 \pm 0,17$
Средняя ($n = 27$)	$2114,36 \pm 96,75$	$24,06 \pm 9,9$	$22,07 \pm 3,21$	$309,9 \pm 31,14$	$35,7 \pm 1,4$	$3,43 \pm 0,62$
Тяжелая ($n = 33$)	$1075,13 \pm 19,67$	$13,64 \pm 3,41$	$17,48 \pm 7,0$	$240,02 \pm 19,59$	$15,92 \pm 3,09$	$6,7 \pm 0,13$
Крайне тяжелая ($n = 25$)	$1229,65 \pm 27,68$	$15,5 \pm 7,53$	$16,42 \pm 6,06$	$269,4 \pm 7,57$	$4,89 \pm 0,3$	$0,38 \pm 0,12$

Примечание. * – $p < 0,005$ между легкой и тяжелой степенями тяжести ХОБЛ; ** – $p < 0,005$ между средней и крайне тяжелой степенями тяжести ХОБЛ.

По результатам данного исследования выявлено, что во всех биологических жидкостях при легком и среднетяжелом течении ХОБЛ отмечалась выраженная макрофагальная реакция. Уровень макрофагов в мокроте при ХОБЛ легкой степени тяжести ($23,72 \pm 2,54 \%$) был достоверно выше, чем при тяжелой степени тяжести ($17,25 \pm 1,67 \%$). В смыках из бронхов уровень макрофагов при легкой степени тяжести ХОБЛ также был достоверно выше ($26,63 \pm 2,42 \%$), чем при крайне тяжелой ХОБЛ ($17,2 \pm 1,81 \%$) (табл. 1).

Обратная динамика выявлена по уровню нейтрофилов. С утяжелением течения ХОБЛ нарастало количество нейтрофилов в мокроте и бронхиальном смыке. В мокроте уровень нейтрофилов при ХОБЛ легкой степени тяжести ($40,56 \pm 3,34 \%$) был достоверно ниже такого при крайне тяжелом течении ХОБЛ ($51,36 \pm 3,30 \%$). Аналогичная картина наблюдалась в смыках из бронхов с достоверно более высоким уровнем нейтрофилов у больных с крайне тяжелым течением ХОБЛ ($40,8 \pm 4,58 \%$) по сравнению с больными ХОБЛ легкой степени тяжести ($29,63 \pm 2,83 \%$).

Таким образом, на ранних стадиях течения ХОБЛ преобладает макрофагальная активность, что позволяет предположить ведущую роль этих клеток в развитии воспалительного процесса на начальных стадиях заболевания. В настоящее время альвеолярный макрофаг считается центральной клеткой воспаления и регулятором сложных межклеточных взаимодействий.

При тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ в бронхиальном секрете преобладали нейтрофилы. Именно их активность связывают с персистенцией воспаления, ремоделированием и формированием необратимой бронхобструкции [2], [4]. Полученные данные согласуются также с результатами исследований биопсии стенки бронхов при ХОБЛ. Исследование биоптатов бронхов и периферических дыхательных путей больных ХОБЛ показало, что инфильтрация одноядерными клетками, в основном Т-лимфоцитами и макрофагами, преобладает у пациентов с легкой формой заболевания, в то время как у пациентов с тяжелым течением заболевания преобладают нейтрофилы [7].

Кроме того, при изучении цитологического состава мокроты и смыков из бронхов больных ХОБЛ различной степени тяжести было выявлено повышение уровня лимфоцитов и эозинофилов во всех исследуемых группах (табл. 1).

По литературным данным, повышение уровня эозинофилов в мокроте при ХОБЛ регистрируется, как правило, при обострении заболевания. При проведении настоящего исследования пациенты обследовались в фазу затихающего обострения, в связи с чем полученные результаты могут подтверждать роль эозинофилов как фактора риска развития бронхобструкции именно на этапе обострения ХОБЛ [3], [6].

