



# Роль В-лимфоцитов в воспалении при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме

Н.А.Распопина<sup>1,2,✉</sup>, Е.Г.Шуганов<sup>1,2</sup>, Ж.М.Салмаси<sup>3</sup>, А.Е.Шуганов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

## Резюме

Важную роль при воспалении дыхательных путей при бронхиальной астме (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) играют иммунные реакции. **Материалы и методы.** Для выявления признаков нарушения функционирования иммунной системы у больных ХОБЛ ( $n = 39$ ) и БА ( $n = 37$ ) в сыворотке крови изучались количество и активность лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD-20, CD-23, CD-25, CD-71, CD-72, HLA-DR; оценивалась их роль в воспалении в период обострения и стабильного течения заболеваний. **Результаты.** У обследованных при обеих стадиях заболевания выявлено существенное повышение количества В-лимфоцитов всех стадий дифференцировки. Отмечен также недостаточный апоптоз, что свидетельствует об активации В-клеточного звена иммунной системы. **Заключение.** По результатам исследования установлено, что повышенная активность В-клеток, с одной стороны, защищает организм от колонизации микроорганизмами и инфекции (при ХОБЛ), блокируя образование иммуноглобулина Е (при БА), с другой – вырабатываемые ими аутоантитела могут привести к повреждению своей же ткани, а недостаточный процесс апоптоза – к поддержанию процесса воспаления.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, иммунное воспаление, В-лимфоциты, CD-антитела.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Распопина Н.А., Шуганов Е.Г., Салмаси Ж.М., Шуганов А.Е. Роль В-лимфоцитов в воспалении при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 729–734. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-729-734

# The role of B-lymphocytes in inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma

Natal'ya A. Raspopina<sup>1,2,✉</sup>, Evgeny G. Shuganov<sup>1,2</sup>, Zhean M. Salmasi<sup>3</sup>, Aleksandr E. Shuganov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute: ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

<sup>3</sup> N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

## Abstract

An important role in airway inflammation in cases of bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is played by immune responses. **Methods.** In order to identify the signs of impaired functioning of the immune system in patients with COPD ( $n = 39$ ) and BA ( $n = 37$ ), the number and activity of lymphocytes expressing CD20, CD23, CD25, CD71, CD72, HLA-DR antigens were studied in blood serum; their role in inflammation during the period of exacerbation and a stable course of diseases was evaluated. **Results.** Examined patients, being in both stages of the disease, revealed a significant increase in the number of B-lymphocytes of all stages of differentiation. Insufficient apoptosis was also noted, which indicates the activation of the B-cell component of the immune system. **Conclusion.** According to the study results, it was found that the increased activity of B-cells, on the one hand, protects the body from colonization by microorganisms and infection (in COPD), by blocking the formation of immunoglobulin E (in BA), on the other hand, the autoantibodies, which they produce, can damage their own tissue, and insufficient apoptosis process may lead to maintenance of the inflammation process.

**Key words:** bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, immune inflammation, B-lymphocytes, CD-antibodies.

**Conflict of interests.** The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Raspopina N.A., Shuganov E.G., Salmasi Zh.M., Shuganov A.E. The role of B-lymphocytes in inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 729–734 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-729-734

Среди хронических заболеваний легких хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) занимают лидирующие позиции по частоте встречаемости и нередко приводят к летальному исходу [1, 2]. При развитии и прогрессировании этих заболеваний ключевую роль играют хронические

воспалительные и иммунные реакции. Первоначально внимание исследователей было направлено на участие врожденного иммунитета в патогенез БА и ХОБЛ, однако в дальнейшем выяснилось, что адаптивные иммунные реакции также имеют немаловажное значение [3]. Отмечено

увеличение количества В-клеток и богатых В-клетками лимфоидных фолликулов в легких при ХОБЛ, которые напрямую коррелируют с тяжестью болезни [4]. Выявлен выраженный дисбаланс иммунокомпетентных клеток также у больных БА [5]. Показателем нарушения функционирования иммунной системы может служить изменение количества и активности различных субпопуляций лимфоцитов, определить которые возможно методами оценки экспрессии отдельных функциональных молекул на поверхности лимфоцитов [6]. Применение в клинической практике этих методов, разработанных по результатам биомедицинских фундаментальных исследований, позволит лучше понять патогенез заболеваний и улучшить его диагностику и лечение.

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение нарушения активности лимфоцитов с помощью оценки экспрессии отдельных функциональных молекул на поверхности лимфоцитов у больных ХОБЛ и БА.

## Материалы и методы

В исследование были включены больные ХОБЛ I–II стадии ( $n = 37$ ; средний возраст –  $55,2 \pm 1,4$  года) и БА легкой и средней степени ( $n = 39$ ; средний возраст –  $36,0 \pm 1,2$  года).

*Критерии включения в исследование больных ХОБЛ:*

- возраст – старше 40 лет; ХОБЛ средней степени тяжести, II стадии;
- данные спирометрии (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) < 80 %, но > 50 %<sub>долж.</sub>; соотношение показателей ОФВ<sub>1</sub> и форсированной жизненной емкости легких (индекс Тиффно) < 70 %);
- индекс курения  $\geq 20$  пачко-лет;
- отсутствие атопии и указаний о наличии БА в анамнезе;
- отсутствие в период стабильного течения болезни терапии системными, ингаляционными (иГКС) глюкокортикостероидами (ГКС)  $\geq 4$  нед.;
- отсутствие серьезных конкурирующих хронических или острых заболеваний;
- наличие информированного согласия.

Длительность заболевания изучалась по данным медицинской документации и составляла  $\geq 3$  лет.

*Критерии включения в исследование больных БА:*

- возраст – 18–65 лет;

- персистирующая БА легкой и средней степени тяжести без базисной терапии иГКС  $\geq 1$  мес.;
- ОФВ<sub>1</sub> > 60 %<sub>долж.</sub>;
- увеличение ОФВ<sub>1</sub> > 12 %<sub>исх.</sub> спустя 15–30 мин после ингаляции 400 мкг (4 дозы) сальбутамола;
- наличие подписанного информированного согласия.

Группу контроля составили практически здоровые доноры ( $n = 24$ ; средний возраст –  $52,6 \pm 2,8$  года). Анализ крови проводился в период обострения до назначения ГКС, антибактериальных препаратов и в клинически стабильном состоянии в течение 4 нед. без применения гормонов.

В соответствии с поставленной задачей использовались методы непрямой иммунофлюоресценции для определения относительного и абсолютного содержания в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD-20, CD-23, CD-25, CD-71, CD-72, HLA-DR, мембранные иммуноглобулины (Ig) (mIg) M и -G с помощью моноклональных антител в реакции непрямой иммунофлюоресценции. В качестве вспомогательных методов проводились выделение лимфоцитов методом *Boyum* в градиенте плотности фиколл-верографии и оценка жизнеспособности лимфоцитов сразу после выделения из крови и подсчета их абсолютного числа в периферической крови.

Статистическая обработка полученных результатов с целью оценки достоверности регистрируемых изменений проводилась при большой выборке с помощью критерия *t* Стьюдента; при малой выборке с ненормальным распределением, а также при сравнении попарно связанных вариантов – с применением непараметрического критерия Уилкоксона и Манна–Уитни.

## Результаты и обсуждение

Обследованные пациенты с ХОБЛ ( $n = 37$ ) и БА ( $n = 39$ ) были включены в исследование в периоды стабильного течения и обострения заболевания. Как минимум за 4 нед. до забора крови никто из больных не получал каких-либо ГКС (табл. 1).

Оценка В-клеточного звена лимфоцитов проводилась по антигенам CD-20, CD-72, mIgM и mIgG [7]. Известно, что В-лимфоциты по своим функциональным свойствам предназначены для реализации реакций гуморального иммунитета, играющего важ-

**Таблица 1**  
**Характеристика пациентов, включенных в исследование**  
**Table 1**  
**Characterization of patients enrolled in the study**

Группа	Заболевание	Средний возраст, годы	Число больных	Наличие атопии / эозинофилии	Курящие
1-я	ХОБЛ I–II стадии по GOLD (2016)	$55,2 \pm 1,4$	37	0	37
2-я	БА легкой и средней степени тяжести (GINA, 2015)	$36,0 \pm 1,2$	39	28	0
Контроль	Здоровые	$52,6 \pm 2,8$	24	0	0

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease); БА – бронхиальная астма; GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная инициатива по профилактике и лечению бронхиальной астмы.

ную роль в воспалительной реакции организма. CD-20-антиген отражает общее количество В-лимфоцитов. Наличие же мембранного гликопептида CD-72 свидетельствует об активности зрелых В-лимфоцитов, регулирующих иммунный ответ (CD-72 практически не обнаруживается у новообразованных В-лимфоцитов) [6].

Согласно исследованиям, у больных обеих групп вне обострения общее количество В-лимфоцитов (маркеров CD-20<sup>+</sup>) соответствует норме, а в период обострения отмечается выраженная активация этих клеток (при БА их количество увеличивается в 1,5 раза; при ХОБЛ – более чем в 2 раза), при этом почти в 2 раза увеличивается количество клеток, несущих мембранный гликопептид CD-72 (табл. 2).

По результатам количественного анализа зрелых В-клеток, несущих поверхностные IgM и -G в периферической крови, показано их существенное увеличение, независимо от стадии заболевания в обеих группах больных (см. табл. 2).

Согласно представленным результатам, изменения В-клеточного звена иммунной системы у больных БА и ХОБЛ оказалось однонаправленным. В стадии обострения у обследуемых обеих групп наблюдались изменения всех субпопуляций В-лимфоцитов в сторону увеличения. В стадии контролируемого течения БА и стабильного течения ХОБЛ, в отличие от стадии обострения, не выявлено достоверных изменений в содержании в периферической крови общего количества В-лимфоцитов (CD-20<sup>+</sup>), а также лимфоцитов, экспрессирующих CD-72-антигены (см. табл. 2). В то же время количество зрелых В-лимфоцитов, экспрессирующих mIgM, mIgG на клеточной мембране лимфоцитов, достоверно

выше по сравнению с группой контроля у больных ХОБЛ при обеих стадиях заболевания (см. табл. 2). Значимое повышение содержания в крови лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные Ig, говорит о В-клеточной активации, а следствием этого является постоянная антигенная стимуляция и при ХОБЛ, и при БА.

При оценке количества активированных В-лимфоцитов (CD-23<sup>+</sup>) у больных БА независимо от стадии заболевания наблюдается достоверный прирост по сравнению с группой контроля. У больных ХОБЛ существенное повышение содержания в крови CD-23<sup>+</sup>-лимфоцитов наблюдалось только при обострении заболевания. Следовательно, повышение содержания в крови CD-23<sup>+</sup>-лимфоцитов не является абсолютно патогномичным только для атопических заболеваний, например БА (табл. 2).

При анализе содержания в крови у больных лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены, показано, что и при ХОБЛ, и при БА наблюдается достоверное повышение содержания в крови CD-25<sup>+</sup> и CD-71<sup>+</sup>-лимфоцитов независимо от стадии болезни, а HLA-DR- антигенов – только при обострении. По данным настоящей работы у больных ХОБЛ и БА даже вне обострения заболевания не отмечено нормализации иммунологических показателей, что свидетельствует об отсутствии достижения иммунологической ремиссии. При этом важно заметить, что у больных ХОБЛ в стадии обострения содержание активированных форм лимфоцитов было существенно выше, чем при БА (табл. 2).

Известно, что главная функция В-лимфоцитов – выработка антител. Воздействие антигена стимулирует образование клона В-лимфоцитов, специфиче-

**Таблица 2**  
*Характеристика активационных маркеров В-лимфоцитов периферической крови у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стадии заболевания; %*  
**Table 2**  
*Characterization of activation markers of peripheral blood B-lymphocytes in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, depending on the stage of the disease; %*

Маркеры	Здоровые доноры	Больные БА (n = 39)		Больные ХОБЛ (n = 37)	
		в стадии обострения (n = 39)	в стадии контролируемого течения (n = 32)	в стадии обострения (n = 37)	в стадии стабильного течения (n = 25)
CD-20	10,15 ± 0,16	17,44 ± 0,64*	12,40 ± 0,52	26,35 ± 1,92**	11,56 ± 0,61
CD-72	10,10 ± 0,39	15,67 ± 0,56*	10,18 ± 0,35	18,56 ± 2,34**	10,34 ± 1,40
mIgM	5,13 ± 0,18	14,22 ± 0,32*	8,89 ± 0,26**	29,14 ± 2,18*	13,13 ± 0,99**
mIgG	6,54 ± 0,48	14,17 ± 0,31* p < 0,001	8,94 ± 0,22*** p < 0,001	21,65 ± 1,15* p < 0,001	12,88 ± 1,60** p < 0,001
CD-23	5,29 ± 0,30	13,26 ± 0,36 p < 0,001	9,76 ± 0,39 p < 0,05	17,85 ± 2,53 p < 0,001	6,38 ± 0,63
CD-25	6,04 ± 0,24	15,70 ± 0,37 p < 0,001	11,83 ± 0,26 p < 0,01	22,81 ± 2,54 p < 0,001	12,34 ± 1,35 p < 0,01
CD-71	6,32 ± 0,21	13,11 ± 0,77 p < 0,001	11,3 ± 0,34 p < 0,01	22,91 ± 2,26 p < 0,001	12,38 ± 2,19 p < 0,01
HLA-DR	11,83 ± 0,30	23,85 ± 0,65 p < 0,001	12,92 ± 0,29	29,18 ± 0,72 p < 0,001	11,67 ± 2,15

Примечание: данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m); \* – p < 0,001; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,05 (по сравнению со здоровыми).  
Note. Data are presented as M ± σ, where M is the mean, σ is the standard deviation; \*, p < 0,001; \*\*, p < 0,01; \*\*\*, p < 0,05 (compared to healthy people).

ского к данному антигену. Далее в процессе дифференцировки из новообразованных В-лимфоцитов они формируются в плазматические клетки, вырабатывающие антитела. Отличительной особенностью созревающих и зрелых В-лимфоцитов является наличие поверхностных антиген-распознающих иммуноглобулиновых молекул, что нехарактерно для других клеток иммунной системы и соответственно достоверно характеризуют В-клетки [6]. Основными классами mIg, находящихся на поверхности зрелых, нестимулированных В-лимфоцитов, являются IgM и IgG. В основном это mIgM. Мембраносвязанный IgG представлен на небольшом количестве В-лимфоцитов, однако это количество, как правило, увеличивается при связывании с Ig через Fc-рецептор. На одной клетке могут одновременно присутствовать оба типа молекул одинаковой специфичности [3, 6, 7].

Из представленных результатов следует, что у обследованных больных ХОБЛ при обеих стадиях болезни отмечается активация В-клеточного звена иммунной системы в целом, свидетельством которой является значимое повышение количества В-лимфоцитов всех стадий дифференцировки. Длительное присутствие В-клеток в легочной ткани может иметь двоякое действие. С одной стороны, эти клетки защищают организм от колонизации микроорганизмов и инфекции, с другой – вырабатываемые ими продуцирующие аутоантитела могут привести к повреждению своей же ткани: направленные против клеток легких, компонентов клеток и белков внеклеточного матрикса, аутоантитела способствуют воспалению и повреждению легких путем формирования иммунных комплексов, которые активируют компоненты комплемента [4, 8]. Следовательно, высокое содержание в крови лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные Ig, является отражением постоянно поддерживаемого процесса антигенной стимуляции с хроническим течением, столь характерного для ХОБЛ.

Интерес этих данных состоит также в том, что повышение количества В-лимфоцитов, отвечающих не только за продукцию и секрецию антител, но и за длительную антигенную память, больше свойственно для пациентов с атопией, например, атопической БА, или при наличии аутоиммунных заболеваний [8–10].

