Особенности слизистой оболочки бронхов у курильщиков с хронической обструктивной болезнью легких

Е.А.Геренг, И.В.Суходоло, Р.И.Плешко, Е.Б.Букреева, И.А.Кремис

ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России: 634050, Томск, Московский тракт, 2

Резюме

Проведен анализ тканевых, клеточных и молекулярных особенностей слизистой оболочки бронхов (СОБ) у курильщиков, приводящих к развитию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Впервые проводилось морфологическое исследование бронхобиоптатов СОБ курящих пациентов с ХОБЛ и без таковой. У курильщиков без признаков ХОБЛ в бронхиальной стенке регистрировались структурные изменения компенсаторного характера. У курящих пациентов с ХОБЛ наблюдались морфологические признаки нарушения гемодинамики, периваскулярный фиброз собственной пластинки, атрофия и плоскоклеточная метаплазия эпителиальной выстилки бронхов, ассоциированная с эндотелиальной дисфункцией и регенераторно-пластической недостаточностью эпителиальных клеток СОБ.

Ключевые слова: бронхобиоптаты, структура бронхиальной стенки, курение, хроническая обструктивная болезнь легких.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-357-362

Changes in bronchial mucosa in smokers with chronic obstructive pulmonary disease

E.A.Gereng, I.V.Sukhodolo, R.I.Pleshko, E.B.Bukreeva, I.A.Kremis

State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 2, Moskovskiy trakt, Tomsk, 634050, Russia

Summary

The aim of the study was to describe tissue, cellular and molecular particularities of the bronchial mucosa in smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Methods.* Morphological investigation of bronchial wall biopsy in smokers with and without COPD was made. *Results.* Bronchial wall structural disorders were seen in smokers without clinical manifestations of the disease which were considered as compensatory changes. Morphological features of hemodynamic abnormalities, perivascular fibrosis of the lamina propria, squamous cell metaplasia, atrophy of the bronchial epithelium associated with endothelial dysfunction and dysregeneration of the epithelial cells were found in smokers with clinically significant COPD. *Conclusion.* Morphological changes in bronchial wall are thought to be related to COPD severity.

Key words: bronchial wall biopsy, bronchial wall structure, smoking, chronic obstructive pulmonary disease.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к заболеваниям с неуклонно прогрессирующим течением, имеющим широкое распространение среди людей трудоспособного возраста [1–3].

Важным фактором риска развития ХОБЛ является курение. Однако ХОБЛ развивается только у 15–20 % курильщиков. Риск развития болезни повышается у лиц с табачной зависимостью на фоне наследственной отягощенности до 95 % [1, 3, 4]. Особое значение отводится генетическому полиморфизму генов, кодирующих АВ0-группу, α_1 -антитрипсин, витамин D-связывающий белок, α_2 -макроглобулин, цитохром P-450A₁ [3–7].

Вместе с тем до сих пор не изучены структурные и функциональные изменения слизистой оболочки бронхов (СОБ) у больных ХОБЛ, развивающиеся на фоне курения.

Целью исследования явилось выявление комплекса тканевых, клеточных и молекулярных особенностей СОБ, предрасполагающих к развитию ХОБЛ у курильщиков.

Материалы и методы

Проведено одномоментное исследование среди курильщиков ($n = 115$; средний возраст — $58,3 \pm 3,24$ года; 90,9 % — мужчины).

На основании спирометрического исследования пациенты были разделены на 2 группы: 1-я (группа сравнения) ($n = 32$) — курильщики без ХОБЛ; 2-я (основная) ($n = 83$) — курильщики с верифицированным диагнозом ХОБЛ.

Критерии включения в исследование: возраст — 40–60 лет; стаж курения — ≥ 20 лет; индекс курения (ИК) — 22 (20–45) пачко-года; для основной группы — верифицированный диагноз ХОБЛ.

Критерии исключения: нежелание пациента принимать участие в исследовании, отсутствие информированного согласия; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний бронхолегочной системы (бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, буллезная эмфизема легких, кисты легких, асбестоз, резекция части легких или их трансплантация, туберкулез легких, травмы грудной клетки) и т. п., злокачественных новообразований или обострение хронических болезней; прием психотропных и наркотических препаратов.

До проведения любых процедур, связанных с исследованием, было получено письменное информированное согласие больного (одобрено локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России (Томск) от 31.11.11 № 2833/1).

Бронхоскопия выполнялась по стандартной методике в условиях фибробронхоскопического кабинета с помощью гибкого фиброскопа BF1T20 (*Olympus Corporation*, Япония) с соблюдением всех необходимых условий, натошак, в утренние часы. Бронхобиоптаты (3–4 фрагмента) были получены методом щипковой биопсии слизистой оболочки правого среднедолевого бронха. Часть материала фиксировалась в 10–12 % нейтральном растворе формалина, проводилась по спиртам возрастающей концентрации и заливалась в парафин по стандартной методике. Гистологические препараты окрашивались гематоксилином, эозином и пикрофуксином по Ван Гизону [5]. Другая часть бронхобиоптатов фиксировалась в 2,5%-ном растворе глutarового альдегида на 0,2М какодильном буфере (pH = 7,2) при температуре +4 °C и постфиксировались в 1%-ном растворе OsO₄ на холоде в течение 4 ч для проведения электронно-микроскопического анализа.

Биоптаты СОБ изучались с использованием бинокулярного светового микроскопа *Axioskop 40 FL* (*Karl Zeiss*, Германия). При обзорной световой микроскопии СОБ оценивалось наличие воспалительных, дисрегенераторных (плоскоклеточная метаплазия, пролиферация базальных клеток и гиперплазия бокаловидных клеток) и фиброзных изменений. Морфометрический анализ СОБ у пациентов проводился с помощью компьютерной программы *Image J1.43* (режим доступа: <http://www.rsbi.info.nih.gov/ij/>).

Для проведения электронно-микроскопического исследования бронхобиоптаты размерами ≤ 2 мм³ после предварительной фиксации и постфиксации подвергались дегидратации в этаноле восходящей концентрации, заливались в смесь эпона и аралдита. Полутонкие и ультратонкие срезы готовились на ультратоме LKB III (Швеция). Препараты просматривались в электронном микроскопе JEM-100 CXII (*JEOL*, Япония) с апертурной диафрагмой 25–30 мкм при ускоряющем напряжении 80 кВ. Описание ультраструктур проводилось на оцифрованных негативных фотопластинках с начальным увеличением 4 800–12 000.

Статистическая обработка результатов производилась при помощи пакета программ *Statistica 6.0*. Данные представлены в виде медианы (*Me*), мера рассеяния — в виде квартильного интервала (Q_{0,25}–Q_{0,75}). Для оценки различий в попарно несвязанных выборках использовался метод Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

При бронхоскопическом исследовании у всех курильщиков без ХОБЛ в СОБ регистрировался очаговый катаральный эндобронхит, в то время как у пациентов с ХОБЛ эндоскопическая картина СОБ соответствовала фиброзу (88,3 %) или атрофическому (11,7 %) бронхиту.

В СОБ у курильщиков без клинических признаков ХОБЛ реснитчатые клетки местами выглядели дистрофически измененными на фоне гипертрофии бокаловидных, соотношение которых к реснитча-

тым составило 3 : 1 (рис. 1). Характерным признаком также стало "разобщение" эпителиального пласта, проявляющееся расширением межклеточных пространств, что связано с внутриэпителиальным отеком. Концевые отделы белковослизистых желез собственной пластинки СОБ у этой группы пациентов расширены с морфологическими признаками гиперсекреции слизи в слизистых клетках и с нарушением ее экструдии (рис. 2). Микроциркуляторное русло в СОБ характеризовалось полнокровием и стазом, отмечались субэпителиальный, периваскулярный и межжелезистый отеки, слабая очаговая инфильтрация с единичными нейтрофильными лейкоцитами (см. рис. 1, 2).

При электронно-микроскопическом исследовании на апикальной поверхности эпителиоцитов СОБ у курильщиков без клинических признаков

Рис. 1. СОБ курильщика 56 лет (ИК — 26 пачко-лет) без клинических признаков ХОБЛ: 1 — бокаловидноклеточная гипертрофия; 2 — дистрофические изменения в реснитчатых клетках; 3 — отек собственной пластинки СОБ; 4 — единичные полиморфно-ядерные лейкоциты. Окраска гематоксилином и эозином; × 450

Figure 1. Bronchial mucosa of the smoker of 56 years of age with the smoking history 26 pack-years without clinically significant COPD; 1 — goblet cell hyperplasia; 2 — dystrophic change in ciliated cells; 3 — oedema of the lamina propria of the bronchial mucosa; 4 — scarce polymorphonuclear leukocytes. Hematoxylin and eosin staining; magnification × 450

Рис. 2. СОБ курильщика 48 лет (ИК — 30 пачко-лет) без клинических признаков ХОБЛ: 1 — скопление в просвете ацинуса секрета; 2 — пеннистая цитоплазма секреторных клеток; × 650

Figure 2. Bronchial mucosa of the smoker of 48 years of age with the smoking history 30 pack-years without clinically significant COPD; 1 — mucus accumulation in the acinar lumen; 2 — foamed cytoplasm of the secretory cells; magnification × 650

ХОБЛ вместо ресничек определялось большое количество микроворсинок. В цитоплазме этих клеток видны расширения цистерн гранулярного эндоплазматического ретикула (ЭР) с большим количеством рибосом, пластинчатый комплекс, как правило, гиперплазирован (рис. 3). Бокаловидные клетки СОБ у этой группы пациентов увеличены в объеме, в их цитоплазме определяются крупные, часто сливающиеся электронно-прозрачные везикулы (рис. 4). Сосуды микроциркуляторного русла собственной пластинки СОБ курильщиков без клинических признаков ХОБЛ представлены капиллярами открытого типа, которые выстланы типичными и светлыми эндотелиоцитами. Люминальная поверхность последних — неровного рельефа с признаками клазматоза и множеством светлых полиморфных микропиноцитозных везикул. В цитоплазме эндотелиальных клеток определяются полиморфные электронно-плотные секреторные гранулы Вейбеля—Палладе (рис. 5).

Рис. 3. СОБ курильщика 58 лет (ИК — 32 пачко-года) без клинических признаков ХОБЛ. Реснитчатая клетка. Расширение цистерн гранулярного ЭР и диктиосом пластинчатого комплекса Гольджи (КГ); $\times 17\,000$

Примечание: СГ — секреторные гранулы; П — полисомы; Я — ядро
Figure 3. Bronchial mucosa of the smoker of 58 years of age with the smoking history 32 pack-years without clinically significant COPD. Ciliated cell. Enlargement of the cisterns of the granular endoplasmic reticulum and dictyosomes of the Golgi apparatus; magnification $\times 17,000$

Рис. 4. СОБ курильщика 50 лет (ИК — 23 пачко-года) без клинических признаков ХОБЛ. Бокаловидный экзокриноцит с крупными секреторными везикулами; $\times 7\,000$

Figure 4. Bronchial mucosa of the smoker of 50 years of age with the smoking history 23 pack-years without clinically significant COPD. A goblet cell with large secretory vesicles; magnification $\times 7,000$

Рис. 5. СОБ курильщика 42 лет (ИК — 33 пачко-года) без клинических признаков ХОБЛ. Светлая эндотелиальная клетка кровеносного капилляра открытого типа; $\times 14\,000$

Примечание: ЯД — ядрышко; МПВ — микропиноцитозные везикулы; ВП — гранулы Вейбеля—Палладе.

Figure 5. Bronchial mucosa of the smoker of 42 years of age with the smoking history 33 pack-years without clinically significant COPD. Clear endothelial cell of the "open-pore" type blood capillary; magnification $\times 14,000$

У курильщиков с ХОБЛ в СОБ наблюдалась выраженная структурная дезорганизация эпителиального пласта, проявляющаяся атрофией реснитчатых клеток, бокаловидноклеточной гипоплазией и плоскоклеточной метаплазией. Реснитчатые клетки СОБ у пациентов с ХОБЛ на фоне курения уменьшены в размерах, в эпителиальном пласте снижено число бокаловидных экзокриноцитов, (соотношение к реснитчатым клеткам — 1 : 6; 1 : 7). В бронхобиоптатах у курящих пациентов с ХОБЛ в 12,2 % случаев участки атрофии эпителия и желез СОБ чередовались с очагами плоскоклеточной метаплазии, что при морфометрическом исследовании приводило к статистически значимому ($p = 0,017$) увеличению удельного объема покровного эпителия (0,28 (0,20—0,36) $\text{мм}^3 / \text{мм}^3$; (у курильщиков без ХОБЛ — 0,21 (0,15—0,26 $\text{мм}^3 / \text{мм}^3$)) (рис. 6, 7). В собственной пластинке СОБ у этой группы пациентов определялись расширение и гиперемия сосудов, нередко морфологические признаки стаза, сладжа эритроцитов и тромбоз, периваскулярный и межжелезистый отек, выявлялись субэпителиальные полиморфно-клеточные, а также периваскулярные и межжелезистые мононуклеарные инфильтраты (рис. 7, 8). При морфометрическом исследовании плотности клеточного инфильтрата в собственной пластинке СОБ у курильщиков с ХОБЛ обнаружено достоверное ($p = 0,001$) повышение общего количества клеток в 1 мм^2 среза до 276,6 (215,37—323,21) за счет сегментоядерных нейтрофилов (141,01 (108,3—170,80)) и макрофагов (88,35 (68,50—108,50)); в группе сравнения — 150,41 (47,05—249,60); 59,85 (12,36—104,60) и 50,59 (9,26—87,54) соответственно. У курящих пациентов с ХОБЛ атрофия желез собственной пластинки СОБ сочеталась в 38,6 % случаев с умеренным, а в 61,4 % — с выраженным фиброзом (см. рис. 8).

При электронно-микроскопическом изучении эпителиоцитов СОБ у курящих пациентов с ХОБЛ обращает на себя внимание нарушение ультраструк-

Рис. 6. СОБ курильщика с ХОБЛ 59 лет (ИК — 38 пачко-лет): 1 — плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия; 2 — единичные полиморфно-ядерные лейкоциты; 3 — расширение сосудов; 4 — фиброз собственной пластинки СОБ. Окраска по Ван Гизону; $\times 300$

Figure 6. Bronchial mucosa of the smoker of 59 years of age with the smoking history 38 pack-years without clinically significant COPD. 1 — squamous cell metaplasia of the bronchial epithelium; 2 — scarce polymorphonuclear leukocytes; 3 — vessel dilation; 4 — Van Gieson staining; magnification $\times 300$

турной организации всех внутриклеточных оргanelл. В реснитчатых клетках — расширение и вакуолизация ЭР, утрата им рибосом, формирование электронно-плотных конгломератов из полисом. Пластинчатый комплекс, как правило, смещался в апикальный полюс клетки, рядом с ним визуализировались единичные секреторные гранулы, митохондрии характеризовались полиморфизмом и неравномерно окрашенным матриксом (рис. 9). В ядрах реснитчатых клетках СОБ отмечались мно-

Рис. 7. СОБ курильщика с ХОБЛ 52 лет (ИК — 24 пачко-года): 1 — межжелудистый отек; 2 — диффузная мононуклеарная инфильтрация; 3 — атрофия серозных клеток. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$

Figure 7. Bronchial mucosa of the smoker of 52 years of age with the smoking history 24 pack-years with clinically significant COPD. 1 — interglandular oedema; 2 — diffuse mononuclear infiltration; 3 — serous cell atrophy. Hematoxylin and eosin staining; magnification $\times 400$

Рис. 8. СОБ курильщика с ХОБЛ 56 лет (ИК — 32 пачко-года): 1 — расширение концевых отделов бронхиальных желез; 2 — атрофия серозных клеток; 3 — очаговый вокругжелезистый инфильтрат; 4 — фиброз межжелудистой стромы. Окраска по Ван Гизону; $\times 350$

Figure 8. Bronchial mucosa of the smoker of 56 years of age with the smoking history 32 pack-years with clinically significant COPD: 1 — dilation of terminal parts of the bronchial glands, 2 — serous cell atrophy; 3 — focal round-the-gland infiltrate; 4 — fibrosis of the interglandular stroma. Van Gieson staining; magnification $\times 350$

жественные инвагинаты кариолеммы, распад ядрышек, выраженная конденсация хроматина вплоть до кариопикноза. Бокаловидные экзокриноциты СОБ у пациентов 2-й группы характеризовались ультраструктурными признаками сниженной секреторной активности (рис. 10).

В ряде случаев у пациентов с ХОБЛ на ультраструктурном уровне обнаруживалось уплощение эпителиальных клеток и отсутствие в них электронно-микроскопических маркеров специфичности. Среди нейтрофилов и макрофагов, инфильтрирующих СОБ, преобладали клетки с множественными цитоплазматическими выростами, крупными вакуолями и фаголизосомами в цитоплазме (рис. 11).

Рис. 9. СОБ курильщика с ХОБЛ 44 лет (ИК — 23 пачко-года). Фрагмент цитоплазмы реснитчатой клетки. Вакуолизация эндоплазматической сети (ЭС), полисома (П), полиморфизм МХ; $\times 10\,000$

Figure 9. Bronchial mucosa of the smoker of 44 years of age with the smoking history 23 pack-years with clinically significant COPD. A fragment of ciliated cell cytoplasm. Vacuolization of the endoplasmic reticulum and polysome; mitochondria polymorphism; magnification $\times 10\,000$

Рис. 10. СОБ курильщика с ХОБЛ 59 лет (ИК — 38 пачко-лет). Фрагмент реснитчатых (РК) и бокаловидной клеток (БК). Уменьшение количества СГ, электронно-плотные МХ в бокаловидном экзокриноците; $\times 7\,000$

Figure 10. Bronchial mucosa of the smoker of 59 years of age with the smoking history 38 pack-years with clinically significant COPD. A fragment of ciliated cells and goblet cells; reduction in number of secretory granules; dense mitochondria into a goblet cell; magnification $\times 7,000$

При ультраструктурном исследовании микрососудов СОБ у курящих пациентов с ХОБЛ выявлены признаки нарушения транскапиллярной диффузии, что выражалось в изменении формы эндотелиальных клеток, наличием на люминальной поверхности лишь единичных микропиноцитозных везикул и гранул Вейбеля—Палладе. Ядра таких клеток с множественными инвагинациями, хроматин с признаками кариопикноза и кариорексиса резко конденсирован. Нередко периваскулярный фиброз сочетался с гибелью эндотелиальных клеток и повреждением стенки сосуда (рис. 12).

В последние годы в литературе активно рассматривается вопрос о клеточных и молекулярных маркерах резистентности к развитию хронического воспаления в СОБ у лиц, злоупотребляющих никотином.

Морфологические изменения, выявленные в СОБ у курильщиков без клинических признаков ХОБЛ,

Рис. 11. СОБ курильщика с ХОБЛ 52 лет (ИК — 30 пачко-лет); $\times 6\,000$

Примечание: ЭК — уплотненная эпителиальная клетка; МФ — макрофаг; НФ — нейтрофил.