Значение лимфоцитов в патогенезе ХОБЛ в настоящее время активно обсуждается. По литературным данным, лимфоциты являются продуцентами интерферона- γ и могут быть ответственными за выделение TNF- α , который вызывает цитолиз и апоптоз клеток альвеолярного эпителия, что способствует персистенции воспаления [5]. Результаты нашего исследования это подтверждают, так как по данным статистического анализа выявлены достоверные положительные корреляционные связи между уровнем лимфоцитов и TNF- α мокроты ($r = 0,29, p = 0,043$). Также была выявлена положительная корреляционная связь между количеством лимфоцитов мокроты и десквамированными эпителиальными клетками мокроты ($r = 0,36, p = 0,005$). Эти данные согласуются с исследованиями А. В. Аверьянова и соавторов, которые обнаружили в мокроте и лаважной жидкости пациентов с ХОБЛ повышенное число CD8+ Т-лимфоцитов и деструктивно измененных бронхиальных эпителиоцитов [1]. Лимфоциты этого фенотипа могут быть источником цитокинов, провоцирующих бронхиальную деструкцию, или самостоятельно оказывать цитотокическое действие на клетки дыхательных путей.

Анализ полученных данных обнаружил взаимосвязь уровня лимфоцитов и IL-10 мокроты ($r = 0,45, p = 0,034$). При тяжелой и крайне тяжелой степенях ХОБЛ уровень IL-10 в мокроте снижался (табл. 2) параллельно со снижением уровня лимфоцитов в сыворотке крови (лимфоциты крови при ХОБЛ легкой и крайне тяжелой степеней тяжести соответственно $22,27 \pm 1,65 \%$ и $16,5 \pm 1,80 \%$, $p < 0,005$) и мокроте (табл. 1). IL-10 является противовоспалительным цитокином, который вырабатывается в ответ на продукцию провоспалительных цитокинов. Снижение уровня лимфоцитов и противовоспалительного цитокина IL-10 в мокроте и смыках из бронхов обследуемых пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (табл. 2), вероятно, является следствием проводимой противовоспалительной терапии, включающей ингаляционные и системные глюкокортикоиды, на этапе обострения заболевания. Учитывая то, что в настоящее время лимфоцитам отводят большую роль в развитии аутоиммунного воспаления при тяжелых степенях ХОБЛ, противовоспалительная (глюкокортикоидная) терапия принимает все более важное значение в терапии ХОБЛ, о чем свидетельствуют полученные результаты. При сравнении уровня IL-10 у пациентов, получавших и не получавших терапию иГКС, достоверных отличий не получено, то есть, можно предположить, что прием иГКС не влияет на уровень противовоспалительного цитокина IL-10 напрямую, но может оказывать опосредованный эффект через воздействие на провоспалительные цитокины (табл. 2). В то же время снижение уровня IL-10

при тяжелой и крайне тяжелой степенях ХОБЛ может быть связано и с угнетением иммунной противозащитной системы организма [8].

Кроме противовоспалительного цитокина IL-10 из гуморальных маркеров воспаления в мокроте и смыках из бронхов больных ХОБЛ различной степени тяжести оценивался уровень провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF- α (табл. 2).

В результате анализа концентрации изучаемых цитокинов в мокроте и смыках из бронхов были выявлены более высокие значения уровня IL-8 в обеих биологических жидкостях при легкой и средней степенях тяжести ХОБЛ, при этом в мокроте концентрация IL-8 при легкой степени тяжести ХОБЛ ($1806,36 \pm 135,29$ пг/мл) была достоверно выше, чем при тяжелом течении ХОБЛ ($1075,13 \pm 19,67$ пг/мл), а уровень IL-8 при средней степени тяжести ($2114,36 \pm 96,75$ пг/мл) был достоверно выше уровня IL-8 при крайне тяжелом течении ХОБЛ ($1229,65 \pm 27,68$ пг/мл) (табл. 2).

При изучении уровня TNF- α в мокроте и смыках из бронхов также было выявлено повышение концентрации данного цитокина во всех исследуемых группах (табл. 2). Наибольшие значения были отмечены при средней степени тяжести ХОБЛ ($24,06 \pm 9,9$ пг/мл для мокроты и $35,7 \pm 1,4$ пг/мл для смыков из бронхов), что, в свою очередь, соотносится с высокой макрофагальной реакцией при этой степени тяжести, выявленной в результате цитологического анализа мокроты и смыков из бронхов.

