

## Морфологические и биохимические маркеры воспалительных реакций в слизистой оболочке бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Геренг Е.А.<sup>1</sup>, Суходоло И.В.<sup>1</sup>, Плешко Р.И.<sup>1</sup>, Огородова Л.М.<sup>1</sup>, Акбашева О.Е.<sup>1</sup>, Букреева Е.Б.<sup>1</sup>, Дзюман А.Н.<sup>1</sup>, Кобякова О.С.<sup>1</sup>, Селиванова П.А.<sup>1</sup>, Кремис И.С.<sup>2</sup>

## Morphological and biochemical markers of inflammatory reactions in a mucous membrane of bronchial tubes at the heavy form of a bronchial asthma and chronic obstructive disease of lungs

Gereng Ye.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I., Ogorodova L.M., Akbasheva O.Ye., Bukreyeva Ye.B., Dzyuman A.N., Kobyakova O.S., Selivanova P.A., Kremis I.S.

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> МКЛПМУ «Городская больница № 3», г. Томск

© Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. и др.

Проведена комплексная цитологическая и биохимическая оценка индуцированной мокроты у 19 пациентов с тяжелой терапевтически-чувствительной формой бронхиальной астмы и 18 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Доминирующими морфологическими и биохимическими маркерами астмы явились повышенное число макрофагов, лимфоцитов и эозинофильных гранулоцитов при снижении протеолитической активности нейтрофильной эластазы и повышение ферментативных свойств  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора. Прогрессирование деструктивных и фиброзных процессов у пациентов с тяжелой формой хронической обструктивной болезни легких происходит на фоне активной нейтрофильной и лимфоцитарной реакции в слизистой оболочке бронхов и сопровождается высокой активностью эластазы и снижением функциональных свойств протеиназного ингибитора.

**Ключевые слова:** индуцированная мокрота, нейтрофильная эластаза,  $\alpha_1$ -протеиназный ингибитор.

In the present research the complex cytologic and biochemical estimation of a condition induced sputum at 19 patients with the heavy therapeutic-sensitive form of a bronchial asthma and 18 patients with chronic obstructive disease of lungs is lead. Dominating morphological and biochemical markers of an asthma became the raised number of macrophages, lymphocytes, and eosinophils at decrease in functional activity neutrophil elastase and increases activation properties. Progressing of destructive and fibrous processes at patients with heavy form chronic obstructive pulmonary disease occurs on a background active neutrophil and lymphocytes reactions in a mucous membrane of bronchial tubes that proves to be true high activity elastase and falling of functioning proteinase inhibitor.

**Key words:** induced sputum, neutrophil elastase,  $\alpha_1$  proteinase inhibitor.

УДК 616.248-039.3:616.23/.24-002.2]-07

### Введение

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относят-

ся к числу наиболее распространенных заболеваний дыхательных путей [1, 4, 15].

Современная концепция патогенеза БА базируется на представлении о ключевой роли персистирующего воспаления в бронхиальной стенке, возникающего в ответ на воздействие различных триггеров и приводящего к гиперреактивности бронхов и бронхиальной обструкции. Воспалительная реакция дыхательных путей при астме сопровождается увеличением в просвете бронхов количества активированных эозинофилов, тучных клеток, макрофагов и  $T_{H2}$ -лимфоцитов [14, 15]. Для ХОБЛ считается характерным увеличение общего числа нейтрофилов и  $CD8$ -лимфоцитов [4, 11, 12, 18]. Гетерогенный клеточный инфильтрат является источником специфических биологических маркеров, которые играют ключевую роль в структурно-функциональных изменениях слизистой оболочки бронхов. Особое значение в развитии эпителиального повреждения и легочного фиброза принадлежит эластазе. Функционирование этого фермента зависит от структурной организации и активности  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ) [7, 9, 16, 18, 21].

