

ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У КУРЯЩИХ И НЕКУРЯЩИХ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

А. Г. КАДУШКИН, Л. В. КАРТУН, Е. В. ХОДОСОВСКАЯ, А. В. ГОНЧАРИК, А. Д. ТАГАНОВИЧ

HUMORAL IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN SMOKING AND NON-SMOKING PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A. G. KADUSHKIN, L. V. KARTUN, E. V. KHODOSOVSKAYA, A. V. GONCHARIK, A. D. TAGANOVICH

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

Проведена оценка количественного изменения иммуноглобулинов А (IgA), IgE, IgG, IgM и В-лимфоцитов в периферической крови некурящих и курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В исследовании приняли участие 21 некурящий пациент с ХОБЛ, 20 курящих пациентов с ХОБЛ, 20 некурящих здоровых людей и 21 здоровый курильщик. Концентрацию иммуноглобулинов в плазме крови определяли с помощью метода иммуноферментного анализа. Анализ популяции В-лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии. Уровень IgA и IgE был достоверно выше у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с курильщиками без ХОБЛ, а также у некурящих больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми некурящими людьми. Увеличение содержания IgG в плазме крови имело место только у курящих пациентов с ХОБЛ. Различия уровня IgM и доли В-лимфоцитов отсутствовали как в группе курящих, так и в группе некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с соответствующими группами здоровых людей. Установлена положительная корреляционная связь средней силы между уровнем общего IgE в плазме крови и индексом курения у курящих пациентов с ХОБЛ. Полученные данные свидетельствуют о патогенетическом значении IgA, IgE и IgG при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, иммуноглобулины, некурящие люди, индекс курения, IgA, IgE.

Quantitative changes in immunoglobulins A (IgA), IgE, IgG, IgM, and B lymphocytes in peripheral blood were estimated in non-smoking and smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The study included 21 non-smoking patients with COPD, 20 smoking patients with COPD, 20 healthy non-smokers, and 21 healthy smokers. The plasma immunoglobulin concentrations were measured by enzyme immunoassay. A B-lymphocyte population was analyzed by flow cytometry. In the smokers with COPD, IgA and IgE levels were significantly higher than those in the smokers without COPD, as well as in the non-smoking patients with COPD versus the healthy non-smokers. An increase in plasma IgG levels occurred only in the smoking patients with COPD. There were no differences in IgM and B lymphocyte levels in both smoking and non-smoking patients with COPD versus the respective groups of healthy individuals. The smoking patients with COPD showed a moderate positive correlation between total plasma IgE levels and smoking index. The findings suggest that IgA, IgE, and IgG are of pathogenetic value.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, immunoglobulins, non-smokers, smoking index, IgA, IgE.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет серьезную экономическую и социальную проблему, которая продолжает усугубляться. Сегодня ХОБЛ занимает четвертое место среди причин смерти в мире. Ежегодно от данной патологии умирает более 3 млн человек. По прогнозам, к 2030 г. ХОБЛ переместится на третье место среди причин смерти, а общее число умерших от нее составит более 4,5 млн человек [15]. Курение сигарет признается главным фактором риска развития ХОБЛ. Однако результаты обследований населения в разных странах мира показали, что до 68,6% пациентов, страдающих ХОБЛ, никогда не курили [2, 22]. Значительная доля случаев заболевания обусловлена длительным контактом с производственной пылью и химикатами, перенесенной в раннем детстве тяжелой респираторной инфекцией, вдыханием дыма биоорганического топлива.

Одной из проблем ХОБЛ являются трудности лечения. Постепенное ухудшение функции легких и развитие сопутствующих заболеваний

можно ожидать даже на фоне оптимальной терапии ХОБЛ [9]. Поэтому продолжают изучать механизмы развития этого заболевания. Несмотря на значительные успехи в изучении Т-клеточного иммунного ответа при ХОБЛ, практически не изучено состояние гуморального звена иммунитета.

Популяцией лимфоцитов, отвечающей за гуморальный иммунитет, являются В-клетки. Их фенотипирование основано на определении В-клеточного рецепторного комплекса (В-клеточный рецептор, BCR), который принимает участие в распознавании антигена. В его состав входят мембранные маркеры и иммуноглобулины (Ig). Одним из мембранных маркеров BCR является интегральный негликозилированный белок CD20. Он представляет собой Ca^{2+} -канал и участвует в активации и пролиферации В-клеток. Молекула CD20 присутствует на всех нормальных В-лимфоцитах периферической крови, но отсутствует на плазматических клетках [5].

Роль курения и заболевания в изменении относительного количества В-лимфоцитов оста-

ется невыясненной. По некоторым данным, доля В-клеток у курильщиков с ХОБЛ ниже, чем у здоровых людей (курильщиков и некурящих) [11]. В другом исследовании не выявлено статистически значимых различий процента В-лимфоцитов у пациентов с ХОБЛ (курильщиков и некурящих) по сравнению с соответствующей группой здоровых людей [14].

Плазматические клетки, которые являются конечным этапом дифференцировки В-лимфоцита, синтезируют белки Ig. В организме они выполняют функцию антител. Ig классов А, Е, G и М способны осуществлять защиту слизистых оболочек верхних и нижних дыхательных путей от инфекционных агентов и чужеродных веществ [16]. Поэтому определение их концентрации при ХОБЛ имеет патогенетическое значение в связи с изучением патогенеза заболевания.

Имеющиеся в литературе сведения об уровне IgA, IgE, IgG, IgM в крови пациентов с ХОБЛ весьма противоречивы. Сообщается, что концентрация этих Ig повышалась [1, 12], снижалась [19], не различалась [13, 17, 18] у курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими здоровыми людьми. Относительно уровня Ig в крови некурящих пациентов с ХОБЛ встретились лишь две работы. При этом среди некурящих больных в этих исследованиях были экс-курильщики [13, 19].

Цель исследования – оценка доли В-лимфоцитов в общей популяции лимфоцитов крови и определение концентрации IgA, IgE, IgG, IgM в плазме крови у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ.

Обследованы 21 некурящий пациент с ХОБЛ, 20 курящих пациентов с ХОБЛ, 20 некурящих здоровых людей и 21 здоровый курильщик. Характеристика участников исследования представлена в табл. 1. К некурящим относили людей, которые выкурили менее 100 сигарет за жизнь [23]. 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 более 10 пачек/лет. Индекс курения рассчитывали по формуле: (стаж курения (годы) × количество выкуриваемых сигарет в день) / 20.

Критерием включения в исследование служило 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 как минимум за 2 мес. до настоящего исследования, пациенты, не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания.

Диагностика ХОБЛ, включая оценку ее степени тяжести, осуществлялась на основании критериев GOLD 2011. Преобладали пациенты со среднетяжелой и тяжелой степенью ХОБЛ.

Таблица 1

Характеристика участников исследования

Показатель	Некурящие пациенты с ХОБЛ	Курящие пациенты с ХОБЛ	Некурящие здоровые	Курящие здоровые
N	21	20	20	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, пачек/лет	0	43,2 (21,3-50,3)	0	29,0 (20,0-37,5)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,8 (26,0-35,3)	25,4 (23,20-27,7)	27,0 (23,80-31,2)	28,7 (26,1-31,1)
ОФВ ₁ , % от должн.	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 (25% - 75%).

В контрольные группы включены условно здоровые добровольцы с нормальным уровнем объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и отношения объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$), не имевшие в анамнезе патологии бронхолегочной системы и других хронических заболеваний. Все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании.

Спирометрию проводили по стандартной методике на аппарате SpiroUSB с использованием программного обеспечения Spida5 («Micro Medical Limited», Великобритания) в соответствии с объединенными рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного обществ [25]. Подсчет количества обострений ХОБЛ в анамнезе производили согласно классификации N. R. Anthonisen [8].

Венозную кровь у обследуемых пациентов забирали рано утром натощак в объеме 3-5 мл в пробирку, содержащую этилендиаминтетраацет калия в качестве антикоагулянта. К 100 мкл крови добавляли 10 мкл моноклональных антител к CD20, меченных флуоресцеинизотиоцианатом («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 («Becton Dickinson», США). Затем образцы тщательно 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 («Becton Dickinson», США), процедуру отмывки повторяли 2 раза. После этого к суспензии клеток добавляли 300 мкл 1% раствора параформальде-

гида. Анализ популяций лимфоцитов выполняли на 5-канальном проточном цитометре Cytomics FC500 с использованием программного обеспечения CXP («Beckman Coulter», США). Для каждой пробы учитывали не менее 50 000 клеток.

По показателям прямого (FSC) и бокового (SSC) светорассеивания выделяли регион лимфоцитов. В пределах этого региона по маркеру CD20 рассчитывали процент В-клеток в общей популяции лимфоцитов (рис. 1).

У всех пациентов также определяли уровень IgA, IgE, IgG, IgM («Вектор-Бест», Российская Федерация) в плазме крови методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «Stat Fax 3200» («Awareness Technology», США).

Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения по критерию Колмогорова – Смирнова. Поскольку полученные данные не подчинялись нормальному распределению, анализ проводили с помощью методов непараметрической статистики. Рассчитывали медиану и интерквартильный диапазон. Для сравнения данных между группами использовали U-критерий Манна – Уитни. Оценку взаимосвязи двух исследуемых групп выполняли вычислением коэффициента корреляции по Спирмену (*Spearman R*). Достоверными считали различия при уровне значимости p менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии статистически значимых отличий процента $CD20^+$ В-клеток у некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с некурящими здоро-

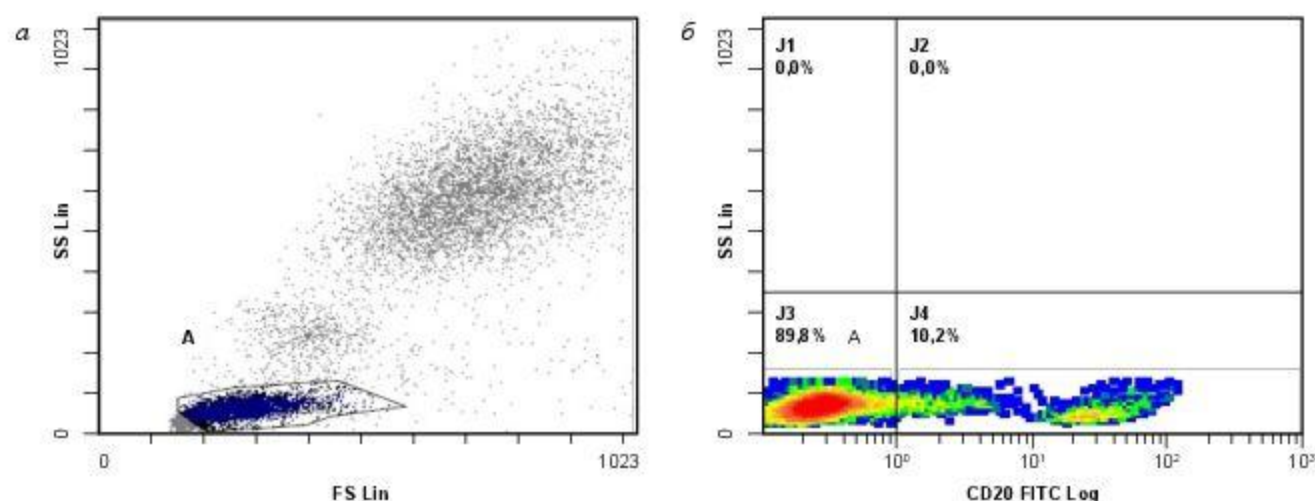


Рис. 1. Анализ В-лимфоцитов в периферической крови: а – выделение региона лимфоцитов среди клеток крови, б – определение популяции В-лимфоцитов по маркеру CD20

Концентрация иммуноглобулинов в плазме крови курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ

Цитокин	Некурящие		Курящие	
	ХОБЛ	Контроль	ХОБЛ	Контроль
IgA, мг/мл	2,3 (1,7-3,8)*	1,6 (1,3-2,2)	2,4 (1,7-2,8) [#]	1,8 (1,6-2,0)
IgE, МЕ/мл	560,0 (285,0-740,0)*	257,5 (175,0-535,0)	540,0 (285,0-940,0) [#]	285,0 (245,0-390,0)
IgG, мг/мл	16,3 (14,5-19,5)	15,8 (13,1-18,3)	16,9 (13,8-20,6) [#]	12,5 (10,5-16,0)
IgM, мг/мл	1,5 (1,3-1,9)	1,4 (0,8-2,1)	1,3 (0,9-2,2)	1,0 (1,0-1,6)

Примечание: данные представлены как медиана и интерквартильный диапазон – между 25-м и 75-м перцентилями; * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми некурящими людьми; # – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми курящими людьми.

выми людьми, а также у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с курильщиками без ХОБЛ (рис. 2). Это соответствует данным, полученным в других лабораториях [13, 14].

Не выявлено статистически значимых различий и доли лимфоцитов, содержащих В-клеточный рецепторный комплекс, между курящими и некурящими пациентами с ХОБЛ, а также при сравнении здоровых курильщиков и здоровых некурящих людей. Другие исследователи наблюдали снижение относительного количества В-лимфоцитов у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с некурящими пациентами с ХОБЛ [13]. Однако в изучавшуюся группу некурящих пациентов были включены экс-курильщики с длительным стажем курения. Тем самым не был соблюден принятый критерий, согласно которому к некурящим относятся выкурившие менее 100 сигарет за жизнь [23].

Концентрация общего IgE в плазме крови статистически достоверно была выше в группе курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими здоровыми людьми (табл. 2). У некурящих больных также наблюдалась более высокая

концентрация IgE, чем у некурящих здоровых людей. Другие исследователи также сообщали о существенном повышении уровня общего IgE в крови пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми [1], не указав, однако, статус курения обследованных людей. Повышение концентрации общего IgE в периферической крови больных ХОБЛ может быть связано с формированием сенсибилизации в результате воздействия химических веществ, компонентов табачного дыма, производственных аэрополлютантов и инфекционных агентов [1].

У курящих пациентов с ХОБЛ обнаружена положительная корреляционная связь средней силы между уровнем общего IgE в плазме крови и индексом курения (рис. 3). Аналогичные данные получены другими исследователями [20]. Наличие подобной взаимосвязи указывает на то, что у курящих пациентов с ХОБЛ с увеличением стажа и интенсивности курения происходит нарастание в крови уровня общего IgE. Это позволяет предположить, что у пациентов с ХОБЛ курение усиливает секрецию IgE плазматическими клетками.

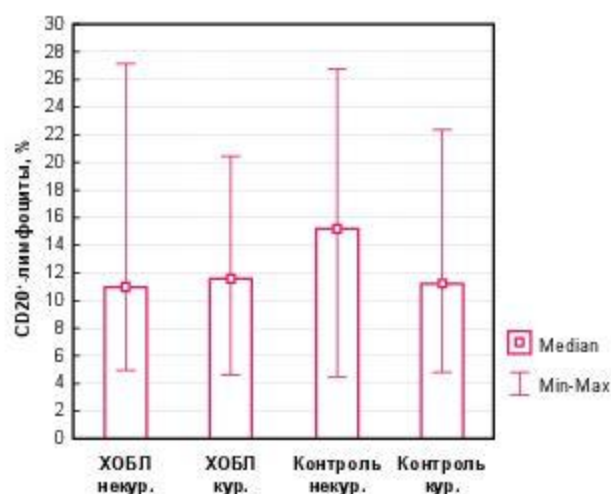


Рис. 2. Доля CD20⁺-лимфоцитов периферической крови у пациентов с ХОБЛ

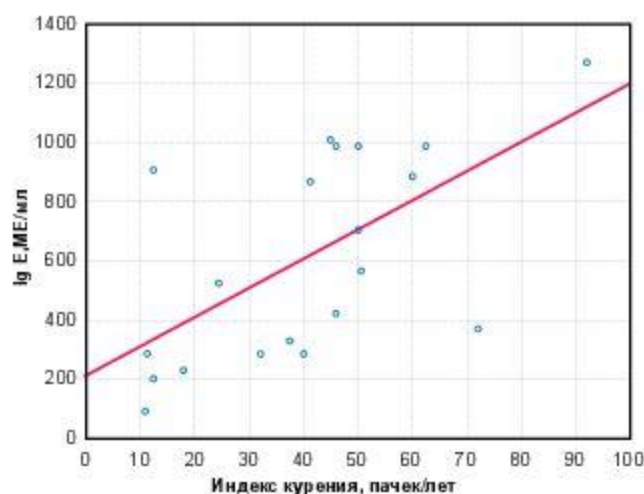


Рис. 3. Зависимость концентрации общего IgE в плазме крови от индекса курения у курящих пациентов с ХОБЛ ($R = 0,654$, $p = 0,002$)

Взаимодействие антиген-специфического IgE с антигеном происходит посредством высокоаффинного FcεRI-рецептора на мембранах тучных клеток и базофилов. Такое лиганд-рецепторное связывание является одним из способов активации этих клеток. Результатом активации является секреция биологически активных медиаторов и цитокинов. В частности, продуцируются фактор некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкин-4 (IL-4), IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, CCL3 и VEGF (vascular-endothelial growth factor) [24]. Основываясь на этих данных, наблюдаемое повышение уровня общего IgE в крови пациентов с ХОБЛ опосредованно может способствовать продукции цитокинов, значимость которых в патогенезе ХОБЛ была продемонстрирована ранее [10]. Кроме того, медиаторы тучных клеток гистамин и лейкотриены способны активировать легочные макрофаги, что приводит к синтезу ими лизосомальных ферментов и провоспалительных цитокинов, причастных к развитию и течению ХОБЛ [24].

Концентрация IgA повышалась в плазме крови курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курящими людьми (табл. 2). О повышении уровня этого Ig у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с курильщиками без ХОБЛ сообщают другие исследователи [7, 12].

Согласно нашим результатам, уровень IgA также оказался выше у некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой некурящих людей. Такие данные были получены впервые, хотя некоторую аналогию можно встретить у тех исследователей, которые сообщили о наблюдавшемся ими существенном повышении уровня IgA у пациентов, страдающих хроническим пылевым бронхитом, по сравнению со здоровыми людьми, профессиональная деятельность которых не была сопряжена с аэрозольными факторами риска [1].

Увеличение уровня IgA в крови пациентов с ХОБЛ может повышать активность нейтрофилов, стимулировать секрецию этими клетками активных форм кислорода (АФК) и провоспалительных медиаторов [21]. В свою очередь, накопление АФК, как известно, вносит существенный вклад в прогрессирование ХОБЛ [3].

Как и для вышеуказанных иммуноглобулинов, уровень IgG, согласно результатам проведенного исследования, был выше у курящих пациентов с ХОБЛ, чем у здоровых курящих людей. Однако у некурящих пациентов подобные изменения отсутствовали. Об увеличении уровня IgG в крови курильщиков с ХОБЛ сообщили и другие исследователи [12]. В литературе имеются сведения о снижении уровня этого Ig у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с соответствующими группами здоровых людей [19].

Однако группа некурящих пациентов с ХОБЛ в данной работе включала экс-курильщиков, что дает основание усомниться в корректности проведенного анализа.

Ig класса G способны вызывать дегрануляцию нейтрофилов, за счет этого стимулировать высвобождение ферментов, АФК, воспалительных цитокинов [6]. Ферменты нейтрофилов (эластаза, матриксные металлопротеиназы, катепсины) принимают участие в деградации практически всех компонентов внеклеточного матрикса в легочной ткани [3]. В наших экспериментах имела место положительная корреляционная связь концентрации IgG и уровня нейтрофильной эластазы у курящих пациентов с ХОБЛ ($R = 0,742, p < 0,001$). Данные об уровне нейтрофильной эластазы не представлены. Эти результаты косвенно свидетельствуют в пользу влияния IgG на высвобождение ферментов нейтрофилов и, в частности, эластазы при этом заболевании.

Основная функция Ig класса M заключается в блокаде механизмов, позволяющих патогену проникать из кровяного русла в ткань [4]. Синтез антител этого класса достигает своего пика при остром инфекционном ответе [4]. У всех обследованных нами пациентов с ХОБЛ была ремиссия, что позволяет отвергнуть у них наличие острого инфекционного процесса. По всей видимости, поэтому не наблюдали различий в уровне IgM как в группе курящих, так и в группе некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с соответствующими группами здоровых людей. Эти результаты соответствуют данным, полученным другими исследователями [12]. Между тем о патогенетической значимости IgM косвенно свидетельствует обнаруженная умеренная прямая корреляционная связь его уровня с частотой обострений за предшествующие забору крови 12 мес. у курильщиков с ХОБЛ ($R = 0,676, p = 0,003$).

Заключение

Проведенное исследование позволило выявить неоднозначный характер изменения показателей гуморального иммунитета в периферической крови пациентов с ХОБЛ:

- независимо от фактора курения повышена концентрация IgA и IgE. У курящих больных также имеет место более высокий уровень IgG;
- у курящих пациентов с ХОБЛ имеется положительная корреляционная связь средней силы между уровнем общего IgE в плазме крови и индексом курения;
- ни ХОБЛ, ни курение не сопровождаются сдвигом в периферической крови уровня IgM или доли В-лимфоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брыляева Е. В., Крюков Н. Н., Жестков А. В. Иммунологические аспекты при патологии легких // Молодой ученый. – 2011. – № 1. – С. 243-244.
2. Кадушкин А. Г., Таганович А. Д., Лантева И. М. Эпидемиологические особенности хронической обструктивной болезни легких у городских жителей Республики Беларусь // Здоровье. – 2013. – № 7. – С. 21-25.
3. Кадушкин А. Г., Таганович А. Д. Молекулярно-клеточные механизмы развития хронической обструктивной болезни легких // Воен. медицина. – 2012. – № 1. – С. 132-138.
4. Перельмутер В. М., Одищев Ю. Н. Основная функция иммуноглобулинов класса М (IgM) – блокада преодоления бактериями гематотканевого барьера // Бюллетень сиб. мед. – 2005. – № 3. – С. 38-43.
5. Хайдуков С. В., Зурочка А. В., Черешнев В. А. Цитометрический анализ в клинической иммунологии. – Екатеринбург, 2011. – 220 с.
6. Aaku E., Sorsa T., Wilkström M. Human immunoglobulin G potentiates superoxide production induced by chemotactic peptides and causes degranulation in isolated human neutrophils // Biochim. Biophys. Acta. – 1990. – Vol. 1052, № 2. – P. 243-247.
7. Ablin R. J. The elevation of serum IgA in emphysema // Am. Rev. Respir. Dis. – 1972. – Vol. 106. – P. 283-284.
8. Anthonisen N. R., Manfreda J., Warren C. P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Intern. Med. – 1987. – Vol. 106, № 2. – P. 196-204.
9. Barnes P. J. Emerging pharmacotherapies for COPD // Chest. – 2008. – Vol. 134. – P. 1278-1286.
10. Barnes P. J. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2009. – Vol. 41. – P. 631-638.
11. Brandsma C. A., Hylkema M. N., Geerlings M. et al. Increased levels of (class switched) memory B cells in peripheral blood of current smokers // Respir. Res. – 2009. – Vol. 10. – P. 108.
12. Chauhan S., Gupta M. K., Goyal A. et al. Alterations in immunoglobulin & complement levels in chronic obstructive pulmonary disease // Indian J. Med. Res. – 1990. – Vol. 92. – P. 241-245.
13. 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. – Vol. 91, № 2. – P. 67-76.
14. Domagala-Kulawik J., Hoser G., Dabrowska M. et al. CD4⁺/CD25⁺ cells in systemic inflammation in COPD // Scand. J. Immunol. – 2011. – Vol. 73, № 1. – P. 59-65.
15. Global health estimates summary tables: projection of deaths by cause, age and sex. Accessed 01/12/13 at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
16. Horton R. E., Vidarsson G. Antibodies and their receptors: different potential roles in mucosal defense // Front. Immunol. – 2013. – Vol. 4: 200.
17. Karnak D., Beder S., Kayacan O. et al. IgG subclass levels in ELF in COPD // Turk. J. Med. Sci. – 2001. – Vol. 31. – P. 235-241.
18. Miller R. D., Gleich G. J., Offord K. P. et al. Immunoglobulin concentrations in serum and nasal secretions in chronic obstructive pulmonary disease. A matched-pair study // Am. Rev. Respir. Dis. – 1979. – Vol. 119, № 2. – P. 229-238.
19. O'Keeffe S., Gzel A., Drury R. et al. Immunoglobulin G subclasses and spirometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 1991. – Vol. 4. – P. 932-938.
20. Pesci A., Balbi B., Majori M. et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 1998. – Vol. 12. – P. 380-386.
21. Pilette C., Durham S. R., Vaerman J. P. et al. Mucosal immunity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. A role for Immunoglobulin A? // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2004. – Vol. 1. – P. 125-135.
22. Salvi S. S., Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers // Lancet. – 2009. – Vol. 374. – P. 733-743.
23. Shopland D. R., Hartman A. M., Gibson J. T. et al. Cigarette smoking among U.S. adults by state and region: estimates from the current population survey // J. Natl. Cancer. Inst. – 1996. – Vol. 88. – P. 1748-1758.
24. Stone K. D., Prussin C., Metcalfe D. D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 125 (Suppl. 2). – P. S73-S80.
25. Wanger J., Clausen J. L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 511-522.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Кадушкин Алексей Геннадьевич

УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
аспирант кафедры биологической химии,
220116, Республика Беларусь, г. Минск,
просп. Дзержинского, д. 83.
Тел. (375-17) 272-67-88.
E-mail: kadushkyn@gmail.com

Поступила 06.12.2013