Таким образом, высокий уровень IL-8 и TNF- α в мокроте и смыках из бронхов подтверждает высокую активность воспалительного процесса в бронхиальном дереве при всех степенях тяжести ХОБЛ в fazu затихающего обострения. Патогенетическую взаимосвязь местного клеточного и гуморального механизмов воспаления доказывают выявленные корреляционные связи: в процессе статистического анализа обнаружены достоверные положительные корреляционные связи между уровнем нейтрофилов и IL-8 как мокроты ($r = 0,43$, $p = 0,05$), так и смыков из бронхов ($r = 0,38$, $p = 0,026$).

Анализ взаимосвязей уровня цитокинов с показателями функции внешнего дыхания (ФВД) выявил, что у пациентов с более высокими значениями TNF- α мокроты и IL-8 смыков из бронхов регистрируются более низкие показатели бронхобструкции (ОФВ1%, ПОСвид.%), что может свидетельствовать об участии данных цитокинов в развитии бронхобструкции у больных ХОБЛ [8], [9].

Следует отметить, что при анализе медикаментозной терапии больных ХОБЛ среди пациентов, страдающих тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести заболевания, число больных,

получавших иГКС в средней суточной дозе 1000 мкг в пересчете на бекламетазона дипропионат и тиотропиум бромид (18 мкг в сутки), было значительно больше по сравнению с пациентами легкой и средней степени тяжести ХОБЛ. Например, в группе больных с тяжелым течением заболевания иГКС использовали 78 % пациентов, системные ГКС – 76,8 %, тиотропиум бромид – 56 %, в то время как при средней степени тяжести – 11,5, 28,4 и 28,8 % соответственно. Это может объяснять снижение уровня провоспалительных цитокинов в мокроте и смыках из бронхов у больных с более тяжелым течением ХОБЛ.

Результаты нашего исследования, а также данные о патогенезе ХОБЛ подтверждают рекомендации глюкокортикоидной терапии уже на этапе средней степени тяжести ХОБЛ, при которой выявлены максимальные значения изучаемых провоспалительных цитокинов и клеток воспаления в мокроте и смыках из бронхов, что в сочетании с бронхолитиками, возможно, позволило бы избежать нарастания необратимой бронхобструкции при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ, а также уменьшить риск развития аутоиммунного процесса.

В результате исследования не получено достоверных различий между уровнем изучаемых цитокинов в мокроте и смыках из бронхов. Выявлены положительные корреляционные связи между уровнем TNF- α мокроты и TNF- α смыков из бронхов ($r = 0,85$, $p = 0,001$), IL-8 мокроты и IL-8 смыков из бронхов ($r = 0,86$, $p = 0,001$).

ВЫВОДЫ

1. У больных хронической обструктивной болезнью легких легкой и средней степеней тяжести преобладает макрофагальная реакция мокроты и смыков из бронхов, что позволяет предположить ведущую роль макрофага в развитии локального воспалительного процесса в начале развития ХОБЛ.

2. У пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ в бронхиальном секрете преобладают нейтрофилы, что подтверждает роль данных клеток в поддержании местного персистирующего воспаления.

3. При всех степенях тяжести выявлен высокий уровень IL-8 и TNF- α , причем при легкой и средней степенях тяжести данные маркеры достоверно выше, чем при тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ, что может говорить о значимости базисной противовоспалительной терапии у данной категории пациентов.