В диагностике пульмонологической патологии ведущая роль отводится бронхоскопическому исследованию, хотя данная манипуляция нередко сопровождается осложнениями и может привести к развитию выраженного бронхообструктивного синдрома. В этой связи приоритетным направлением в диагностике заболеваний легких становится неинвазивный метод анализа индуцированной мокроты (ИМ), состояние которой отражает воспалительные и структурные нарушения в слизистой оболочке бронхов [1, 4]. Вместе с тем до сих пор не разработано четких морфологических и биохимических критериев развития и утяжеления БА и ХОБЛ. Остается открытым вопрос о существовании и значимости взаимосвязей между цитологическими и биохимическими параметрами ИМ и их значении в формировании тяжелых форм обструктивных болезней легких.

Цель данного исследования заключалась в изучении и сопоставлении морфологического и биохимического профиля ИМ при тяжелой форме БА и ХОБЛ.

## Материал и методы

Проведено одномоментное сравнительное исследование пациентов обоего пола с терапевтически-чувствительной формой БА (19 человек) и тяжелой степенью ХОБЛ (18 человек) в возрасте от 33 до 65 лет (средний возраст  $56,2 \pm 8,62$  года). Продолжительность заболевания составила в среднем  $13,89 \pm 5,12$  года. Контролем выступали некурящие лица без патологии органов дыхания (20 человек), сопоставимые по возрасту и полу с обследованной группой.

Диагноз и степень тяжести болезни верифицировали согласно критериям Глобальной стратегии по профилактике и лечению БА и ХОБЛ (GOLD, GINA, 2006). Больные с тяжелой терапевтически-чувствительной формой БА соответствовали следующим критериям: положительные результаты кожных аллергопроб (поливалентная сенсibilизация в 63,5% случаев); уровень сывороточного иммуноглобулина (Ig) E ( $280,0 \pm 32,8$ ) МЕ/мл; объем форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ) составлял  $59,7 \pm 12,4$ %; обратимость бронхиальной обструкции после ингаляции бронхолитика ( $\Delta ОФВ_1$ ) ( $38,1 \pm 3,4$ )%; пиковая скорость выдоха (ПСВ) ( $66,5 \pm 4,7$ )%; суточная лабильность бронхов (СЛБ)  $30,2 \pm 1,9$ . У пациентов с ХОБЛ были следующие условия для включения в исследование: стаж курения более 20 пачколет; длительный кашлевой анамнез, прогрессирующая одышка, утреннее откашливание мокроты. Спирография у этой группы пациентов соответствовала тяжелой стадии ХОБЛ: постбронходилатационные показатели —  $ОФВ_1$  ( $45,70 \pm 3,95$ )%; индекс Тиффно (соотношение  $ОФВ_1$  и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)) ( $58,90 \pm 5,53$ )%; наличие эмфиземы легких, диагностированной рентгенологически. В исследование не включались пациенты с другими заболеваниями бронхолегочной системы.

На выполнение манипуляции получено письменное информированное согласие пациентов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сибирского государственного меди-

цинского университета (г. Томск), протокол № 877 от 10.11.2008.

Сбор ИМ осуществляли после ингаляций 3, 4, 5%-м раствором NaCl через ультразвуковой небулайзер с продолжительностью каждой из них в течение 4–5 мин. Мокроту обрабатывали и исследовали по стандартной методике [1, 4]. В ИМ подсчитывали цитоз, а затем цитограмму с выявлением абсолютного числа различных клеточных популяций. В клеточном составе ИМ идентифицировали макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, клетки реснитчатого эпителия. Для биохимических исследований 1 мл мокроты гомогенизировали в 1 мл физиологического раствора, подвергали однократному замораживанию-оттаиванию, центрифугировали 15 мин при 3 000 об/мин. В надосадочной жидкости ИМ определяли активность эластазы и  $\alpha_1$ -ПИ. Активность эластазы измеряли по скорости гидролиза *N*-бутилоксикарбонил-L-алинин-p-нитрофенилового эфира (БАНЭ) и выражали в наномоль БАНЭ в минуту на 1 мл мокроты. Активность  $\alpha_1$ -ПИ определяли по торможению гидролиза *N*-бензоил-L-аргинин-этилового эфира трипсином и выражали в условных ингибиторных единицах (ИЕ/мл) [5, 6].

