

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА СОДЕРЖАНИЕ ФРАКЦИЙ α 2- И γ -ГЛОБУЛИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

THE EFFECT OF SMOKING ON THE CONTENT OF α 2- AND γ -GLOBULIN FRACTIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*Yu. Agarova
G. Strokovsky
V. Nazarova*

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), being a chronic inflammatory disease, is reflected during the period of exacerbation in the content of protein fractions in the blood serum of patients. An increase in the level of the α 2-globulin fraction is a positive marker of serum antiprotease activity as a protective reaction of the body to the action of tissue-damaging proteases at the height of inflammation. A decrease in the content of the gamma-globulin fraction in the late stages of COPD is a consequence of depletion of immunity against the background of a chronic inflammatory process. To prove the importance of antismoking measures, an assessment of the effect of smoking on the content of α 2- and γ -globulin fractions and on the life prognosis in patients with exacerbation of COPD depending on smoking/non-smoking was carried out.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, serum protein fractions, α 2-globulins, γ -globulins, antiprotease activity, immunoglobulin deficiency.

Агапова Юлия Рефатовна

*к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Липецкий государственный технический университет»;
главный врач ГУЗ «Липецкая городская больница №4
«Липецк-Мед»
yuly_a@mail.ru*

Строковский Григорий Семенович

*к.т.н., доцент, ФГБОУ ВО «Липецкий государственный технический университет»
sgs-0567@yandex.ru*

Назарова Виктория Альвидовна

*старший преподаватель, ФГБОУ ВО «Липецкий государственный технический университет»
vika_naz_80@mail.ru*

Аннотация. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являясь хроническим воспалительным заболеванием, находит свое отражение в период обострения в содержании белковых фракций сыворотки крови пациентов. Повышение уровня фракции α 2-глобулинов является положительным маркером антипротеазной активности сыворотки как защитной реакции организма на действие повреждающих ткани протеаз на высоте воспаления. Снижение содержания фракции γ -глобулинов на поздних стадиях ХОБЛ является следствием истощения иммунитета на фоне хронического воспалительного процесса. Для доказательства важности антисканговых мероприятий проведена оценка влияния курения на содержание фракций α 2- и γ -глобулинов и на жизненный прогноз у пациентов с обострением ХОБЛ в зависимости от курения/некурения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, белковые фракции сыворотки, α 2-глобулины, γ -глобулины, антипротеазная активность, дефицит иммуноглобулинов.

Изучение уровня белковых фракций сыворотки крови методом электрофореза является простым, доступным, широко распространенным, универсальным, недорогостоящим методом исследования [17]. В ходе наших предыдущих исследований [2,4] при сравнительном анализе динамики показателей белковых фракций сыворотки крови в периоды обострения и ремиссии и по мере прогрессирования ХОБЛ было показано, что только две фракции α 2- и γ -глобулинов достоверно характеризуют патологические изменения протеинограммы при ХОБЛ. Так, повышение уровня фракции α 2-глобулинов можно рассматривать как позитивный признак напряженности антипротеазной активности сыворотки при инфекционно-зависимых обострениях ХОБЛ, т.к. фракция альфа-2-глобулинов содержит белки-антипротеазы острой фазы воспаления: альфа-2-макроглобулин (α 2-МГ), гаптоглобин, аполипопроте-

ины А, В, С, церулоплазмин. Увеличение доли фракции характерно для острых воспалительных процессов, особенно с выраженным экссудативным и/или гнойным компонентами. В нашем случае, исключив иные причины, кроме обострения ХОБЛ, нами ранее было отмечено, что при ХОБЛ I, II, III, и IV стадий значения фракции α 2-глобулинов были выше физиологических величин, соответственно, на 42,7, 37,5, 24,0 и 26,1 %. В периоды ремиссии отклонения со стороны фракции α 2-глобулинов не отмечались, что отражает низкий уровень активности протеаз при минимальном уровне системного воспаления в организме в этот период.

