

А.Г.Кадушкин<sup>1</sup>, А.Д.Таганович<sup>1</sup>, Л.В.Картун<sup>1</sup>, Е.В.Ходосовская<sup>1</sup>, В.Н.Чупик<sup>2</sup>

## Уровень цитокинов в плазме крови некурящих и курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

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

2 – УЗ "32 городская клиническая поликлиника": 220117, Республика Беларусь, Минск, ул. Голубева, 25

A.G.Kadushkin, A.D.Taganovich, L.V.Kartun, E.V.Hodosovskaya, V.N.Chupik

## Plasma cytokine levels in non-smoking and smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease

### Summary

The study has been carried out to investigate changes in interleukins  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) in never smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and smokers with COPD. We examined 21 non-smokers with COPD, 20 smokers with COPD, 20 healthy non-smokers and 21 healthy smokers. Serum levels of six inflammatory mediators were determined by the immunoassay method. IL-8 serum concentration was significantly elevated in smokers with COPD compared with healthy smokers and in non-smoking COPD patients compared with healthy non-smokers. Increased levels of TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  were observed only in non-smoking COPD patients compared with non-smoking healthy controls. COPD patients with severe and very severe decrease in quality of life (according to COPD Assessment Test) had significantly higher TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  levels than patients with mild and moderate decrease in quality of life. IL- $1\beta$ , IL-6 and IL-10 levels did not differ significantly between the groups. Our findings suggest a possible role of IL-8, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  in the pathogenesis of COPD.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, cytokines, non-smokers, COPD Assessment Test (CAT), IL-8.

### Резюме

В исследовании с участием некурящих пациентов с ХОБЛ ( $n = 21$ ), курящих пациентов с ХОБЛ ( $n = 20$ ), некурящих здоровых лиц ( $n = 20$ ) и здоровых курильщиков ( $n = 21$ ) проведена оценка количественного изменения интерлейкинов (IL)  $1\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) в плазме крови некурящих и курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Концентрация цитокинов в плазме крови определялась методом иммуноферментного анализа. Уровень IL-8 был достоверно выше у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с курильщиками без таковой, а также у некурящих больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми некурящими. Увеличение TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в плазме крови имело место только у некурящих пациентов с ХОБЛ. У больных с выраженным и резко выраженным снижением качества жизни (КЖ) (по результатам оценочного теста по ХОБЛ – CAT) уровень TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  был значительно выше, чем у больных ХОБЛ с незначительным и умеренным снижением КЖ. Различия уровня IL- $1\beta$ , IL-6 и IL-10 отсутствовали как в группе курящих, так и в группе некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с соответствующими группами здоровых лиц. Полученные данные свидетельствуют о патогенетическом значении IL-8, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  при ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, цитокины, некурящие люди, оценочный тест по ХОБЛ (CAT), IL-8.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока, вызванного поражением мелких бронхов (обструктивный бронхит) и деструкцией паренхимы (эмфизема). Предполагается, что к 2020 году ХОБЛ войдет в 1-ю тройку причин заболеваемости и смертности в мире [1]. Главным внешним фактором риска развития ХОБЛ признается табакокурение. Однако доля пациентов с ХОБЛ, причина которой не связана с курением, в отдельных странах достигает 68,6 % [2].

Особенностью ХОБЛ является ее неуклонно прогрессирующий характер течения, когда ухудшения функции легких можно ожидать даже на фоне проводимой терапии [1]. Поэтому механизмы развития этого заболевания продолжают изучаться.

При ХОБЛ характерно накопление нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов в легочной паренхиме и стенке дыхательных путей. Этим клеткам принадлежит ключевое значение в формировании деструк-

тивных изменений легочной ткани. Межклеточные взаимодействия между ними и их функциональное состояние регулируют цитокины. Они участвуют в формировании воспалительных реакций, в т. ч. в привлечении иммунокомпетентных клеток из кровотока в очаг воспаления.

Внимание исследователей сконцентрировано на провоспалительных цитокинах – таких, как интерлейкины (IL)  $1\beta$ , IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и противовоспалительных протеинах (IL-10). Однако данные об изменении их концентрации в крови при ХОБЛ противоречивы [3–7]. Нередко данные больных анализировались без учета фактора курения [8, 9]. Сообщается о молекулярно-клеточных особенностях развития этого заболевания у курящих и некурящих пациентов [10, 11]. Показана повышенная концентрация  $\alpha_1$ -антитрипсина и С-реактивного белка у курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с некурящими [10].

Целью настоящего исследования явилось определение закономерностей количественного изменения цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) в плазме крови курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ, а также оценка их взаимосвязи с количеством иммунокомпетентных клеток.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие некурящие пациенты с ХОБЛ ( $n = 21$ ), курящие пациенты с ХОБЛ ( $n = 20$ ), некурящие здоровые люди ( $n = 20$ ) и здоровые курильщики ( $n = 21$ ).

Характеристика участников исследования представлена в табл. 1. К некурящим были отнесены лица, которые, согласно определению Всемирной организации здравоохранения, выкурили < 100 сигарет за жизнь [12]. ХОБЛ у обследованных некурящих пациентов была обусловлена вдыханием производственных вредностей, а также перенесенными тяжелыми инфекционными заболеваниями дыхательных путей в раннем детстве и / или частыми острыми респираторными заболеваниями в зрелом возрасте. Все курящие пациенты с ХОБЛ и здоровые курильщики имели индекс курения > 10 пачко-лет.

Пациенты были обследованы в период стабильного течения ХОБЛ. Критериями исключения являлись бронхиальная астма, атопия, аллергический ринит, туберкулез, острые инфекционные заболевания, нарушения свертывающей системы крови, прием системных глюкокортикостероидов в течение 2 мес. до проведения исследования, неспособность правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД).

Диагностика ХОБЛ, включая оценку степени тяжести, осуществлялась на основании общепринятых критериев [1]. У пациентов, принимавших участие в исследовании, отмечена ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой степени (по GOLD) [1]. Контрольные группы составили условно здоровые лица с нормальными уровнем ОФВ<sub>1</sub> и величиной отношения ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ, не имевшие в анамнезе патологии бронхолегочной системы и других хронических заболеваний. У всех участников исследования получено письменное добровольное согласие.

Оценка ФВД осуществлялась по стандартной методике на аппарате *SpiroUSB* с использованием программного обеспечения *Spida5* (*Micro Medical Limited*, Англия) в соответствии с рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного сообществ [15].

Для оценки качества жизни (КЖ) пациентов с ХОБЛ использовался оценочный тест по ХОБЛ – *COPD Assessment Test* (CAT) [13]. В соответствии с результатами CAT пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю включены больные ( $n = 21$ ), набравшие  $\leq 20$  баллов, что соответствовало незначительному и умеренному снижению КЖ; во 2-ю – пациенты ( $n = 16$ ), набравшие > 20 баллов, что означало выраженное и резко выраженное снижение КЖ.

Подсчет количества обострений ХОБЛ в анамнезе проводился согласно классификации *N.R.Anthonisen* [14].

Венозная кровь у обследуемых забиралась рано утром натощак в объеме 10 мл в пробирку, содержащую этилендиаминтетраацет калия в качестве антикоагулянта. Для получения плазмы образцы центрифугировались по истечении 1 ч после забора крови (3 000 об. / мин, 15 мин). До анализа образцы хранились при температуре  $-75^{\circ}\text{C}$ . Методом иммуноферментного анализа в плазме крови определялась концентрация IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  (Вектор-Бест, Россия; *R&D Systems*, США) с помощью иммуноферментного анализатора *StatFax 3200* (*Awareness Technology*, США).

К 100 мкл крови добавлялось по 10 мкл моноклональных антител. Панель антител включала CD3-APC/CCR5-PE, CD3-APC/CD8-PE, CD4-FITC (*R&D Systems*, *Beckman Coulter*, США). Анализ популяций лимфоцитов проводился на проточном цитометре *Cytomics FC500* с использованием программного обеспечения *CXP* (*Beckman Coulter*, США).