Статистическую обработку проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0. for Windows (StatSoft Inc., США). В связи с тем что небольшой объем выборки не позволяет отнести данное распределение к нормальному закону, статистический анализ осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Данные представляли в виде медианы *Me*; меру рассеяния — в виде квартильного интервала  $Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$ . Оценку взаимосвязи между различными морфометрическими параметрами осуществляли с помощью подсчета коэффициента корреляции рангов *r* Спирмена. Критическим статистическим уровнем значимости считали значение  $p < 0,05$  [7].

## Результаты

Здоровые доноры-добровольцы, включенные в контрольную группу, хорошо переносили ингаляции гипертонического раствора NaCl, у них получено достаточное количество исследуемого

материала с общим цитозом  $1,0 ((0,81–1,21) \cdot 10^6/\text{мл})$ . Доминирующей клеточной популяцией в ИМ у лиц контрольной группы были альвеолярные макрофаги, их общее количество составляло  $0,91 ((0,63–1,09) \cdot 10^6/\text{мл})$ .

В цитограмме ИМ у пациентов с терапевтически-чувствительной формой БА по сравнению с контролем установлено повышение общего числа нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов и клеток реснитчатого эпителия. Клеточный состав ИМ при тяжелой форме ХОБЛ достоверно ( $p = 0,0005$ ) отличался от контрольной группы увеличением цитоза ИМ с одновременным повышением общего числа нейтрофилов и лимфоцитов на фоне значимого снижения общего числа макрофагов (табл. 1). При сравнении цитологического состава ИМ пациентов с ХОБЛ и тяжелой формой БА у последних выявлено достоверное ( $p = 0,0008$ ) увеличение общего числа лимфоцитов, эозинофилов, клеток реснитчатого эпителия и снижение нейтрофильных гранулоцитов (табл. 1).

Активность эластазы и  $\alpha_1$ -ПИ в ИМ у лиц контрольной группы составляла соответственно  $0,35 (0,18–0,67)$  нмоль БАНЭ мин/мл и  $0,14 (0,12–0,14)$  ИЕ/мл. При биохимическом анализе ИМ у больных с тяжелой терапевтически-резистентной формой БА по сравнению с контролем установлено одновременное повышение функциональной активности эластазы и ее ингибитора (табл. 2). Результаты биохимического исследования ИМ у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контролем продемонстрировали выраженное усиление протеолитических свойств эластазы до  $4,43 (3,62–7,36)$  нмоль БАНЭ мин/мл и падение  $\alpha_1$ -ПИ до  $0,03 (0,03–0,04)$  ИЕ/мл. У больных с тяжелой терапевтически-чувствительной БА ферментативная активность эластазы отличалась более низкими значениями, а ингибиторные свойства ИМ, напротив, превышали соответствующие показатели пациентов с ХОБЛ (табл. 2).

При оценке взаимосвязи изучаемых клинико-функциональных параметров с цитологическими и биохимическими показателями ИМ у пациентов с тяжелой терапевтически-чувствительной формой БА обнаружены статистически

значимые ( $p = 0,007$ ) прямые корреляции между количеством эозинофилов, суточной лабильностью бронхов и числом бронхиальных эпителиоцитов. Общее количество макрофагов у этой

группы пациентов статистически значимо ( $p = 0,009$ ) коррелировало с активностью  $\alpha_1$ -ПИ (рисунок).

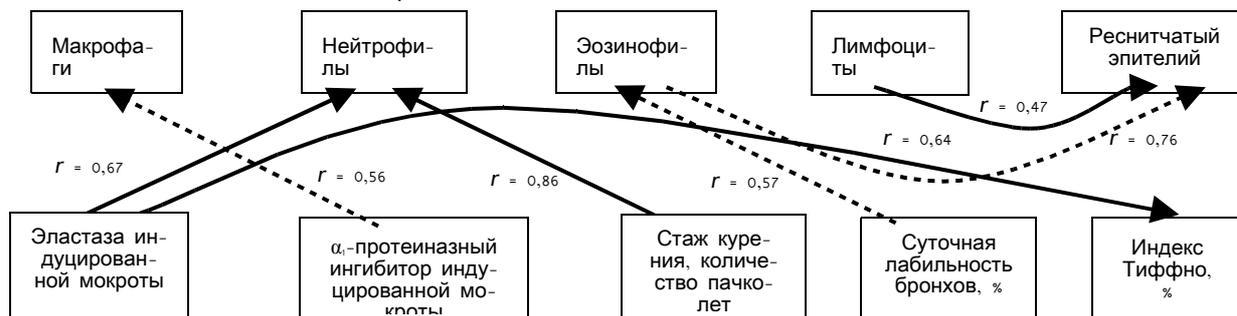
Таблица 1

Клеточная популяция, $\cdot 10^6/\text{мл}$	Контроль	Тяжелая форма БА	Тяжелая форма ХОБЛ
Цитоз	1,00 (0,81–1,21)	2,02 (1,80–2,30)*	2,35 (1,80–2,80)*
Реснитчатый эпителий	0,02 (0,01–0,02)	0,11 (0,05–0,14)*	0,04 (0,04–0,13)*, *
Макрофаги	0,91 (0,63–1,09)	0,55 (0,36–0,61)*	0,10 (0,04–0,15)*, *
Лимфоциты	0,06 (0,04–0,09)	0,27 (0,16–0,37)*	0,15 (0,08–0,21)*, *
Нейтрофилы	0,03 (0,01–0,08)	0,99 (0,84–1,09)*	1,87 (1,68–2,19)*, *
Эозинофилы	0 (0–0,01)	0,15 (0,07–0,17)*	0,02 (0,01–0,04)*

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении цитологических параметров в контрольной группе и у пациентов с тяжелой формой БА; \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении цитологических параметров в контрольной группе и у пациентов с тяжелой формой ХОБЛ; \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении цитологических параметров у пациентов с тяжелой формой БА и ХОБЛ.

Таблица 2

Показатель	Контроль	Тяжелая форма БА	Тяжелая форма ХОБЛ
Активность эластазы, нмоль БАНЭ мин/мл	0,35 (0,18–0,67)	1,19 (1,09–1,55)*	4,43 (3,62–7,36)*, *
$\alpha_1$ -протеиназный ингибитор, ИЕ/мл	0,14 (0,12–0,14)	0,82 (0,27–1,36)*	0,03 (0,03–0,04)*, *



Результаты корреляционных взаимосвязей между клинико-функциональными, цитологическими и биохимическими показателями индуцированной мокроты при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (представлены корреляционные связи, при которых  $p < 0,05$ ). Сплошные линии – корреляционная связь в группе пациентов с тяжелой формой ХОБЛ; пунктирные линии – в группе больных с тяжелой терапевтически-чувствительной формой БА

Результаты корреляционного анализа ИМ показали, что для больных с тяжелой формой ХОБЛ общее количество нейтрофилов обусловлено статистически значимой ( $p = 0,001$ ) положительной взаимосвязью с количеством пачколет, индексом Тиффно, активностью эластазы, а число лимфоцитов положительно коррелировало с количеством реснитчатых эпителиоцитов в ИМ (рисунок).

## Обсуждение

Экзогенные (92%) и эндогенные (8%) факторы, приводящие к развитию тяжелой терапевтически-чувствительной формы БА, вызывают формирование эозинофильного паттерна воспаления в слизистой оболочке бронхов. Это проявляется в увеличении общего числа лимфоцитов и эозинофилов в ИМ (табл. 1). Значимая роль эозинофильных гранулоцитов в патогенезе тяжелой формы астмы связана как с выработкой ростовых факторов, так и с цитотоксическим влиянием основного протеина, продуци-

руемого эозинофилами, на реснитчатый эпителий [15, 16]. Данный эффект у пациентов с тяжелой формой БА сопровождается повышенной десквамацией эпителиоцитов и подтверждается положительной корреляцией между количеством эозинофилов и слущенных эпителиоцитов в ИМ ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,007$ ).

В свою очередь, бронхиальные клетки потенцируют развитие воспаления в дыхательных путях посредством выработки Е-селектина, который активизирует адгезию и дегрануляцию эозинофилов [16]. Совместная цитотоксическая реакция эозинофильных гранулоцитов и эпителия бронхов вносит существенный вклад в формирование бронхиальной гиперреактивности, характерной для астмы. Это связано со снижением барьерной функции бронхиальных эпителиоцитов, что обуславливает более глубокое проникновение агрессивных факторов внешней среды, угнетение выработки релаксирующих молекул (NO, эндотелина и т.д.) и стимуляции холинергических нервных окончаний [10].

Доминирующая роль эозинофилов в утяжелении течения БА подтверждается прямой корреляционной связью между их числом в ИМ и показателями суточной лабильности бронхов (рисунок).

У пациентов с тяжелой формой БА по сравнению с ХОБЛ в цитограмме ИМ выявлено уменьшение количества нейтрофилов с одновременным падением активности эластазы. Вместе с тем оба этих показателя были значимо выше, чем в контрольной группе. Низкая активность эластазы у пациентов с тяжелой формой БА по сравнению с ХОБЛ, возможно, связана с усилением функционирования ее ингибитора [8, 12, 18]. Известно, что основными продуцентами  $\alpha_1$ -ПИ являются гистиомакрофагальные клеточные элементы. Это подтверждается положительной корреляцией между числом макрофагов и активностью ингибитора ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,009$ ), отмечающимися у пациентов с тяжелой астмой. Таким образом, усиление ингибиторных свойств  $\alpha_1$ -ПИ в ИМ при астме может быть связано с увеличением его образования в макрофагах, количество которых выше у больных с тяжелой формой астмы по сравнению с ХОБЛ.

Неблагоприятные факторы (профессиональные вредности, длительный стаж курения) рассматриваются как факторы риска развития ХОБЛ и обуславливают ускоренную прогрессию заболевания в связи с развитием структурно-функциональных нарушений в слизистой оболочке бронхиального дерева [1, 2, 4, 20]. Персистирующий воспалительный процесс в бронхиальном дереве у пациентов с ХОБЛ сопровождается преобладанием в ИМ общего количества нейтрофильных гранулоцитов (см. табл. 1). Известно, что эти клетки являются основными продуцентами эластазы, активность которой значительно повышена в ИМ у больных ХОБЛ. Эластаза участвует в антибактериальной защите, обладает выраженным провоспалительным эффектом, активизирует наработку иммунокомпетентными клетками интерлейкинов-6, -8, гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора, что поддерживает нейтрофильный тип воспаления и придает ему персистирующий характер [2, 13, 18]. Данный факт подтверждается прямой корреляцией между числом нейтрофильных гранулоцитов в ИМ и протеолитической активностью фермента ( $r = 0,67$ ;  $p = 0,006$ ).

Вопрос о вкладе эластазы в ремоделирование слизистой оболочки бронхов и утяжеление течения ХОБЛ до сих пор остается открытым [9, 12, 13, 17]. Несомненно, повышение функциональной активности эластазы усугубляет клинико-функциональные показатели болезни, о чем свидетельствуют выявленные положительные взаимосвязи между количеством нейтрофилов, активностью эластазы ИМ и индексом Тиффно ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,001$ ).

Участие нейтрофильной эластазы в патогенезе фиброобразования слизистой оболочки бронхов при ХОБЛ может быть обусловлено активацией металлопротеиназы 9, что приводит к деградации внеклеточного матрикса и стимуляции функций трансформирующего фактора роста  $\beta$ . Этот цитокин является индуктором фиброзного процесса за счет усиления пролиферации фибробластов с последующей наработкой ими коллагенов II—IV типов [14, 18, 20]. Повреждающее действие эластазы на бронхиальный эпителий может быть связано с проапоптотическим эф-