Выявленная тенденция к снижению активности компонентов α 2-фракции от высокой на ранних этапах заболевания к более низкой при прогрессии ХОБЛ на наш взгляд связана с постепенным снижением/истощением

антипротеазной активности $\alpha 2$ -фракции глобулинов. Это приведет к повреждению тканей активными протеазами (эластазой) и прогрессией фибротических изменений, что мы и наблюдаем по мере развития ХОБЛ [2]. Абсолютное увеличение содержания $\alpha 2$ -глобулинов отражалось на коэффициенте соотношении альбуминов к глобулинам в сторону более (на 8 %) или менее (на 6,4 %) достоверного его понижения при ХОБЛ I и II. Обнаруженное увеличение уровня β -глобулинов на поздних стадиях ХОБЛ носило относительный характер и оставалось в пределах физиологических значений.

Патологическими причинами уменьшения содержания фракции γ -глобулинов могут быть многочисленные заболевания и состояния, приводящие к истощению иммунной системы и уменьшению уровня иммунного ответа организма [16]. Для ХОБЛ нами доказан нарастающий дефицит фракции иммуноглобулинов по мере прогрессии хронического инфекционно зависимого заболевания.

Широко известно, что курение является главным фактором риска развития ХОБЛ, индекс курения коррелирует со степенью бронхообструкции, а смертность от ХОБЛ усугубляется низким уровнем жизни курящих [20,27]. Работами многочисленных исследователей доказано, что у курящих людей, заболевших ХОБЛ, в крови и тканях достоверно изменяется содержание маркеров воспаления по сравнению с некурящими и здоровыми курильщиками, что отражает более глубокие патологические перестройки и деформации систем защиты организма, не выдерживающие агрессию вредных частиц и газов. Как следствие — апоптоз легочных клеток, торможение здоровой пролиферации и прогрессия пневмофиброза, патологическое ремоделирование бронхов и сосудов, ограничение воздушного потока [1]. В частности, повышенный уровень интерлейкина 8 (IL8) у курящих пациентов с ХОБЛ усиливает миграцию нейтрофилов из крови в легкие, стимулирует их активацию и дегрануляцию [32]. А применение именно у курящих пациентов с ХОБЛ достаточно эффективного у пациентов с ревматоидным артритом инфликсимаба (ингибитора Фактора некроза опухоли α (TNF α)) приводит к отрицательному результату — усилению воспаления в легких на фоне большей предрасположенности к инфекциям по сравнению с некурящими [34]. У курящих пациентов с ХОБЛ экспрессия фактора роста ткани $\beta 1$ TGF $\beta 1$ в эпителии бронхиол и альвеол и содержание такового в сыворотке крови возрастали по сравнению с курящими здоровыми людьми [22, 31, 36]. Показано, что TGF $\beta 1$ способствует привлечению макрофагов в дыхательные пути при ХОБЛ [22] снижает количество $\beta 2$ адренорецепторов и их чувствительность к $\beta 2$ агонистам [26, 30]. Кроме того, TGF $\beta 1$ повышает экспрессию молекулы адгезии PECAM $\beta 1$ и активирует экспрессию MMP $\beta 9$ [19, 33]. Вместе с фактором роста соединительной ткани этими ци-

токинами стимулируется активация и пролиферация фибробластов и усиливается синтез коллагена [21, 39], что может способствовать развитию фиброза и сужения периферических дыхательных путей при ХОБЛ [19]. Другими исследователями обнаружена повышенная экспрессия рецептора CCR2 в макрофагах и его хемокина MCP $\beta 1$ в эпителиальных клетках бронхиол, индуцированной мокроте и сыворотке курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими здоровыми людьми [23, 29, 37]. Рецепторы CCR2, связываясь с лигандом MCP $\beta 1$ на поверхности моноцитов, участвуют в их миграции из крови в легкие пациентов с ХОБЛ [19]. Увеличение относительного количества Th17 клеток в крови курящих людей предопределяло наличие и тяжесть ограничения скорости воздушного потока [38]. У курящих пациентов с ХОБЛ также повышен уровень IL $\beta 17A$ в периферической крови и мокроте по сравнению с курящими здоровыми людьми [40]. В работе Черногорюк Г.Э. с соавт. (2010)[15] о противоположном векторе содержания антипротеиназ (на примере $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ) и $\alpha 2$ -МГ на фоне высокой активности эластазы) у длительно курящих здоровых и длительно курящих пациентов с ХОБЛ в биосредах бронхиального региона было отмечено, что у здоровых курильщиков сохраняется высокий уровень антипротеиназ на фоне увеличения активности эластазы и трипсиноподобных протеаз. Следовательно, изучение разности концентрации в крови маркерных белковых фракций, отражающих антипротеазную защиту и гуморальный иммунитет у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ, представляет научный интерес.