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica for Windows 8.0*. Для всех имеющихся выборок данных проверялась гипотеза нормальности распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. Поскольку они не подчинялись нормальному распределению, анализ проводился методами непараметрической статистики. Рассчитывались медиана и интерквартиль.

Таблица 1  
Характеристика участников исследования

Показатель	Некурящие пациенты с ХОБЛ, $n = 21$	Курящие пациенты с ХОБЛ, $n = 21$	Некурящие здоровые, $n = 21$	Курящие здоровые, $n = 21$
Возраст, годы	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, м / ж	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)
Индекс массы тела, кг / м <sup>2</sup>	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 <sub>1</sub> , % <sub>долж.</sub>	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 <sub>1</sub> / 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 <sub>1</sub> после ингаляции бронхолитика, %	5,0 (3,0–6,0)	4,5 (3,0–6,0)	–	–

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

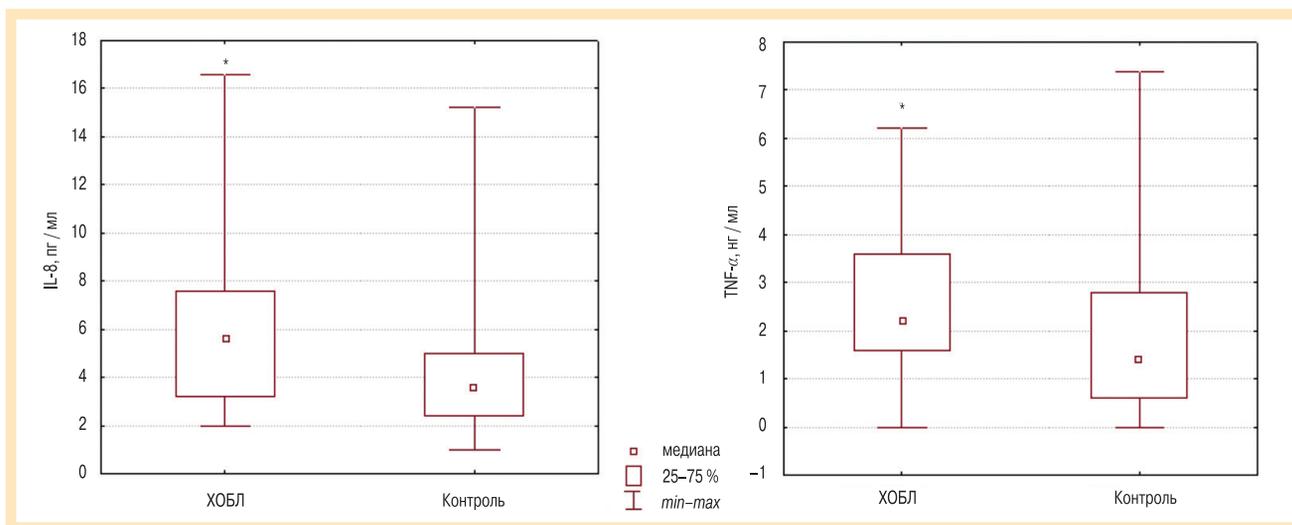


Рис. 1. Концентрация IL-8 и TNF- $\alpha$  в плазме крови пациентов с ХОБЛ  
Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении со здоровыми.

Таблица 2  
Концентрация цитокинов в плазме крови курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ

Цитокин	Некурящие		Курящие	
	ХОБЛ	Контроль	ХОБЛ	Контроль
IL-1 $\beta$ , пг / мл	1,0 (0,7–2,0)	0,6 (0,0–1,85)	0,55 (0,0–1,8)	1,2 (0,7–2,3)
IL-6, пг / мл	7,0 (3,0–8,4)	3,6 (2,6–7,6)	5,7 (3,0–10,5)	6,0 (3,6–11,4)
IL-8, пг / мл	5,2* (3,2–6,4)	2,7 (2,4–4,5)	6,2** (3,2–10,45)	4,0 (3,2–5,0)
IL-10, пг / мл	0,0 (0,0–0,4)	0,0 (0,0–0,4)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–4,8)
TNF- $\alpha$ , нг / мл	3,0* *** (2,2–4,0)	1,2** (0,0–2,1)	1,7 (0,7–3,1)	2,4 (1,2–3,2)
IFN- $\gamma$ , пг / мл	2,0* (1,2–3,0)	1,2 (0,15–1,8)	1,2 (0,15–2,2)	1,2 (0,3–2,2)

Примечание: данные представлены как медиана (25–75 %); \* –  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми некурящими; \*\* –  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми курящими; \*\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с курящими пациентами с ХОБЛ.

тильный размах (25–75 %). Для сравнения данных между группами использовался U-критерий Манна–Уитни. Оценка взаимосвязи между показателями проводилась вычислением коэффициента корреляции по Спирмену ( $r$ ). Достоверными считались различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

В результате измерения концентрации цитокинов в периферической крови продемонстрировано повышение уровня IL-8 и TNF- $\alpha$  в общей группе пациентов с ХОБЛ (курящих и некурящих) по сравнению с соответствующей группой здоровых (рис. 1).

Концентрация IL-8 была выше у курильщиков с ХОБЛ, чем у курильщиков без таковой (табл. 2). Аналогичное изменение этого показателя имело место у некурящих пациентов.

Уровень TNF- $\alpha$  в периферической крови был значительно выше у некурящих больных ХОБЛ, чем у здоровых некурящих лиц. У курящих пациентов подобные изменения этого цитокина отсутствовали. Примечательно, что у здоровых людей значения этого показателя также существенно различались в зависимости от фактора курения. У курильщиков они были выше в 2 раза. У некурящих пациентов с ХОБЛ статистически более высокой была концентрация

IFN- $\gamma$  в плазме крови по сравнению с некурящими здоровыми. В то же время различия уровня IL-1 $\beta$  и IL-6 отсутствовали как в группе курящих, так и в группе некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с соответствующими группами здоровых. IL-10 в плазме крови больных и здоровых людей практически не определялся. У мужчин и женщин, страдающих ХОБЛ, концентрация цитокинов была одинаковой независимо от фактора курения.

У пациентов с ХОБЛ имеются умеренные корреляционные связи между концентрацией IL-6, IFN- $\gamma$  в плазме крови и относительным количеством популяций Т-лимфоцитов (табл. 3).

Таблица 3  
Корреляционная связь между концентрацией цитокинов и относительным количеством иммунокомпетентных клеток в крови пациентов с ХОБЛ

Корреляция	Пациенты с ХОБЛ	Курящие	Некурящие
IL-6 и CCR5 <sup>+</sup> -лимфоциты	-0,360*	-0,582*	0,105
IL-6 и CD3 <sup>+</sup> CCR5 <sup>+</sup> -лимфоциты	-0,469*	-0,746*	-0,099
IFN- $\gamma$ и CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты	0,186	-0,238	0,488*
IFN- $\gamma$ и отношение CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup> -клеток	0,040	-0,367	0,438*

Примечание: данные представлены в виде коэффициента Спирмена; \* –  $p < 0,05$ .

**Таблица 4**  
**Концентрация цитокинов в плазме крови больных ХОБЛ в зависимости от результатов САТ**

Цитокин	САТ ≤ 20	САТ > 20	p
IL-1β, пг / мл	0,9 (0,4–2,2)	1,1 (0,5–2,0)	0,8301
IL-6, пг / мл	7,0 (2,2–10,0)	4,4 (3,0–8,0)	0,7129
IL-8, пг / мл	5,6 (2,8–9,2)	5,0 (3,8–6,5)	0,9389
TNF-α, нг / мл	1,6 (1,0–3,0)	3,0 (2,2–4,0)	<b>0,0067</b>
IFN-γ, пг / мл	1,0 (0,0–1,6)	2,0 (1,4–3,3)	<b>0,0096</b>

Примечание: данные представлены как медиана и 50%-ный интерквартильный размах между 25-м и 75-м процентилями.

При анализе полученных результатов продемонстрирована значительно более высокая концентрация TNF-α и IFN-γ в крови у пациентов с ХОБЛ (без учета фактора курения) с выраженным и резко выраженным снижением КЖ, чем у пациентов с незначительным и умеренным его снижением (табл. 4). При сравнении концентрации этих цитокинов в плазме крови раздельно у курящих и некурящих пациентов с различной степенью снижения КЖ статистически значимых различий не отмечено (результаты не представлены).

При проведении корреляционного анализа обнаруживается прямая корреляционная связь между результатом САТ и концентрацией TNF-α и IFN-γ в периферической крови больных ХОБЛ (независимо от статуса курения) ( $r = 0,402$ ;  $p < 0,05$  и  $r = 0,410$ ;  $p < 0,05$  соответственно).

Аналогичные результаты были получены при определении корреляционной связи между частотой обострений у пациентов с ХОБЛ за предшествующие забору крови 12 мес. и концентрацией этих цитокинов ( $r = 0,433$ ;  $p < 0,05$  для TNF-α;  $r = 0,537$ ;  $p < 0,05$  для IFN-γ) (рис. 2).

При изучении корреляционных связей между показателями легочной функции и концентрацией цитокинов в плазме крови была обнаружена лишь обратная корреляционная связь средней силы между уровнем IL-6 и отношением ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ у курильщиков с ХОБЛ ( $r = -0,470$ ;  $p < 0,05$ ).

У курящих пациентов с ХОБЛ обнаруживается умеренная обратная корреляционная связь результата САТ с ОФВ<sub>1</sub> (%<sub>долж.</sub>) ( $r = -0,500$ ;  $p < 0,05$ ). В общей группе пациентов имела место сильная корреляционная связь результата САТ с частотой обострений ХОБЛ ( $r = 0,677$ ;  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Как у курящих, так и у некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с соответствующей контрольной группой наблюдался более высокий уровень IL-8.

Данные литературы о результатах измерения концентрации цитокинов в крови пациентов с ХОБЛ немногочисленны. Описано повышение концентрации IL-8 без учета статуса курения [9]. Имеются сведения о повышении этого цитокина у курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курящими [7], не подтвержденные другими исследователями [4, 5].

IL-8 представляет собой СХС-хемокин. Он взаимодействует с рецепторами CXCR1 и CXCR2 на поверхности нейтрофилов, что способствует миграции этих клеток [16]. Кроме того, IL-8 может усиливать продукцию лейкотриена В<sub>4</sub>, который является хемоаттрактантом нейтрофилов [17]. Логично предположить, что увеличение IL-8 в крови как курящих, так и некурящих пациентов с ХОБЛ (по результатам данного исследования), предрасполагает к миграции нейтрофилов из крови в легкие. Увеличенное количество нейтрофилов действительно было выявлено в стенке бронхов, бронхоальвеолярной лаважной жидкости и мокроте пациентов с ХОБЛ [18].

В результате исследования показано, что увеличение TNF-α и IFN-γ в плазме крови больных ХОБЛ имеет место только у некурящих пациентов. В подтверждение обнаруженной закономерности с известной степенью условности можно привести данные других исследователей о чрезвычайно высоком уровне этих цитокинов у пациентов с бронхитом токсикохимической этиологии по сравнению со здоровыми лицами, профессиональная деятельность которых не была сопряжена с аэрозольными факто-

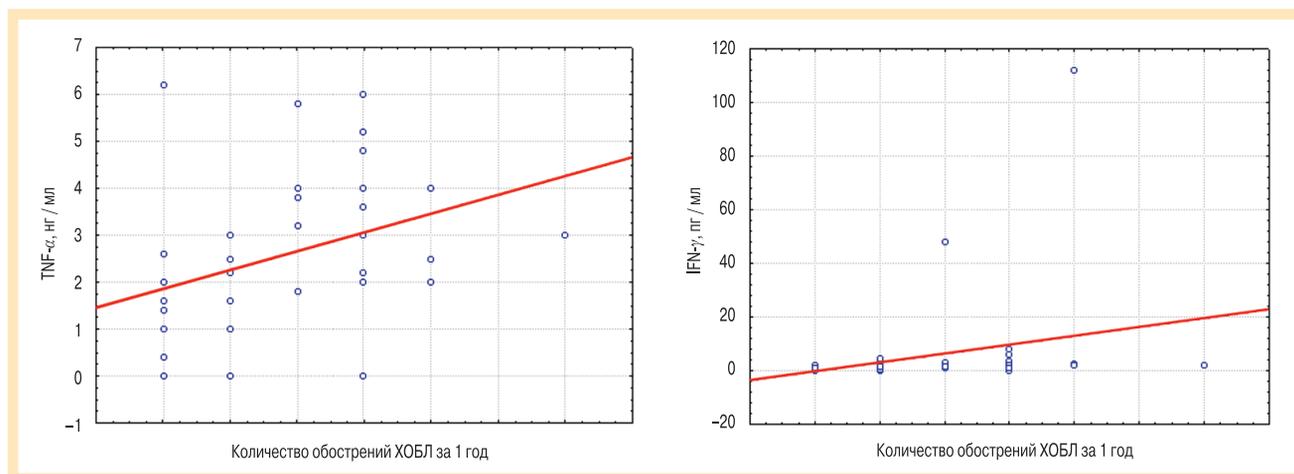


Рис. 2. Корреляционная связь между количеством обострений ХОБЛ и концентрацией цитокинов в плазме крови пациентов с ХОБЛ

рами риска [19]. Фактор курения сам по себе имеет значение для уровня TNF- $\alpha$  в плазме крови. Он был в 2 раза выше у курящих здоровых лиц, чем у некурящих. Аналогичные изменения концентрации этого цитокина наблюдались в другой лаборатории при обследовании курящих и некурящих здоровых людей [20].

Известно, что Т-хелперы и Т-киллеры, выделенные из периферической крови пациентов с ХОБЛ, интенсивно (по сравнению со здоровыми) секретируют IFN- $\gamma$  [21]. Видимо, поэтому у некурящих пациентов с ХОБЛ обнаружена умеренная прямая корреляционная связь концентрации IFN- $\gamma$  в плазме крови и процента Т-хелперов (CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов), а также отношения CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов.

С повышенным уровнем TNF- $\alpha$  в периферической крови связано увеличение секреции макрофагами матриксных металлопротеиназ, способных деградировать компоненты легочного матрикса [22]. Повышение IFN- $\gamma$  также может способствовать деструкции легочной ткани при прогрессировании ХОБЛ. Так, взаимодействие IFN- $\gamma$  с соответствующим рецептором на поверхности моноцитов и эпителиальных клеток бронхов усиливает синтез этими клетками IFN- $\gamma$ -inducible protein-10 (IP-10). Возможно, связывание именно этого хемокина с CXCR3-рецептором лимфоцитов предрасполагает к миграции этих клеток из кровотока в легкие, где Т-лимфоцитами вызывается апоптоз клеток [23].

На патологический характер изменений TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  при ХОБЛ косвенно указывает прямая корреляционная связь между концентрацией этих цитокинов в плазме крови и результатом САТ, а также частотой обострений. Существенным аргументом служит и наличие более высокого уровня TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  у пациентов с выраженным и резко выраженным снижением КЖ, чем у больных с незначительным и умеренным снижением КЖ.

Проведенным исследованием выявлен неоднозначный характер изменения профиля цитокинов в плазме крови пациентов с ХОБЛ:

- независимо от фактора курения повышена концентрация IL-8 (только у некурящих больных имеет место более высокий уровень TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ );
- у пациентов с выраженным и резко выраженным снижением КЖ концентрация TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  существенно выше, чем у больных ХОБЛ с незначительным и умеренным его снижением (наличие корреляционных связей обнаруженных изменений с КЖ и частотой обострений этого заболевания свидетельствуют об их патогенетическом значении);
- ни ХОБЛ, ни курение не сопровождаются каким-либо сдвигом уровня IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-10.