фектом фермента. Она индуцирует апоптоз эпителиальных клеток воздухоносных путей через связывание с протеиназоактивируемыми рецепторами PAR1, активацию Akt и увеличение проницаемости митохондриальной мембраны [11, 13]. Обнаруженный лимфоцитоз ИМ у пациентов с ХОБЛ и прямая корреляционная связь между их количеством и десквамированными эпителиальными клетками является подтверждением цитотоксического воздействия лимфоидных клеток на эпителий бронхов (см. рисунок). Эти данные согласуются с исследованиями А.В. Аверьянова и соавт., которые обнаружили в ИМ и лаважной жидкости пациентов с эмфизематозным типом ХОБЛ повышенное число  $CD8^+$  Т-лимфоцитов и деструктивно измененных бронхиальных эпителиоцитов [2, 3]. Лимфоциты этого фенотипа могут быть источником цитокинов, провоцирующих бронхиальную деструкцию, могут самостоятельно оказывать цитотоксическое действие на клетки дыхательных путей [17, 19]. Важно отметить, что у пациентов с ХОБЛ на фоне высокой протеазной активности наблюдается значительное снижение функционирования  $\alpha_1$ -ПИ в ИМ.

Нарушение в системе антипротеиназной защиты при ХОБЛ может быть связано с хроническим воздействием табачного дыма. Установлено, что курение способствует оксигенации активного центра протеиназного ингибитора в слизистой оболочке бронхов, а образующиеся полимеры являются хемоаттрактантом для нейтрофилов, секретирующих эластазу и поддерживающих хроническую воспалительную реакцию [17, 19, 21]. Такой механизм воздействия табачного дыма на эффекторные клетки и их маркеры доказывается у обследованных пациентов положительными корреляциями между количеством нейтрофильных гранулоцитов ИМ и стажем курения ( $r = 0,86$ ;  $p = 0,001$ ). В то же время снижение активности протеиназного ингибитора может быть связано и с уменьшением общего числа альвеолярных макрофагов, определяющихся в ИМ у пациентов с ХОБЛ. Иммунокомпетентные клетки, выступающие индукторами ферментов, вносят существенный вклад в дисбаланс между протеиназными и антипротеиназными системами, что стимулирует ремоде-

лирование и нарушает структурную организацию бронхопроводящей системы у больных ХОБЛ.

## Заключение

Доминирующими морфологическими и биохимическими маркерами тяжелого терапевтически-чувствительного течения БА являются повышенное число макрофагов, лимфоцитов, эозинофильных гранулоцитов при снижении функциональной активности нейтрофильной эластазы и повышения ферментативных свойств  $\alpha_1$ -ПИ в ИМ. Прогрессирование деструктивных и фиброзных процессов у пациентов с тяжелой формой ХОБЛ происходит на фоне активной нейтрофильной и лимфоцитарной реакции в слизистой оболочке бронхов, что сопровождается высокой активностью эластазы и снижением функциональных свойств протеиназного ингибитора в ИМ. Цитологическое и биохимическое исследование ИМ могут быть использованы в широкой клинической практике в качестве дополнительного неинвазивного дифференциально-диагностического критерия оценки тяжести течения БА и ХОБЛ.

## Литература

1. Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. и др. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей // Пульмонология. 1998. № 2. С.81–87.
2. Аверьянов А.В., Поливанова А.Э. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания // Пульмонология. 2006. № 5. С. 74–79.
3. Аверьянов А.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л. и др. Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ // Пульмонология. 2008. № 3. С. 48–52.
4. Волкова Л.И., Букреева Е.Б., Боярко В.В. и др. Характеристика клеточного и биохимического профиля индуцированной мокроты и крови у курящих и некурящих здоровых людей // Пульмонология. 2004. № 2. С. 78–83.
5. Нартикова В.Ф. Унифицированный метод определения активности  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека // Вопр. мед. химии. 1979. Т. 25, № 4. С. 494–499.
6. Оглоблина О.Г., Платонова Л.В., Пасхина Т.С. и др. Измерение активности трипсино- и эластазоподобных протеиназ полиморфно-ядерных лейкоцитов и уровня их кислотостабильных ингибиторов в бронхиальном секрете человека. М.: МГУ, 1984. 140 С.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских

- данных. Применение прикладных программ Statistica. М.: Медиа-Сфера, 2002. 305 с.
8. **Abboud R.T.** Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema // *J. Tuberc Lung Dis.* 2008. V. 12, №4. P. 361–367.
  9. **Aldonyte R., Hutchinson E., Jin B. et al.** Endothelial alpha-1-antitrypsin attenuates cigarette smoke induced apoptosis *in vitro* // *COPD.* 2008. V. 5, № 3. P. 153–162.
  10. **Boulet L.P., Sterk P.J.** Airway remodelling: the future // *European Respiratory J.* 2007. V. 30, № 2. P. 831–834.
  11. **Demedts I., Demoor T., Bracke K.R.** Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema // *Respir. Res.* 2006. № 7. P. 53–54.
  12. **Faust D.K., Raschke S., Hormann V. et al.** Regulation of
  13.  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor release by proinflammatory cytokines in human intestinal epithelial cells // *Am. J. Clin. Immunol.* 2002. V. 128. P. 279–284.
  14. **Hedy H. Ginzberg, Patrick T. Shannon, Tomoko Suzuki et al.** Leukocyte elastase induces epithelial apoptosis: role of mitochondrial permeability changes and Akt // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2004. V. 287, № 7. G. 286–298.
  15. **Jeon S.-H., Chae B.-C., Kim H.-A.** Mechanisms underlying TGF- $\beta$ <sub>1</sub>-induced expression of VEGF and Flk-1 in mouse macrophages and their implications for angiogenesis // *J. Leukos. Biol.* 2007. V. 81, № 2. P. 557–566.
  16. **Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S. et al.** A role for eosinophils in airway remodeling in asthma // *Trends Immunol.* 2004. V. 25, № 4. P. 477–482.
  17. **Kobayashi T., Takaku Y., Yokote A. et al.** Interferon- $\beta$  augments eosinophil adhesion-inducing activity of endothelial cells // *Europ. Respiratory J.* 2008. V. 32, № 6. P. 1540–1547.
  18. **Majo J., Ghezzi H., Cosio M.G.** Lymphocytes population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema // *Europ. Respiratory J.* 2001. V. 17, № 5. P. 946–953.
  19. **Paczek L., Michalska W., Bartłomiejczyk I.** Trypsin, elastase, plasmin and MMP-9 activity in the serum during the human ageing process // *Age Ageing.* 2008. V. 37, № 3. P. 318–323.
  20. **Saetta M., Di Stefano A., Turato G. et al.** CD8<sup>+</sup> T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease // *Europ. Respiratory J.* 2004. V. 157, № 4. P. 822–826.
  21. **Sandra J., Di Camillo, Shenghong Y.M. et al.** Neutrophil elastase-initiated EGFR/MEK/ERK signaling counteracts stabilizing effect of autocrine TGF- $\beta$  on tropoelastin mRNA in lung fibroblasts // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2006. V. 291, № 8. P. 232–243.
  22. **Stefano A. di, Maestrelli P., Roggeri A. et al.** Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. V. 149, № 3. P. 80–83.

Поступила в редакцию 06.05.2009 г.

Утверждена к печати 17.06.2009 г.

#### Сведения об авторах

- Е.А. Геренг** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ, доцент кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск).
- И.В. Суходоло** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск).
- Р.И. Плешко** – д-р мед. наук, профессор кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск).
- Л.М. Огородова** – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).
- Е.Б. Букреева** – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета СибГМУ (г. Томск).
- О.Е. Акбашева** – канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии СибГМУ (г. Томск).
- А.Н. Дзюман** – канд. мед. наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск).
- О.С. Кобякова** – д-р мед. наук, зав. кафедрой общей и врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).
- П.А. Селиванова** – аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).
- И.С. Кремис** – врач пульмонологического отделения МКЛПМУ «Городская больница № 3» (г. Томск).

#### Для корреспонденции

**Геренг Елена Андреевна**, тел. 8–913–871–1362, e-mail: e-gereng@mail.ru