Это положение было подтверждено также при анализе содержания в периферической крови зрелых В-клеток, несущих поверхностные IgM и -G в группе больных БА, количество которых было увеличено в период обострения в 3 раза, а в период контролируемого течения – почти в 1,5 раза выше нормальных значений. Итак, в период обострения БА, как и следовало ожидать, существенно повышается количество В-лимфоцитов всех стадий дифференцировки, т. е. активируется В-клеточное звено иммунной системы в целом и выраженный процесс антигенной стимуляции в результате высокого содержания в крови лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные Ig. Активность В-лимфоцитов и уве-

личение количества CD-72 при БА, особенно при атопической форме, логично. Согласно литературным данным, одной из функций этих клеток является предотвращение дифференцировки наивных В-клеток в плазматические, тем самым блокируется синтез высоких концентраций IgE при латентной сенсibilизации [10, 11].

Однако получена однонаправленная активация В-клеточного звена при БА и ХОБЛ. В чем же разница?

Для получения ответа на этот вопрос проведен количественный анализ изменений экспрессии активационных маркеров лимфоцитов, характеризующих функциональное состояние различных звеньев иммунной системы в стадии обострения и вне обострения при ХОБЛ и БА.

Для оценки активации В-клеток изучена экспрессия антигена CD-23 – низкоаффинного рецептора для mIgE-маркера атопии. Экспрессия регулируется интерлейкином (IL)-4, поэтому высокий уровень этого маркера свидетельствует о присутствии IL-4 в период клеточной активации и повышенной выработке mIgE, с одной стороны, а с другой – о процессах, тормозящих выработку mIgE. Поскольку при продолжительной экспрессии CD-23 покидает мембрану В-лимфоцита и переходит в растворимое состояние sCD-23, взаимодействуя с mIgE, формируется комплекс sCD23-mIgE, косвенно оказывающий «тормозящий» эффект на синтез mIgE [6, 10, 12].

Независимо от стадии заболевания, у больных БА наблюдается достоверный прирост количества активированных В-лимфоцитов (CD-23), при ХОБЛ – только в период обострения болезни (см. табл. 1), т. е. во время стабильного течения болезни при ХОБЛ число активированных В-лимфоцитов (CD-23) снижается, но сохраняется повышенное содержание экспрессирующих антигены CD-20, CD-25, CD-71, CD-72, mIgM и mIgG, поддерживающие выработку аутоантител и персистирующее воспаление. Справедливости ради следует, однако, заметить, что на сегодняшний день рядом исследователей ХОБЛ рассматривается как аутоиммунное заболевание на основе наличия В-клеточных лимфоидных фолликулов в поздних стадиях ХОБЛ и выявления некоторых аутоантител в сыворотке крови у больных ХОБЛ [3, 11–13]. При этом антитела против первичных эпителиальных клеток выявляются чаще у пациентов с обострением ХОБЛ, а концентрация антител в сыворотке крови коррелировала с тяжестью ограничения воздушного потока [6, 10, 11].

Согласно литературным данным, активация клеток и экспрессия дифференцировочных активационных антигенов, как правило, происходят в следующем порядке: CD-25-CD-71-CD-54-HLA-DR-CD-95. Следовательно, HLA-DR и CD-95 рассматриваются как поздние активационные маркеры лимфоцитов с последующим включением генетической программы клеточной самоликвидации – апоптоза [6, 14–16].

HLA-DR относится к антигенам главного комплекса гистосовместимости 2-го класса. Наличие

HLA-DR-антигенов на мембране зрелых лимфоцитов говорит о готовности клеток презентовать пептидные антигены. Увеличение экспрессии HLA-DR-антигена свидетельствует о включении поздней стадии активации лимфоцитов. Этот маркер несут как В-лимфоциты, так и активированные Т-клетки. По данным настоящего исследования показано, что содержание HLA-DR повышено более чем в 2 раза как при ХОБЛ, так и при БА по сравнению с нормой. Это свидетельствует о недостаточном апоптозе при этих заболеваниях. Возможно, что высокий процент выявленных маркеров HLA-DR связан не только с увеличением количества лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR, но и с повышенной их плотностью на мембране этих клеток.