4. Информативность анализа мокроты и смыков из бронхов сопоставима, что позволяет чаще использовать цитологическое исследование мокроты, не прибегая к инвазивным методикам, в том числе для оценки активности местного воспаления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов А. В., Самсонова М. В., Черняев А. Л. и др. Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ // Пульмонология. 2008. № 3. С. 48–52.
2. Дементьева Е. А. Цитобиохимические маркеры воспаления при обострении ХОБЛ на фоне противовоспалительной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2004. 17 с.
3. Сoodаева С. К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ // Пульмонология и аллергология. 2002. № 1. С. 34–35.
4. Федосеев Г. Б. Механизмы обструкции бронхов. М.: Мед. информ. агентство, 1995. 336 с.
5. Черняев А. Л., Самсонова М. В. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза // Consilium Medicum. 2008. Т. 10. С. 1–3.
6. Globale iniciative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Globale strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011). 2011. 78 p.
7. Stefanò D., Caramori A., Ricciardolo G. et al. Cellular and molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: an overview // Clin. Exp. Allergy. 2004. Vol. 34. P. 1156–1157.
8. Takabatake N., Nakamura H., Abe S. et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. Respir. Crit. Care Med. 1999. Vol. 159. P. 1215–1219.
9. Wilson R. Bacterial infection and chronic obstructive pulmonary infection // Eur. Respir. J. 1999. Vol. 13. № 2. P. 233–235.

Delieva A. N., Saint Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov (St. Petersburg, Russian Federation)
Dolinina L. Yu., Saint Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov (St. Petersburg, Russian Federation)
Galkina O. V., Saint Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov (St. Petersburg, Russian Federation)
Trofimov V. I., Saint Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov (St. Petersburg, Russian Federation)

SPECIFICS OF CELLULAR AND HUMORAL MECHANISMS OF LOCAL INFLAMMATION IN COPD OF VARYING SEVERITY

112 patients with chronic obstructive pulmonary disease of varying severity were examined. The level of macrophages in bronchial secretions were found to increase in mild to moderate severity, which confirms the significant role of these cells in the early stages of COPD. A significant increase in the level of neutrophils was detected in severe and very severe COPD, which in view of literature data can affect the persistence of inflammation and the formation of irreversible bronchial obstruction. The increase of lymphocytes in the sputum, which correlates with the activity of TNF- α , was shown. The levels of IL-8 and TNF- α serum increased in all degrees of severity of COPD, which gives evidence to the continued existence of high activity of systemic inflammation in the stage of abating exacerbation. The effect of inhaled corticosteroids on the activity of cytokines in patients with COPD was confirmed.

Keywords: COPD, inflammation, macrophages, neutrophils, IL-8, TNF- α , IL-10

REFERENCES

1. Averyanov A. V., Samsonova M. V., Chernyaev A. L. and others. Aspects of the pathogenesis of emphysema in patients with COPD [Aspekty patogeneza emfizemy legkikh u bol'nykh HOBL]. Pulmonologiya. 2008. № 3. P. 48–52.
2. Dement'eva E. A. Tsitobiokhimicheskie markery vospaleniya pri obostrenii HOBL na fone protivovospalitel'noy terapii. Avtoref. cand. med. nauk [Cytobiochemical markers of inflammation during exacerbation of COPD in anti-inflammatory therapy. Dis. abstract cand. med. sci.]. Tomsk, 2004. 17 p.
3. Soodaeva S. K. The role of free radical oxidation in the pathogenesis of COPD [Rol' svobodnoradikal'nogo okisleniya v patogeneze HOBL]. Pulmonologiya i allergologiya. 2002. № 1. P. 34–35.
4. Fedoseev G. B. Mekhanizmy obstruktsii bronkhov [Mechanisms of bronchial obstruction]. Moscow, Med. Inform. Agency Publ., 1995. 336 p.
5. Chernyaev A. L., Samsonova M. V. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: molecular basis of pathogenesis [Vospalenie pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh: molekulyarnye osnovy patogeneza]. Consilium Medicum. 2008. Vol. 10. P. 1–3.
6. Globale iniciative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Globale strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011). 2011. 78 p.
7. Stefanò D., Caramori A., Ricciardolo G. et al. Cellular and molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: an overview // Clin. Exp. Allergy. 2004. Vol. 34. P. 1156–1157.
8. Takabatake N., Nakamura H., Abe S. et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. Respir. Crit. Care Med. 1999. Vol. 159. P. 1215–1219.
9. Wilson R. Bacterial infection and chronic obstructive pulmonary infection // Eur. Respir. J. 1999. Vol. 13. № 2. P. 233–235.

Поступила в редакцию 11.12.2012