Figure 11. Bronchial mucosa of the smoker of 52 years of age with the smoking history 30 pack-years with clinically significant COPD; magnification $\times 6,000$

характеризовались дистрофией реснитчатых эпителиоцитов, ультраструктурными признаками активации их пластического и энергетического аппаратов, усилением секреторных процессов в бокаловидных клетках и бронхиальных железах, а также стимуляцией транскапиллярного транспорта. Вероятно, при длительном воздействии табачного дыма у пациентов этой группы интенсифицируются компенсаторно-приспособительные реакции СОБ, не сопровождающиеся функциональными расстройствами [2, 4, 8, 9].

Морфологические особенности, выявленные в эндотелиальных клетках сосудов микроциркуляторного русла у курильщиков с ХОБЛ, лежат в основе истощения структурно-метаболических резервов и регенераторно-пластической недостаточности эпителиальных клеток СОБ, что приводит к атрофии и плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия. При ХОБЛ эти процессы являются финальными стадиями в цикле возможных превращений реснитчатого эпителия и сопровождаются угнетением его функции [1, 5, 8].

Дисциркуляторные расстройства, наблюдаемые у пациентов основной группы, сочетались с уменьшением микропиноцитозных везикул на люминальной поверхности, диаметра и гранул Вейбеля—Палладе. Известно, что в гранулах Вейбеля—Палладе запасается множество биологически активных веществ (эндотелин-1, Р-селектин, фактор Виллебранда) [6, 7]. При массивном высвобождении содержимого гранул Вейбеля—Палладе у курильщиков с ХОБЛ резко увеличивается вазомоторный тонус и усиливается тромбообразование. Это отражается в увеличении числа сосудов закрытого типа с ультраструктурными признаками эндотелиальной дисфункции, что приводит к нарушению перфузии через микрососуды, блокаде транскапиллярного обмена, обнаруженное у курильщиков с ХОБЛ.

Рис. 12. СОБ курильщика с ХОБЛ 54 лет (ИК — 28 пачко-лет). Периваскулярный фиброз (ПФ). Истончение, множественные разрывы эндотелиальной выстилки сосуда (указано стрелками); $\times 17\,000$

Примечание: ЦЭ — цитоплазма эндотелиоцита; ЯЭ — ядро эндотелиоцита.

Figure 12. Bronchial mucosa of the smoker of 54 years of age with the smoking history 28 pack-years with clinically significant COPD. Perivascular fibrosis, thinning and multiple ruptures of the vascular endothelium (arrows); magnification $\times 17,000$

Заключение

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- у курящих пациентов с ХОБЛ в бронхобиоптатах выявлялись морфологические признаки нарушения гемодинамики, плоскоклеточная метаплазия эпителия бронхов и бокаловидноклеточная гиперплазия с фиброзом бронхиальной стенки;
- высокая степень бронхиальной обструкции у курильщиков с ХОБЛ ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией и регенераторно-пластической недостаточностью эпителиальных клеток СОБ.

Литература

1. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Варианты хронической обструктивной болезни легких с позиции патологоанатома. *Пульмонология*. 2013; 3: 93–96.
2. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. и др. Сравнительная ультраструктурная характеристика слизистой оболочки бронхов при различных типах воспаления дыхательных путей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2011; 37 (1): 70–73.
3. Цветкова О.А., Мустафина М.Х. Полиморфизм гена ADRB2: Роль предрасположенности к заболеванию, тяжести течения и терапевтическом ответе при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2013; 2: 5–9.
4. Кудушкина А.Г., Таганович А.Д., Картун Л.В. и др. Уровень цитокинов в плазме крови курящих и некурящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2013; 6: 27–32.
5. Непомнящих Г.И. Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в легких М.: *Изд-во РАМН*; 2010.
6. Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Золотницкая В.П. и др. Сосудистые нарушения в легких при хронической обструктивной болезни легких как мишень для терапевтического воздействия. *Пульмонология*. 2012; 4: 71–77.
7. Holgate S.T. The Epithelium and airway remodeling. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 7–43.
8. Thaikoottathil J.V., Martin R.J., Zdunek J. et al. Cigarette smoke extract reduces VEGF in primary human airway epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 835–843.
9. Hudy M.H., Traves S.L., Wiehler S., Proud D. Cigarette smoke modulates rhinovirus-induced airway epithelial cell chemokine production. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1256–1263.

Поступила 16.01.15

УДК 616.24-036.12-07:616.233-018.25-091

References

1. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Different types of chronic obstructive pulmonary disease: a pathologist's view. *Pul'monologiya*. 2013; 3: 93–96 (in Russian).
2. Gereng E.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I. et al. Comparison of bronchial mucosa ultrastructure in different inflam-

matory patterns in the airways. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2011; 37 (1): 70–73 (in Russian).

3. Tsvetkova O.A., Mustafina M.Kh. ADRV2 gene polymorphism: a role of susceptibility to and severity of a disease for therapeutic response in chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2013; 2: 5–9 (in Russian).
4. Kudushkina A.G., Taganovich A.D., Kartun L.V. et al. Cytokine concentration in the blood in smokers and non-smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2013; 6: 27–32 (in Russian).
5. Nepomnyashchikh G.I. Bronchial biopsy: morphogenesis of general pathology in the lungs. Moscow: *RAMN*; 2010 (in Russian).
6. Kuzubova N.A., Lebedeva E.S., Zolotnitskaya V.P. et al. Pulmonary vascular disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2012; 4: 71–77 (in Russian).
7. Holgate S.T. The Epithelium and airway remodeling. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 7–43.
8. Thaikoottathil J.V., Martin R.J., Zdunek J. et al. Cigarette smoke extract reduces VEGF in primary human airway epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 835–843.
9. Hudy M.H., Traves S.L., Wiehler S., Proud D. Cigarette smoke modulates rhinovirus-induced airway epithelial cell chemokine production. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1256–1263.

Received Jan 16, 2015

UDC 616.24-036.12-07:616.233-018.25-091

Информация об авторах

Геренг Елена Андреевна – д. м. н., профессор кафедры морфологии и общей патологии, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (382) 242-64-43; e-mail: e-gereng@mail.ru

Суходоло Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой морфологии и общей патологии ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (382) 242-64-43; e-mail: suhodolo@sibmail.com

Плешко Раиса Ивановна – д. м. н., профессор кафедры морфологии и общей патологии ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (382) 242-64-43; e-mail: raisap57@mail.ru

Букреева Екатерина Борисовна – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (382) 241-98-44; e-mail: kbukreeva@mail.ru

Кремис Иван Сергеевич – аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (382) 241-98-44; e-mail: ivan.kremis@yandex.ru

Authors information

Gereng Elena Andreevna, MD, Professor at the Department of Morphology and General Pathology, Senior Researcher at the Central Research Laboratory, State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (382) 242-64-43; e-mail: e-gereng@mail.ru

Sukhodolo Irina Vladimirovna, MD, Professor, Head Department of Morphology and General Pathology, State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (382) 242-64-43; e-mail: suhodolo@sibmail.com

Pleshko Raisa Ivanovna, MD, Professor at the Department of Morphology and General Pathology, State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (382) 242-64-43; e-mail: raisap57@mail.ru

Bukreeva Ekaterina Borisovna, MD, Professor at the Department of Internal Medicine, Pediatric Faculty, State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (382) 241-98-44; e-mail: kbukreeva@mail.ru

Kremis Ivan Sergeevich, PhD student, Department of Internal Medicine, Pediatric Faculty, State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (382) 241-98-44; e-mail: ivan.kremis@yandex.ru