## Заключение

По данным анализа содержания в крови больных лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены, показано, что у больных БА и ХОБЛ наблюдается достоверное повышение содержания в крови CD-20 и CD-72-лимфоцитов в период обострения и увеличение количества зрелых В-лимфоцитов, экспрессирующих mIgM, mIgG независимо от стадии болезни. При этом процесс апоптоза недостаточен при этих заболеваниях. Повышенная активность В-клеток различной степени дифференцировки, с одной стороны, защищают организм от колонизации микроорганизмами и инфекции (при ХОБЛ), блокирует образование IgE (при БА), с другой – вырабатываемые ими аутоантитела могут привести к повреждению своей же ткани, а недостаточный процесс апоптоза еще больше усиливает процесс воспаления. Этот феномен отмечен у пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями. При такой ситуации отмечается повышенная чувствительность иммунной системы к антигенам организма при ХОБЛ или внешним аллергенам при БА, что вполне соответствует тем морфологическим повреждениям, которые развиваются в период обострения этих заболеваний.

## Литература

1. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2015. Available at: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
3. Polverino F., Baraldo S., Bazzan E. et al. A novel insight into adaptive immunity in chronic obstructive pulmonary disease: B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (8): 1011–1019. DOI: 10.1164/rccm.200911-1700OC.
4. 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): L687–695. DOI: 10.1152/ajplung.00304.2016.

5. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Семенова Л.Ю. Иммунопатогенез формирования атопических заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 233–241. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-233-241.
6. Макаров А.И., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М. Механизмы регуляции экспрессии поверхностных структур дифференцированного лимфоцита. *Иммунология*. 1997; 18 (3): 4–8.
7. Порядин Г.В., Оршанко А.М., Салмаси Ж.М. и др. Активационные процессы в лимфоцитах пациентов с латентной сенсibilizацией. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2009; (1): 23–24.
8. Rovina N., Koutsoukou A., Koulouris N.G. Inflammation and immune response in COPD: Where do we stand? *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 413735. DOI: 10.1155/2013/413735.
9. Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kazimirsky A.N. Features of the immunopathogenesis of atopic diseases: from expression of surface markers of lymphocytes to immunopathogenesis. *Pathophysiology*. 2018, 25 (3): 225. DOI: 10.1016/j.pathophys.2018.07.140.
10. Куклина Е.М., Смирнова, Е.Н., Байбина В.И. и др. В-лимфоциты как антигенпрезентирующие клетки при аутоиммунных патологиях. *Вестник Пермского федерального исследовательского центра*. 2017; (3): 36–40. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/v-limfotsity-kak-antigenprezentiruyushchie-kletki-pri-autoimunnyh-patologiyah/viewer>
11. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н. Сравнительная характеристика маркеров Fas-зависимого апоптоза у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. *Российский иммунологический журнал*. 2013; 7 (2–3): 207.
12. Singh B., Arora S., Khanna V. Association of severity of COPD with IgE and interleukin-1beta. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2010; 73 (2): 86–87. DOI: 10.4081/monaldi.2010.303.
13. Packard T.A., Li Q.Z., Cosgrove G.P. et al. COPD is associated with production of autoantibodies to a broad spectrum of self-antigens, correlative with disease phenotype. *Immunol. Res.* 2013; 55: 48–57. DOI: 10.1007/s12026-012-8347-x.
14. Toyoshima M., Chida K., Suda T., Sato M. Is autoimmunity really related to the pathogenesis of COPD? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1212–1213. DOI: 10.1164/ajrccm.184.10.1212a.
15. Li K., Wu D., Chen X. et al. Current and emerging biomarkers of cell death in human disease. *Biomed Res. Int.* 2014; 2014: 690103. DOI: 10.1155/2014/690103.
16. Kim J.H., Jang Y.J. Role of natural killer cells in airway inflammation. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018; 10 (5): 448–456. DOI: 10.4168/air.2018.10.5.448.

Поступила 24.06.19

## References

1. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2015. Available at: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)

3. Polverino F., Baraldo S., Bazzan E. et al. A novel insight into adaptive immunity in chronic obstructive pulmonary disease: B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (8): 1011–1019. DOI: 10.1164/rccm.200911-1700OC.
4. 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): L687–695. DOI: 10.1152/ajplung.00304.2016.
5. Poryadin G.V., Salmasi Zh.M., Kazimirskiy A.N., Semenova L.Yu. [Immunopathogenesis of atopic diseases formation]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2017; 16 (4): 233–241. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-233-241 (in Russian).
6. Makarkov A.I., Poryadin G.V., Salmasi Zh.M. [Mechanisms of regulation of the expression of surface structures of differentiated lymphocytes]. *Immunologiya.* 1997; 18 (3): 4–8 (in Russian).
7. Poryadin G.V., Orshanko A.M., Salmasi J.M. et al. [Activation processes in the lymphocytes of patients with latent sensitization]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2009; (1): 23–24 (in Russian).
8. Rovina N., Koutsoukou A., Koulouris N.G. Inflammation and immune response in COPD: Where do we stand? *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 413735. DOI: 10.1155/2013/413735.
9. Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kazimirskiy A.N. Features of the immunopathogenesis of atopic diseases: from expression of surface markers of lymphocytes to immunopathogenesis. *Pathophysiology.* 2018; 25 (3): 225. DOI: 10.1016/j.pathophys.2018.07.140.
10. Kuklina E.M., Smirnova, E.N., Baybina V.I. et al. [B-lymphocytes as antigen-presenting cells in autoimmune pathologies]. *Vestnik Permskogo federal'nogo issledovatel'skogo tsentra.* 2017; (3): 36–40. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/v-limfotsity-kak-antigenprezentiruyuschie-kletki-pri-autoimmunnyh-patologiyah/viewer> (in Russian).
11. Poryadin G.V., Salmasi Zh.M., Kazimirskiy A.N. [Comparative characteristics of markers of Fas-dependent apoptosis in patients with bronchial asthma and COPD]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2013; 7 (2–3): 207 (in Russian).
12. Singh B., Arora S., Khanna V. Association of severity of COPD with IgE and interleukin-1beta. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2010; 73 (2): 86–87. DOI: 10.4081/monaldi.2010.303.
13. Packard T.A., Li Q.Z., Cosgrove G.P. et al. COPD is associated with production of autoantibodies to a broad spectrum of self-antigens, correlative with disease phenotype. *Immunol. Res.* 2013; 55: 48–57. DOI: 10.1007/s12026-012-8347-x.
14. Toyoshima M., Chida K., Suda T., Sato M. Is autoimmunity really related to the pathogenesis of COPD? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1212–1213. DOI: 10.1164/ajrccm.184.10.1212a.
15. Li K., Wu D., Chen X. et al. Current and emerging biomarkers of cell death in human disease. *Biomed Res. Int.* 2014; 2014: 690103. DOI: 10.1155/2014/690103.
16. Kim J.H., Jang Y.J. Role of natural killer cells in airway inflammation. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018; 10 (5): 448–456. DOI: 10.4168/aaair.2018.10.5.448.

Received: June 24, 2019

#### Информация об авторах / Author information

**Распопина Наталья Автандиловна** – д. м. н. профессор кафедры пульмонологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (903) 591-22-77; e-mail: raspopina\_nataly@mail.ru

**Natal'ya A. Raspopina**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia, Professor of Therapy Department, Faculty of Advanced Medical Education, M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute; tel.: (903) 591-22-77; e-mail: raspopina\_nataly@mail.ru

**Шуганов Евгений Григорьевич** – д. м. н., профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского», профессор кафедры пульмонологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 631-72-84; e-mail: shuganov.evgeny@yandex.ru

**Evgeny G. Shuganov**, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Therapy Department, Faculty of Advanced Medical Education, M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute, Professor, Department of Pulmonology, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 631-72-84; e-mail: shuganov.evgeny@yandex.ru

**Салмаси Жан Мустафаевич** – д. м. н., заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 434-63-12; e-mail: profjms@ya.ru

**Zhean M. Salmasi**, Doctor of Medicine, Head of Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Medical Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 434-63-12; e-mail: profjms@ya.ru

**Шуганов Александр Евгеньевич** – к. м. н., младший научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (906) 753-38-79; e-mail: alex.schuganov@yandex.ru

**Aleksandr E. Shuganov**, Candidate of Medicine, Researcher, M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute; tel.: (906) 753-38-79; e-mail: alex.schuganov@yandex.ru