Целью исследования явилось определение разности содержания сывороточных белковых фракций $\alpha 2$ - и γ -глобулинов у пациентов, госпитализированных с обострениями ХОБЛ в зависимости от приверженности курению с оценкой вероятности наступления летального исхода в последующие 5 лет.

Материалы и методы

В 2019–2022 гг. в пульмонологическом отделении ГУЗ «Городская больница №4 «Липецк-Мед» проведено кагортное ретроспективное исследование, включавшее пациентов ($n=172$), госпитализированных с обострением ХОБЛ. Из них 133 мужчины и 39 женщин, средний возраст $60,8 \pm 12,3$ лет, индекс курения $29,2 \pm 16,4$ пачек/лет, средняя частота обострений $1,6 \pm 0,7$ в год. Пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия. Больные были распределены в зависимости от степени ограничения воздушного потока и курения. Оценивались и сравнивались клинические, лабораторные параметры, в том числе сывороточная протеинограмма, индекс курения, показатели функции внешнего дыхания. Исход заболевания устанавливали ретроспективно, исходя из данных амбу-

латорных карт, карт стационарного больного, по данным регионарной электронной системы регистрации оказания медицинской помощи «Квазар».

Критериями включения пациентов в исследование были возраст старше 30 лет; диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями GOLD (2016) [27]. Диагностика фазы обострения ХОБЛ основывалась на критериях Anthonisen (усиление диспноэ, гиперпродукция и увеличение степени гнойности мокроты) [18]. Индекс курения (пачка/лет) определяли как произведение количества выкуриваемых сигарет в день и стажа курения в годах поделенное на 20.

Критериями исключения стали другие острые и хронические заболевания легких, в том числе — онкологические; хронический алкоголизм, наркомания, психические заболевания, беременность, заболевания крови, системные заболевания соединительной ткани, хроническая сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка менее 50 %, угрожающие жизни аритмии, инфаркт миокарда за последний год), почечная и печеночная недостаточность, обострения хронических воспалительных заболеваний иной локализации, осложнения ИБС и гипертонической болезни в анамнезе.

Кровь для исследования белковых фракций забирала из локтевой вены утром натощак на второй день пребывания пациентов на койке. Белковые фракции сыворотки крови определяли методом электрофореза на ацетатцеллюлозе с последующим фотометрированием на устройстве для электрофореза сыворотки крови УЭР-01-«Астра» [17].

В качестве контроля использовались показатели сыворотки крови 30 студентов обоего пола Липецкого государственного технического университета, средний возраст которых составил $19,3 \pm 1,1$ лет, не имеющих в анамнезе каких-либо хронических заболеваний и давших письменное согласие на участие в исследовании. Все участники контрольной группы никогда не курили. Результаты исследования в группе пациентов с ХОБЛ сопоставлялись с условными нормами (физиологическими показателями), принятыми в лаборатории.

Полученные материалы обрабатывали с использованием методов вариационной статистики при помощи пакета прикладных программ Statistica, StatSoft. Определяли средние значения параметров в группе (M) и стандартные отклонения ($\pm\sigma$). Статистически значимый доверительный интервал принят более 95 % вероятности различий.

Результаты

Распределение количества курильщиков в группах в зависимости от пола и возраста содержат таблицы 1 и 2, из которых видно, что в среднем три четверти пациентов с ХОБЛ были привержены вредной привычке с максимальным количеством курильщиков на терминальной стадии и максимальным индексом курения (ИК) у пациентов среднетяжелого и тяжелого течения ХОБЛ, что говорит о приверженности вредной привычке на протяжении длительного времени.

Таблица 1.

Характеристика пациентов изучаемых групп в зависимости от возраста и пристрастия к курению

	Всего в группе (n)	Средний возраст в группе	Число курильщиков (n / %)	Средний возраст курильщиков	Индекс курения (пачек/лет)	Некурящих (n)	Средний возраст некурящих
ХОБЛ 1	38	$48,1 \pm 10,4$	29/76,3	$43,3 \pm 12,6$	$13,4 \pm 6,1$	9	$57,2 \pm 14,6$
ХОБЛ 2	38	$58,4 \pm 11,0$	24/63,2	$54,3 \pm 10,6$	$24,4 \pm 11,0$	14	$65,3 \pm 8,1$
ХОБЛ 3	58	$65,3 \pm 9,8$	43/74,1	$65,7 \pm 9,4$	$37,2 \pm 16,0$	15	$64,1 \pm 11,1$
ХОБЛ 4	38	$68,8 \pm 7,1$	33/86,8	$69,2 \pm 6,7$	$36,2 \pm 15,6$	5	$66,6 \pm 10,2$
Всего	172	$60,8 \pm 12,3$	129/75,0	$59,9 \pm 12,6$	$29,2 \pm 16,4$	43	$63,3 \pm 11,1$

Таблица 2.

Характеристика пациентов изучаемых групп в зависимости от пола

	Всего в группе (n)	Пол в группе м/ж (n)	Число курильщиков (n / %)	Пол курильщиков м/ж (n)	Некурящих (n / %)	Пол некурящих м/ж (n)
ХОБЛ 1	38	25/13	29/76,3	21/8	9/23,7	4/5
ХОБЛ 2	38	26/12	24/63,2	22/2	14/36,8	4/10
ХОБЛ 3	58	51/7	43/74,1	43/0	15/25,9	8/7
ХОБЛ 4	38	31/7	33/86,8	28/5	5/13,2	3/2
Всего	172	133/39	129/75,0	124/5	43/25,0	19/24

Из таблицы очевидно, что дебют заболевания у курильщиков происходит на 14 лет раньше в отличие от некурящих, что говорит о безусловной роли курения в развитии ХОБЛ. В то же время у некурящих прогрессия ХОБЛ происходит за более короткий промежуток времени, что вероятно связано с иными более агрессивными факторами риска у пациентов данной группы (например, профессиональная вредность). Поэтому к III стадии группы приходят практически одновременно и в дальнейшем практически не отличаются по возрасту.

Подавляющее большинство курильщиков — это мужчины (96 %), а среди некурящих преобладают с небольшим преимуществом женщины, особенно при 2 степени ограничения воздушного потока. Изучение ХОБЛ у никогда не курящих на настоящий момент представляет большой научный интерес. В работе Lamprecht V. et al. (2011) [28] показано, что общими независимыми предикторами ХОБЛ у никогда не курящих были пожилой возраст, предшествующая астма и более низкий образовательный уровень.

По содержанию общего белка и белковых фракции сыворотки крови у пациентов с ХОБЛ фазе обострения по степени ограничения воздушного потока была подтверждена выявленная ранее тенденция — значения фракции α2-глобулинов были выше контрольных величин, соответственно, на 42,7 %, 37,5 %, 24,0 % и 26,1 %, и снижение процентных показателей фракции γ-глобулинов ниже нормы у 7,9 %, 42,0 %, 67,2 % и 73,7 % пациентов с ХОБЛ I, II, III, и IV степеней соответственно по мере прогрессии болезни. Степень выраженности дефицита по сравнению с контролем составила 6,6%, 16,5 %, 20,8 % и 30,7 %. Значимое повышение уровня фракции α2-глобулинов привело к падению коэффициента альбумины/глобулины на начальной стадии I на 15,5 % по сравнению с контролем. Мы показали пол-

ную ареактивность фракции α1-глобулинов, содержащей α1-антитрипсин (α1-АТ, α1-ПИ) на разных стадиях болезни. Известно, что активная α₁-АТ может защищать от апоптоза клетки бронхов в ответ на воздействие табачного дыма. Очевидно, этот механизм особенно задействован на стадиях пре-ХОБЛ и выключается при стимуляции окислительных процессов из-за повреждения метионина в активном центре фермента под действием кислородных радикалов [35].

Данные по высоким значениям α2-глобулинов на ранних стадиях ХОБЛ согласуются с данными ученых, изучавших отдельные составляющие — белки острой фазы из этой фракции. Так, Санжаровская М.С. с соавт. (2006) [10] и Овчинникова Т.С. (2006) [9] сообщали о гиперпродукции основного протеазного ингибитора, высокомолекулярного белка α2 МГ на ранних стадиях ХОБЛ и дефиците — на поздних. В сыворотке больных ХОБЛ легкой, средней и тяжелой степени активность эластазоподобных протеиназ, а именно α2 МГ, повышалась в 1,9; 1,2 и 1,4 раза, соответственно. Другими исследователями показан рост содержания гаптоглобина (как следствие гемолиза измененных форм эритроцитов) и антиоксиданта церулоплазмينا в период бактериального обострения ХОБЛ [8, 5, 6, 12, 13]. Потребность в ферментативном антиоксиданте церулоплазмине возрастает на высоте оксидативного стресса. Ряд авторов даже предлагали объединить плазменные маркеры воспаления в единую группу острофазовых белков (церулоплазмин, гаптоглобин, фибриноген, орозомукоид, α1-АТ), избыточная концентрация которых является достоверным предиктором необходимости в экстренной госпитализации пациентов с ХОБЛ [24].

Вопросы иммунной недостаточности при ХОБЛ многократно обсуждались исследователями: Кострова Т.О. и соавт. (2010г)[7] при изучении иммунного статуса

Таблица 3.

Значения фракций α2- и γ-глобулинов (M±σ) у пациентов с ХОБЛ в зависимости от курения

Диагноз	Значение фракции α2-глоб. Общее по группе (n=172)	Значение фракции α2-глоб. У курильщиков (n=129)	Значение фракции α2-глоб. У некурящих (n=43)	Значение фракции γ-глоб. Общее по группе (n=172)	Значение фракции γ-глоб. У курильщиков (n=129)	Значение фракции γ-глоб. У некурящих (n=43)
ХОБЛ. Общ.	12,7±1,9	12,7±1,9	14,5±1,1★	17,2±3,1	16,6±1,2★	19,1±2,0
ХОБЛ1	14,0±1,8★	13,5±1,7	15,8±1,0★	19,8±1,9	19,3±1,7	21,1±2,1
ХОБЛ2	13,2±1,5★	12,4±1,1	14,4±1,2★	17,7±1,2	17,3±1,3	18,3±0,5
ХОБЛ3	11,9±1,9	11,4±1,8	13,9±0,2★	16,8±1,0★	16,0±1,8★	19,1±2,1
ХОБЛ4	11,9±1,5	11,7±1,5	13,5±0,9★	14,7±1,5★	14,4±1,6★	17,2±0,8
Контроль		9,1±1,0			21,2±1,9	
Лаборатор. норматив		7,9–10,9			17,6–25,4	

★ — p ≤ 0,05 достоверность различия содержания фракции α2-глобулинов и γ-глобулинов по сравнению с контролем в группах ХОБЛ в зависимости от курения и стадии заболевания.

обнаружили признаки прогрессирующего клеточного иммунодефицита по мере нарастания тяжести болезни: подавление эффекторной функции клеточного звена иммунитета (дефицит активных Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD4-хелперов+, CD25+, HLADR+) с одновременным нарушением регуляторного потенциала, отраженным низким соотношением C D4/CD8 (ниже 1,0). Выявлено уменьшение абсолютного числа лимфоцитов, уменьшалось и число активированных клеток, экспрессирующих маркеров CD25 (рецептор к IL-2) и HLA-DR+, относящихся к поздним маркерам активации, что нарушало проведение полноценного сигнала для начала второй фазы иммунного ответа.

Разница в показателях α2-фракции между курильщиками и некурящими пациентами по сравнению с контролем (таб. 3) соответствует 25,2 %, 21,5 %, 27,4 %, 19,8 % для ХОБЛ I, II, III, и IV степеней соответственно в пользу некурящих. Это отражает более эффективную антипротеазную защиту у некурящих больных. Защита, безусловно, необходима, т.к. исследователями отслежены высокие цифры нейтрофильной эластазы (НЭ) в сыворотке крови (больше контроля в 2 раза), у пациентов с ХОБЛ, коррелирующие с нейтрофиллезом мокроты и крови. При этом у курильщиков значения НЭ превышали таковые у некурящих [2, 25]. А у курильщиков еще без клиники ХОБЛ также увеличивается активность и ингибиторов и самих протеиназ, особенно ЭН [14]. Следовательно, курение усугубляет агрессию ЭН и в то же время подавляет активность антипротеиназ, что, безусловно, приведет к более мощному повреждению легких у курильщиков по сравнению с некурящими с ХОБЛ.

Различия в показателях фракции иммуноглобулинов между курильщиками и некурящими пациентами с ХОБЛ соответствует 8,0 %, 5,0 %, 16,1 %, 16,2 % для ХОБЛ I, II, III, и IV степеней соответственно, демонстрируя более глубокий дефицит иммуноглобулинов у курящих, особенно при тяжелом течении ХОБЛ. Это согласуется с данными Смирновой О.В. и соавт.(2014)[11] о значимо более выраженном сывороточном дефиците иммуноглобулинов А и G у курящих здоровых, курящих с ХОБЛ и у курильщиков с перидонтитом по сравнению с некурящими аналогичными группами.

При этом и количество курящих пациентов со сниженными ниже нормы значениями γ-фракции превышало число некурящих с иммунодефицитом почти в 8 раз (табл. 4). Особенно разница выражена у пациентов крайне тяжелого течения, где из 28 курильщиков только

у двух больных (7 %) не было признаков иммунодепрессии.

Анализируя полученные данные, пришли к выводу, что нарастающий от стадии к стадии дефицит фракции иммуноглобулинов — это следствие хронического воспалительного процесса в организме и приема глюкокортикоидов. У курящих пациентов он усугубляется токсическим воздействием сигаретного дыма, угнетающего синтез иммуноглобулинов В-клетками. Отсюда, что у курильщиков значительно больше риск инфекционных осложнений и увеличения частоты обострений ХОБЛ.

Таблица 4.

Количество пациентов с гипогаммаглобулинемией в зависимости от пристрастия к курению

Диагноз	Всего со сниженными значениями γ-глобулинов (n)	Курильщиков со сниженными значениями γ-глобулинов (n)	Некурящих со сниженными значениями γ-глобулинов (n)
ХОБЛ 1	3	2	1
ХОБЛ 2	16	14	2
ХОБЛ 3	39	34	5
ХОБЛ 4	28	26	2
ХОБЛ общ.	86	76	10

Заключение

Продемонстрирована существенная разница показателей протеинограммы у курильщиков и некурящих пациентов с обострением ХОБЛ. Так, антипротеазная активность фракции α2-глобулинов выше у некурящих и сохраняется на всех стадиях ХОБЛ в отличие от курильщиков с сохраненной реакцией фракции только при легком течении заболевания. Дефицит γ-глобулинов так же усугубляется курением, проявляясь у курильщиков начиная с среднетяжелого течения ХОБЛ. Следовательно, курение катализирует повреждение легочной ткани провоспалительными протеазами и иммунодепрессию при ХОБЛ, что приведет к усугублению склеротических изменений в легких, снижению сопротивляемости организма инфекциям и повышению риска онкотрансформации. Недостаточно «активная» фракция α2-глобулинов и гипогаммаглобулинемия являются неблагоприятными прогностическими признаками, что потребует особого индивидуального подхода к лечению и к программе реабилитации. Отсюда отказ от курения является обязательной частью программы лечения ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Авдеев С.Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких? / Пульмонология. — 2015; 25 (4): С. 469–476.
2. Аверьянов, А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Цитокины и воспаление — 2007. — Т. 6. — № 4. — С. 3–8.
3. Агапова, Ю.Р. Сравнительный анализ белковых фракций сыворотки крови при пневмониях и обострении ХОБЛ/ Ю.Р. Агапова, А.В. Гулин // Вестник Авиценны (Паёми Сино). — Душанбе. — 2013. — № 2 (55). — С. 88–94.
4. Агапова, Ю.Р. Диагностическая и прогностическая значимость исследования $\alpha 2$ -глобулинов при обострении хронической обструктивной болезни легких и атопической бронхиальной астмы/ Ю.Р. Агапова, А.В. Гулин, Ю.И. Журавлев // Научные ведомости БелГУ. — 2014. — № 4(175). — Вып. 25 — С. 97–101.
5. Будневский А.В. Биомаркеры как предикторы исходов хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы) [Текст] / А.В. Будневский [и др.] // Молодой ученый. — 2014. — №5. — С. 125–128.
6. Гопций Е.В. Церулоплазмин как маркер системного воспаления у пациентов с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и хронического панкреатита / Н.М. Железнякова, Е.В. Гопций, И.И. Зеленая // Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье: материалы XVII Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей (с международным участием), Санкт-Петербург, 19 апреля 2014 г. — СПб, 2014. — С. 157–158.
7. Кострова Т.О. Клинико-иммунологические аспекты хронической обструктивной болезни легких/ Т.О. Кострова, Г.В. Лисаченко, А.В. Шабалдин// Медицинская иммунология. — 2010. — Т12. — №3. — С.207–212.
8. Кузьмина О.А. Критерии риска развития бронхитической формы хронической обструктивной болезни лёгких/ О.А. Кузьмина, Ю.И. Афанасьев, М.И. Чурносос, С.Ю. Григорова// Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. — 2013. — №18. Т.23. — С.79–84.
9. Овчинникова, Т.С. Активность эластазы и ее ингибиторов в индуцированной мокроте при ХОБЛ / Т.С. Овчинникова // Материалы Международной 65-й научной конференции им. Н.И. Пирогова (г. Томск, 2006 год) под редакцией проф. Новицкого В.В. и д.м.н. Огородовой Л.М.
10. Санжаровская, М.С. Протеазы и их ингибиторы в индуцированной мокроте при хронической обструктивной болезни легких и в группе высокого риска / М.С. Санжаровская, Н.В. Варвянская, Н.С. Ямкина и др. // Сб. трудов ТОКБ, выпуск XIII. Томск: изд-во ТПУ, 2006. — С. 113–117.
11. Смирнова, О.В. Нарушения иммунного статуса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / О.В. Смирнова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2014. — № 2. — С. 43–51.
12. Ступницкая, А.Я. Оксидантно-антиоксидантный статус больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетающейся с метаболическим синдромом / А.Я. Ступницкая // Современная медицина: актуальные вопросы. — 2013. — № 23. — С. 37–45.
13. Филатова, Ю.И. Особенности клиники и терапии хронической обструктивной болезни легких на фоне метаболического синдрома [Текст] / Ю.И. Филатова, М.В. Перфильева, А.В. Чернов // Молодой ученый. — 2014. — №7. — С. 220–222.
14. Хроническая обструктивная болезнь легких: Монография / Под. Ред. Чучалина А.Г. (Серия монографий Российского респираторного общества). 2-е изд., стереотип. — М.: Издательство «Атмосфера», 2011. — 568 с., ил.
15. Черногорюк Г.Э., Михайлова А.А. Федосенко С.В. и соавт. Активация антипротеиназ в бронхиальном регионе –фактор толерантности формирования хронической обструктивной болезни легких у здоровых злостных курильщиков// Бюллетень СО РАМН. — 2010. — Т.30. — N.3. — С.124–128.
16. Чучалина А.Г. Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G. Пульмонология. 2017; 27(3): 311–319. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-3-311-319>
17. Электрофорез в клинической лаборатории [Текст] / О.П. Шевченко, В.В. Долгов, Г.А. Олефиренко. — М.: Реафарм. 2: Белки крови, ликвора, мочи. — 2008. — 158 с., 157–158.
18. Anthonisen, N.R. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / N.R. Anthonisen, J. Manfreda, C.P. Warren et al. // Annals of Internal Medicine. — 1987. — № 106 (2). — P. 196–204.
19. Barnes P.J. New approaches to COPD. Eur. Respir. Rev. 2005; 14 (94): 2–11.
20. Burney P, Jithoo A, Kato B. et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty — a BOLD analysis. Thorax 2014; 69: 465–73.
21. Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174(12): 1327–34.
22. de Boer W.I., van Schadewijk A., Sont J.K. et al. Transforming growth factor $\beta 1$ and recruitment of macrophages and mast cells in airways in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158 (6): 1951–1957.
23. de Boer W.I., Sont J.K., van Schadewijk A. et al. Monocyte chemoattractant protein 1, interleukin 8, and chronic airways inflammation in COPD. J. Pathol. 2000; 190 (5): 619–626.
24. Engstrom, G. Plasma markers of inflammation and incidence of hospitalisations for COPD: results from a population-based cohort study. / G. Engstrom, N. Segelstorm, M. Ekberg-Aronsson // Thorax. — 2009. — N. 64. — P. 211–215.
25. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Timchik V.G., Negrutka K.V.[et al.] / Cytological Phenotypes of Spontaneous Sputum in the Assessment of the Presence and Type of Bronchopulmonary inflammation in patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Journal of Lung, Pulmonary & Respiratory Research. — 2015. — Vol. 2, No1. — P. 1–7.16.
26. Ishikawa T., Kume H., Kondo M. et al. Inhibitory effects of interferon γ on the heterologous desensitization of beta adrenoceptors by transforming growth factor $\beta 1$ in tracheal smooth muscle. Clin. Exp. Allergy 2003; 33 (6): 808–815.
27. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2016. Available at: <http://goldcopd.org>

28. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM. et al. COPD in never smokers: results from the population— based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139(4): 752–63.
29. Liu S.F., Chin C.H., Wang C.C. et al. Correlation between serum biomarkers and BODE index in patients with stable COPD. *Respirology* 2009; 14 (7): 999–1004.
30. Mak J.C., Rousell J., Haddad E.B. et al. Transforming growth factor_β1 inhibits β2_adrenoceptor gene transcription. *Naunyn Schmiedeberg,s Arch. Pharmacol.* 2000; 362 (6): 520–525.
31. Mak J.C., Chan&Yeung M.M., Ho S.P. et al. Elevated plasma TGF_β1 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2009; 103 (7): 1083–1089.
32. Murphy P.M. Neutrophil receptors for interleukin_8 and related CXC chemokines. *Semin. Hematol.* 1997; 34 (4): 311–318.
33. Moriconi F., Malik I.A., Amanzada A. et al. The anti_TNF_αantibody infliximab indirectly regulates PECAM_1 gene expression in two models of in vitro blood cell activation. *Lab. Invest.* 2012; 92 (2): 166–177.
34. Rennard S.I., Fogarty C., Kelsen S. et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (9): 926–934.
35. Richardson, D.E. Methionine oxidation by peroxymonocarbonate, a reactive oxygen species formed from CO2/bicarbonate and hydrogen peroxide / D.E. Richardson, C.A. Regino, H. Yao et al. // *Free Radic Biol Med.* — 2003. — Vol. 35, N 12. — P. 538–550.
36. Takizawa H., Tanaka M., Takami K. et al. Increased expression of transforming growth factor_β1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (6): 1476–1483.
37. Traves S.L., Culpitt S.V., Russell R.E. et al. Increased levels of the chemokines GROα and MCP_1 in sputum samples from patients with COPD. *Thorax* 2002; 57 (7): 590–595.
38. 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): 1648–1654.
39. Wang Q., Usinger W., Nichols B. et al. Cooperative interaction of CTGF and TGF_β in animal models of fibrotic disease. *Fibrogenes. Tissue Repair.* 2011; 4 (1): 4.
40. Zhang L., Cheng Z., Liu W. et al. Expression of interleukin (IL)_10, IL_17A and IL_22 in serum and sputum of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *COPD* 2013; 10 (4): 459–465.

© Агапова Юлия Рефатовна (yuly_a@mail.ru); Строковский Григорий Семенович (sgs-0567@yandex.ru);

Назарова Виктория Альвидовна (vika_naz_80@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»