## Литература

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). 2011.
2. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733–743.
3. Bai P., Sun Y., Jin J. et al. Disturbance of the OPG / RANK / RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir. Res.* 2011; 12: 157.
4. Tanni S.E., Pelegriano N.R., Angeleli A.Y. et al. Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients. *J. Inflamm.* 2010; 7: 29.
5. Lim S.C., Ju J.Y., Chi S.Y. et al. Apoptosis of T lymphocytes isolated from peripheral blood of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Yonsei Med. J.* 2011; 52 (4): 581–587.
6. Dickens J.A., Miller B.E., Edwards L.D. et al. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2011; 12: 146.
7. Schols A.M., Buurman W.A., Staal van den Brekel A.J. et al. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51 (8): 819–824.
8. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Ramsay T. et al. Multi analyte profiling and variability of inflammatory markers in blood and induced sputum in patients with stable COPD. *Respir. Res.* 2010; 11: 41.
9. Garcia-Rio F., Miravittles M., Soriano J.B. et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir. Res.* 2010; 11: 63.
10. Serapinas D., Narbekovas A., Juskevicius J. et al. Systemic inflammation in COPD in relation to smoking status. *Multidiscip. Respir. Med.* 2011; 6 (4): 214–219.
11. de Jong J.W., van der Belt-Gritter B., Koeter G.H. et al. Peripheral blood lymphocyte cell subsets in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: association with smoking, IgE and lung function. *Respir. Med.* 1997; 91 (2): 67–76.
12. World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: WHO; 2008.
13. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 648–654.
14. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106 (2): 196–204.
15. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522.
16. Murphy P.M. Neutrophil receptors for interleukin-8 and related CXC chemokines. *Semin. Hematol.* 1997; 34 (4): 311–318.
17. Rossi G.A. COPD patients or "healthy smokers": is IL-8 synthesis and release the borderline? *Respiration* 2003; 70 (5): 457–459.
18. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.* 2004; 56 (4): 515–548.
19. Жестков А.В., Косарев В.В., Бабанов С.А. и др. Клинико-иммунологические особенности профессионального бронхита. *Пульмонология* 2008; 4: 31–35.
20. Petrescu F., Voican S.C., Silosi I. Tumor necrosis factor- $\alpha$  serum levels in healthy smokers and nonsmokers. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2010; 5: 217–222.
21. Shirai T., Suda T., Inui N. et al. Correlation between peripheral blood T-cell profiles and clinical and inflammatory parameters in stable COPD. *Allergol. Int.* 2010; 59 (1): 75–82.
22. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (34): 50s–59s.

23. *Torvinen M., Campwala H., Kilty I.* The role of IFN- $\gamma$  in regulation of IFN- $\gamma$ -inducible protein 10 (IP-10) expression in lung epithelial cell and peripheral blood mononuclear cell co-cultures. *Respir. Res.* 2007; 8: 80.

**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

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

*Картун Людмила Владимировна* – ст. научный сотрудник лаборатории биохимических методов исследования УО "Белорусский государственный медицинский университет"; тел.: (37517) 278-77-34; e-mail: lbmibgmu@mail.ru

*Ходосовская Елена Вячеславовна* – научный сотрудник лаборатории биохимических методов исследования УО "Белорусский государственный медицинский университет"; тел.: (37517) 278-77-34; e-mail: lbmibgmu@mail.ru

*Чупик Валентина Николаевна* – главный врач УЗ "32-я городская клиническая поликлиника"; тел.: (37517) 272-64-94; e-mail: 32poliklinika@mail.belpak.by

Поступила 05.06.13

© Коллектив авторов, 2013

**УДК 616.24-036.12-07:616.153-074**