

Эффективность базисной терапии и уровень Т-регуляторных клеток при хронической обструктивной болезни легких

Кириллова Н.А., Деев И.А., Кремер Е.Э., Огородова Л.М., Черногорюк Г.Э., Куликов Е.С., Федосенко С.В.

Levels of T-regulatory cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease and basis therapy efficiency

Kirillova N.A., Deyev I.A., Kremer Ye.E., Ogorodova L.M., Chernogoryuk G.E., Kulikov Ye.S., Fedosenko S.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Кириллова Н.А., Деев И.А., Кремер Е.Э. и др.

Проведено проспективное открытое сравнительное исследование зависимости эффекта базисной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) от исходного уровня отдельных субпопуляций Т-регуляторных клеток. Выявлена ассоциация высоких регуляторных показателей при ХОБЛ ($CD4^+FoxP3^+$ более 7%) с низким эффектом противовоспалительной терапии, что может учитываться при решении вопроса о назначении базисных медикаментозных препаратов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фенотипы ХОБЛ, Т-регуляторные клетки (Т-reg), лечение ХОБЛ.

Open prospective comparative study was performed to evaluate association of basis treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and initial levels of individual subpopulations of T-regulatory cells. