

А.Г.Кадушкин¹, Т.В.Шман², М.В.Белевцев², Ж.А.Ибрагимова¹, А.Д.Таганович¹

Популяционная перестройка Т-лимфоцитов, содержащих хемокиновые рецепторы, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

1 – УО "Белорусский государственный медицинский университет": 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, 83;

2 – ГУ "Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии": 223040, Республика Беларусь, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43

A.G.Kadushkin, T.V.Shman, M.V.Belevtsev, Zh.A.Ibragimova, A.D.Taganovich

Changes in T-lymphocyte population containing chemokine receptors in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a difficult-to-treat progressive disease. About 14.7–68.6 % of COPD cases are not related to smoking. We examined 21 nonsmokers with COPD, 20 smokers with COPD, 20 healthy nonsmokers and 21 healthy smokers. Relative number of peripheral blood T-lymphocytes containing CCR5 and CXCR3 chemokine receptors was determined by flow cytometry. CXCR3⁺ and CCR5⁺ T-cell per cent number was increased in non-smokers with COPD compared with healthy non-smokers. A higher proportion of T-cells containing CCR5 and CXCR3 receptors on the cell surface was also observed in blood of smokers with COPD compared both to healthy smokers and non-smokers. Our findings suggest similar mechanism of T-cells migration from blood into the airways both in non-smoking and smoking patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chemokine receptors, flow cytometry, CXCR3, CCR5.

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – прогрессирующее заболевание, которое плохо поддается лечению. От 14,7 до 68,6 % случаев ХОБЛ не связаны с курением. Методом проточной цитометрии определено относительное количество Т-лимфоцитов крови, содержащих хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR5. Были обследованы 21 некурящий пациент с ХОБЛ, 20 курящих больных ХОБЛ, 20 здоровых некурящих людей и 21 здоровый курильщик. У некурящих пациентов с ХОБЛ наблюдалось увеличение процента CXCR3⁺ и CCR5⁺ Т-лимфоцитов по сравнению со здоровыми некурящими людьми. Установлено также повышение доли Т-клеток, содержащих на своей поверхности рецепторы CCR5 и CXCR3, в общей популяции лимфоцитов крови у курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курящими и некурящими людьми. Результаты исследования свидетельствуют о схожем механизме миграции Т-клеток из кровотока в дыхательные пути у некурящих и курящих пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хемокиновые рецепторы, проточная цитометрия, CXCR3, CCR5.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока в связи с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов. Распространенность заболевания во всем мире растет и приближается к 6–7 % числа населения [1]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. ХОБЛ войдет в 1-ю тройку причин заболеваемости и смертности в мире [2].

Табакокурение признается главным фактором риска развития ХОБЛ, но только 15,4 % курильщиков и 10,7 % экс-курильщиков имеют клинически подтвержденную ХОБЛ [3]. Более того, от 14,7 до 68,6 % пациентов, страдающих ХОБЛ, никогда не курили [1]. Причины заболевания у них обусловлены длительным контактом с производственной пылью и химикатами, перенесенной в раннем детстве тяжелой респираторной инфекцией, вдыханием дыма биоорганического топлива [4, 5].

Одной из главных проблем ХОБЛ является трудность лечения. Ее терапия на современном этапе носит большей частью симптоматический характер и не позволяет замедлить прогрессирование заболевания. Поэтому механизмы развития ХОБЛ еще изучаются. Полагают, что в патогенезе этого заболевания важную роль выполняют Т-лимфоциты [6]. Взаимодействие хемокиновых рецепторов с соответствующими лигандами на поверхности Т-клеток стимулирует их миграцию из кровотока в легкие, где они участвуют в формировании воспалительной реакции. Наиболее активное участие в этом процессе принимают 2 вида хемокиновых рецепторов – CXCR3 и CCR5. Эти рецепторы преимущественно экспрессируются субпопуляцией Т-хелперов 1-го типа (Th1) [7].

Сведения о состоянии популяций Т-лимфоцитов, содержащих рецепторы CCR5 и CXCR3, у пациентов с ХОБЛ противоречивы. Обнаружена обратная зависимость между содержанием CXCR3 в составе лимфоцитов, локализованных в стенке легочных артерий

мышечного типа курильщиков с ХОБЛ, и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [8]. Повышение экспрессии CCR5 на Т-лимфоцитах в легочной ткани коррелировало с тяжестью ХОБЛ [9]. Также в одном из исследований было продемонстрировано снижение количества Т-лимфоцитов, содержащих CCR5, в легочной ткани при тяжелой ХОБЛ [10].

Роль курения в изменении доли лимфоцитов, имеющих хемокиновые рецепторы, при ХОБЛ также остается невыясненной. В работе *A.Koch et al.* было показано повышение процента CD8⁺ Т-лимфоцитов крови, содержащих CXCR3, у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с курящими людьми без таковой [11]. В другом исследовании относительное количество CXCR3⁺ Т-клеток повышалось в крови у курящих пациентов с ХОБЛ, больных ХОБЛ, бросивших курить, и здоровых курильщиков по сравнению со здоровыми некурящими людьми [12]. Изменение количества лимфоцитов крови, содержащих хемокиновые рецепторы, у некурящих пациентов с ХОБЛ ранее не изучалось.

Целью исследования было определение закономерностей количественного изменения клеток, содержащих рецепторы CXCR3 и CCR5, в общей популяции лимфоцитов крови у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы

Были обследованы 21 некурящий больной ХОБЛ, 20 курящих пациентов с ХОБЛ, 20 некурящих здоровых лиц и 21 здоровый курильщик. Характеристика участников исследования представлена в табл. 1. К некурящим относили людей, которые выкурили в течение жизни < 100 сигарет [13]. Все курящие пациенты с ХОБЛ и здоровые курильщики имели индекс курения > 10 пачко-лет.

Критерием включения в исследование было отсутствие симптомов обострения ХОБЛ в течение последних 2 мес. до взятия крови. Из исследования были исключены пациенты с наличием в анамнезе бронхиальной астмы, атопии, аллергического ринита, принимавшие системные глюкокортикостероиды не позднее, чем за 2 мес. до настоящего исследова-

ния, а также пациенты, неспособные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания.

Диагностика ХОБЛ, включая оценку степени ее тяжести, осуществлялась на основании общепринятых критериев [14]. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, имели ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой степени (GOLD, 2009) или ХОБЛ стадии В и С (GOLD, 2011) [14, 15]. В контрольные группы вошли условно здоровые добровольцы с нормальными уровнем ОФВ₁ и величиной отношения ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), не имевшие в анамнезе патологии бронхолегочной системы и других хронических заболеваний. Все обследуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании.

Спирометрия проводилась по стандартной методике на аппарате *SpiroUSB* с использованием программного обеспечения *Spida 5 (Micro Medical Limited, Англия)* в соответствии с рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного сообществ [16].

Венозную кровь у обследуемых пациентов забирала рано утром натощак в объеме 3–5 мл в пробирку, содержащую этилендиаминтетраацет калия в качестве антикоагулянта; 100 мкл крови помещали в пробирки, добавляли по 10 мкл моноклональных антител. Панель антител включала в себя антитела к Т-линейному антигену CD3, меченные аллофикоцианином, антитела к хемокиновому рецептору CCR5, меченные фикоэритрином, и антитела к рецептору CXCR3, меченные флюоресцеинизотиоцианатом (R&D Systems, США). Образцы тщательно перемешивали и инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 30 мин. После инкубации эритроциты лизировали путем добавления 2 мл лизирующего раствора *FACS Lysing Solution (BD, США)*. Затем образцы перемешивали и инкубировали в течение 5–7 мин в темноте. Клетки осаждали центрифугированием (2 200 об. / мин; 3 мин), надосадочную жидкость сливали, а осадок встряхивали. Добавляли фосфатно-солевой буфер *PBS Cell Wash (BD, США)*, процедуру отмывки повторяли 2 раза. После этого к суспензии клеток добавляли 300 мкл

Таблица 1
Характеристика участников исследования

Показатель	Некурящие пациенты с ХОБЛ, n = 21	Курящие пациенты с ХОБЛ, n = 20	Некурящие здоровые, n = 20	Курящие здоровые, n = 21
Возраст, лет	64,0 (61,0–68,0)	64,5 (62,0–67,0)	62,0 (59,0–64,5)	61,0 (59,0–63,0)
Пол, мужской / женский	12 / 9	18 / 2	3 / 17	14 / 7
Статус курения (курящие / бывшие курильщики)	–	12 / 8	–	13 / 8
Индекс курения, пачко-лет	0	43,2 (21,3–50,3)	0	29,0 (20,0–37,5)
ИМТ, кг / м ²	30,8 (26,0–35,3)	25,4 (23,2–27,7)	27,0 (23,8–31,2)	28,7 (26,1–31,1)
ОФВ ₁ , % _{долж.}	54,0 (41,0–61,0)	49,5 (35,5–65,5)	101,0 (92,0–110,0)	96,0 (88,0–106,0)
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	62,0 (56,0–65,0)	56,5 (51,0–65,0)	87,5 (82,0–94,0)	85,0 (80,0–89,0)
Прирост ОФВ ₁ после ингаляции бронхолитика, %	5,0 (3,0–6,0)	4,5 (3,0–6,0)	–	–

Примечание: данные представлены как медиана и 50%-ный интерквартильный размах между 25-м и 75-м процентилями; ИМТ – индекс массы тела.

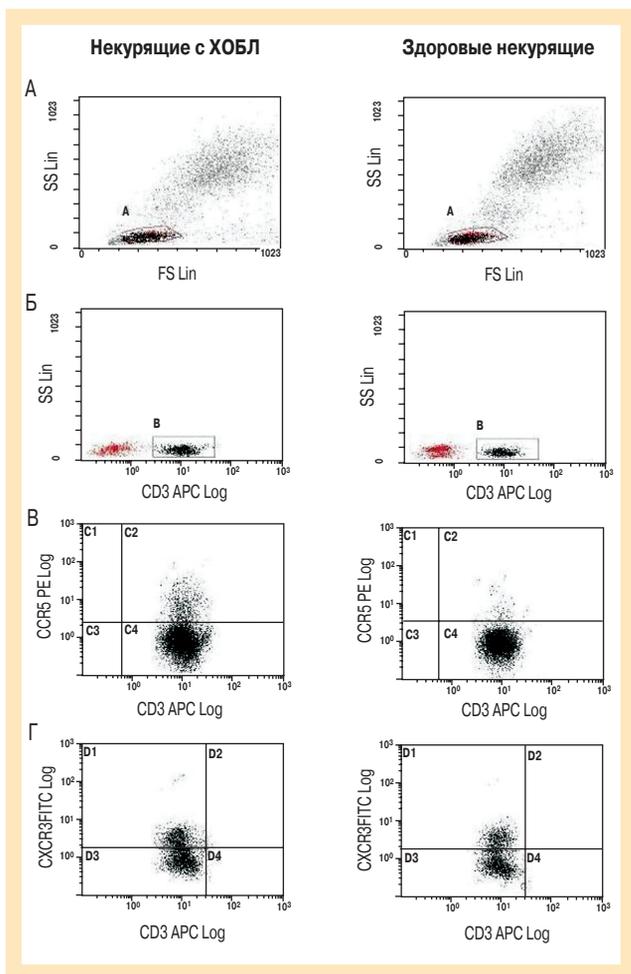


Рисунок. Анализ субпопуляций лимфоцитов у некурящих пациентов с ХОБЛ и здоровых некурящих людей методом проточной цитофлуориметрии: А. Выделение региона лимфоцитов среди клеток крови. Б. Выделение Т-лимфоцитов по маркеру CD3. В. Анализ популяции CCR5⁺ Т-лимфоцитов. Г. Определение популяции CXCR3⁺ Т-лимфоцитов

1%-ного раствора параформальдегида. Анализ популяций лимфоцитов проводили на проточном цитометре *Cytomics FC500* с использованием программного обеспечения *SXP (Beckman Coulter, США)*. Для каждой пробы учитывали ≥ 50 тыс. клеток.

По показателям прямого (FSC) и бокового (SSC) светорассеивания выделяли регион лимфоцитов. В пределах этого региона по маркеру CD3 рассчитывали процент Т-клеток в общей популяции лимфо-

цитов. Далее анализировали процент Т-лимфоцитов, содержащих рецепторы CXCR3 и CCR5 (см. рисунок).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ *Statistica for Windows 8.0*. Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. Поскольку они не подчинялись нормальному распределению, анализ проводили методами непараметрической статистики. Рассчитывались медиана и интерквартильный размах (25–75 %). Для сравнения данных между группами использовался U-критерий Манна–Уитни. О взаимосвязи между показателями судили на основании расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*R*). При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали равным 5 %.

Результаты и обсуждение

Результаты измерения относительного количества Т-лимфоцитов в крови демонстрируют отсутствие значимых различий между всеми исследуемыми группами (табл. 2). Аналогичные результаты опубликованы в работе *L.J.Smyth et al.*, согласно которым отсутствовала разница доли Т-клеток в общей популяции лимфоцитов у курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курящими и некурящими людьми [17]. Однако в другом исследовании наблюдалось повышение процента Т-лимфоцитов в крови пациентов с ХОБЛ (курильщиков, экс-курильщиков и некурящих) по сравнению с соответствующей контрольной группой [18].

Общее количество Т-лимфоцитов – суммарный показатель, значения которого могут быть результатом разнонаправленных изменений их субпопуляционного состава у пациентов с ХОБЛ. Известно, что популяция Т-лимфоцитов включает в себя субпопуляции Т-хелперов (CD4⁺-лимфоцитов) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺-лимфоцитов). В крови у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ наблюдали повышение цитотоксических Т-лимфоцитов и тенденцию к снижению Т-хелперов [19].

Известно, что помимо Т-клеток, рецепторы CXCR3 и CCR5 могут экспрессироваться на В-лимфоцитах и естественных киллерах [20, 21]. Впервые

Таблица 2
Сравнение субпопуляций лимфоцитов крови у больных ХОБЛ и контрольных групп

Субпопуляция лимфоцитов, %	Некурящие		Курящие	
	ХОБЛ	Контроль	ХОБЛ	Контроль
CD3 ⁺	66,9 (62,6–70,5)	63,9 (60,4–68,0)	67,3 (56,1–70,3)	63,1 (59,1–67,9)
CXCR3 ⁺	28,2 (23,6–31,1)*	22,8 (20,1–26,8)	24,1 (21,2–32,8)	24,0 (20,5–28,8)
CD3 ⁺ CXCR3 ⁺	46,2 (37,4–52,4)*	36,6 (32,2–43,8)	40,5 (38,2–49,7)*, **	37,3 (30,2–39,5)
CCR5 ⁺	3,7 (2,3–4,5)*	2,0 (1,2–2,6)	2,9 (1,8–5,4)*	2,3 (1,3–3,8)
CD3 ⁺ CCR5 ⁺	5,2 (4,0–8,9)*	2,7 (1,7–3,5)	4,6 (2,6–7,3)*, **	3,1 (1,8–4,3)

Примечание: данные представлены как медиана (25–75 %); * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми некурящими людьми; ** – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми курящими людьми; CD3⁺ – лимфоциты, имеющие комплекс полипептидных цепей CD3 (Т-лимфоциты); CXCR3⁺ – лимфоциты, содержащие рецепторы CXCR3; CD3⁺ CXCR3⁺ – Т-лимфоциты, имеющие рецепторы CXCR3; CCR5⁺ – лимфоциты, содержащие рецепторы CCR5; CD3⁺ CCR5⁺ – Т-лимфоциты, имеющие рецепторы CCR5.

была изучена доля лимфоцитов крови, содержащих хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR5, в общей популяции лимфоцитов крови у некурящих пациентов с ХОБЛ. Было обнаружено повышение относительного количества популяции лимфоцитов, имеющих рецепторы CXCR3, по сравнению со здоровыми некурящими людьми (см. табл. 2). У этой же группы пациентов также возрастало относительное количество Т-лимфоцитов крови, имеющих рецепторы CXCR3, по сравнению с некурящими лицами без ХОБЛ.

У курящих больных ХОБЛ отмечалась лишь тенденция к увеличению суммарного относительного количества лимфоцитов, содержащих рецепторы CXCR3, по сравнению с курящими и некурящими здоровыми лицами. Однако повышение процента CXCR3⁺ Т-клеток в крови у курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению как со здоровыми курящими, так и некурящими лицами, было статистически достоверным.

Существенной разницы относительного количества Т-лимфоцитов, имеющих рецепторы CXCR3, между группами некурящих и курящих пациентов с ХОБЛ, а также курящими здоровыми и некурящими здоровыми лицами не обнаружено (см. табл. 2). Данные показывают, что в повышении относительного количества CXCR3⁺ Т-лимфоцитов определяющую роль играет ХОБЛ, а не курение.

Другие исследователи также продемонстрировали повышение относительного количества CD8⁺ Т-лимфоцитов крови, содержащих рецепторы CXCR3, у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с курящими лицами без ХОБЛ [11]. Имеется и другая точка зрения. Она основывается на данных, согласно которым процент CXCR3⁺ Т-клеток повышался в крови у курящих пациентов с ХОБЛ, больных ХОБЛ, бросивших курить, и здоровых курильщиков по сравнению со здоровыми некурящими [12]. При этом не было выявлено статистически достоверной разницы в относительном количестве Т-лимфоцитов, содержащих рецепторы CXCR3, между курящими пациентами и здоровыми курильщиками.

Как показали полученные результаты, у некурящих и курящих больных ХОБЛ также отмечалось увеличение доли лимфоцитов, содержащих рецепторы CCR5, в общей популяции лимфоцитов периферической крови по сравнению со здоровыми некурящими людьми. И здесь, как и в случае CXCR3-содержащих клеток, отсутствовали значимые различия относительного количества CCR5⁺ лимфоцитов между курящими пациентами с ХОБЛ и здоровыми курильщиками, а также между курящими и некурящими здоровыми лицами.

У некурящих пациентов с ХОБЛ было выявлено увеличение относительного количества CD3⁺ CCR5⁺-лимфоцитов по сравнению со здоровыми некурящими людьми. Большой процент CCR5⁺ Т-клеток имел место и в крови у курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курящими и некурящими людьми. Другие исследователи также обнаружили повышение доли CCR5⁺ Т-лимфоцитов

в общей популяции лимфоцитов у курящих и бросивших курить пациентов с ХОБЛ по сравнению с некурящими здоровыми лицами, однако не выявили разницы в относительном количестве этих клеток между курильщиками с ХОБЛ и курящими здоровыми людьми [12].

Полученные данные свидетельствуют об увеличении в кровотоке популяции лимфоцитов, обладающих рецепторами CCR5 и CXCR3. Причем оно обусловлено ХОБЛ и проявляется в равной степени у курящих и некурящих пациентов. Обследование, проводившееся в период ремиссии, вне нахождения больных в стационаре, позволяет отвергнуть влияние лечения на уровень определяемых показателей. Стандартная поддерживающая фармакотерапия включала в себя β_2 -агонисты, антихолинергические препараты и ингаляционные глюкокортикостероиды. Считается, что эти препараты не оказывают влияния на экспрессию лимфоцитами CCR5- и CXCR3-рецепторов [22, 23].

Не удалось выявить корреляционную связь между относительным количеством лимфоцитов крови, содержащих хемокиновые рецепторы, у пациентов с ХОБЛ и значением ОФВ₁, хотя в другой лаборатории подобная корреляционная связь была установлена [12]. Однако в изучавшуюся там группу пациентов с ХОБЛ были включены лица с отношением ОФВ₁ / ФЖЕЛ, равным 70 %_{долж.}, в то время как в соответствии с критериями GOLD результаты этого теста при ХОБЛ не должны быть < 70 %_{долж.} [14].

Можно предполагать, что обнаруженное в результате исследования явление увеличения CXCR3- и CCR5-содержащих Т-лимфоцитов у больных ХОБЛ предрасполагает к миграции Т-лимфоцитов из крови в легкие. Это происходит в результате связывания CCR5- и CXCR3-рецепторов со своими лигандами – хемокинами. Известно, что с CXCR3-рецепторами специфически взаимодействуют белки CXCL9, CXCL10 и CXCL11. Для CCR5-рецепторов хемокинами являются белки CCL3, CCL4 и CCL5 [24]. Данные литературы дают основание заключить, что ХОБЛ сопровождается увеличением концентрации некоторых из них в крови и ткани легких [24].

Т-лимфоциты, привлеченные в легкие, причастны к апоптозу клеток [6]. Предполагается, что это является одной из причин деструкции легочной ткани при прогрессировании заболевания. Поэтому с уменьшением количества Т-клеток, мигрирующих в направлении очага воспаления, связывают один из подходов к разработке патогенетической терапии этого заболевания. Он сводится к ингибированию хемокиновых рецепторов. О реальности подобного подхода свидетельствуют результаты исследования, в ходе которого было показано, что внутривенное введение специфических агонистов хемокинового рецептора CXCR3 ингибирует миграцию Т-клеток в направлении хемокинов синовиальной жидкости у пациентов с активным ревматоидным артритом [25].

Таким образом, ХОБЛ характеризуется увеличением количества Т-лимфоцитов, содержащих хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR5, независимо от

курения. Это наводит на мысль о схожем механизме увеличения данной субпопуляции Т-лимфоцитов у курящих и некурящих пациентов, который опосредованно способствует хронизации и прогрессирующую воспалительного процесса в легких.

Литература

1. *Salvi S.S., Barnes P.J.* Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733–743.
2. *Murray C.J., Lopez A.D.* Alternative projections of mortality and disability by course 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
3. *Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al.* Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (3): 523–532.
4. *Zhou Y., Wang C., Yao W. et al.* COPD in Chinese non-smokers. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 509–518.
5. *Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O. et al.* Prevalence of COPD: First epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur. J. Intern. Med.* 2008; 19 (7): 499–504.
6. *Кадушкин А.Г., Таганович А.Д.* Молекулярно-клеточные механизмы развития хронической обструктивной болезни легких. *Воен. мед.* 2012; 1: 132–138.
7. *Bonecchi R., Bianchi G., Bordignon P.P. et al.* Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *J. Exp. Med.* 1998; 187 (1): 129–134.
8. *Wan P., Zhong X.N., He Z.Y. et al.* The changes and significance of interleukin-16 and CXC chemokine receptor 3 expression in pulmonary artery of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2009; 48 (10): 841–845.
9. *Freeman C.M., Curtis J.L., Chensue S.W.* CC chemokine receptor 5 and CXC chemokine receptor 6 expression by lung CD8⁺ cells correlates with chronic obstructive pulmonary disease severity. *Am. J. Pathol.* 2007; 171 (3): 767–776.
10. *Di Stefano A., Capelli A., Lusuardi M. et al.* Decreased T lymphocyte infiltration in bronchial biopsies of subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31 (6): 893–902.
11. *Koch A., Gaczkowski M., Sturton G. et al.* Modification of surface antigens in blood CD8⁺ T-lymphocytes in COPD: effects of smoking. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 42–50.
12. *Bronzyna S., Ahern J., Hodge J. et al.* Chemotactic mediators of Th1 T-cell trafficking in smokers and COPD patients. *COPD* 2009; 6 (1): 4–16.
13. World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: WHO; 2008.
14. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD); 2011.
15. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD); 2009.
16. *Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al.* Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 511–522.
17. *Smyth L.J., Starkey C., Vestbo J. et al.* CD4-regulatory cells in COPD patients. *Chest* 2007; 132 (1): 156–163.
18. *Domagala-Kulawik J., Hoser G., Dabrowska M. et al.* CD4⁺/CD25⁺ cells in systemic inflammation in COPD. *Scand. J. Immunol.* 2011; 73 (1): 59–65.
19. *Domagala-Kulawik J., Hoser G., Dabrowska M. et al.* Fas⁺ lymphocytes and CD4⁺/CD25⁺ cells in peripheral blood of never smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Centr. Eur. J. Immunol.* 2011; 36 (4): 226–232.
20. *Muehlinghaus G., Cigliano L., Huehn S. et al.* Regulation of CXCR3 and CXCR4 expression during terminal differentiation of memory B cells into plasma cells. *Blood* 2005; 105 (10): 3965–3971.
21. *Inngjerdigen M., Damaj B., Maghazachi A.A.* Expression and regulation of chemokine receptors in human natural killer cells. *Blood* 2001; 97 (2): 367–375.
22. *Barnes P.J.* Distribution of receptor targets in the lung. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1 (4): 345–351.
23. *Scholten D.J., Canals M., Maussang D. et al.* Pharmacological modulation of chemokine receptor function. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 165 (6): 1617–1643.
24. *Кадушкин А.Г., Таганович А.Д.* Роль хемокинов в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. *Мед. журн.* 2012; 2: 139–144.
25. *O'Boyle G., Fox C.R., Walden H.R. et al.* Chemokine receptor CXCR3 agonist prevents human T-cell migration in a humanized model of arthritic inflammation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2012; 109 (12): 4598–4603.

Информация об авторах

Кадушкин Алексей Геннадьевич – аспирант кафедры биологической химии УО “Белорусский государственный медицинский университет”; тел.: (37517) 272-67-88; e-mail: kadushkyn@gmail.com

Шман Татьяна Викторовна – к. б. н., зав. лабораторией иммунологических исследований ГУ “Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии”; тел.: (37517) 265-42-22; e-mail: shman@oncology.by

Белевцев Михаил Владимирович – к. б. н., зам. директора по научной работе ГУ “Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии”; тел.: (37517) 265-48-61; e-mail: belevtsev_m@mail.ru

Ибрагимова Жанна Аркадьевна – к. б. н., зав. лабораторией биохимических методов исследования УО “Белорусский государственный медицинский университет”; тел.: (37517) 278-77-34; e-mail: lbmibgm@mail.ru

Таганович Анатолий Дмитриевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой биологической химии УО “Белорусский государственный медицинский университет”; тел.: (37517) 272-67-64; e-mail: taganovich@bsmu.by

Поступила 28.01.13

© Коллектив авторов, 2013

УДК 616.24-036.12-056.7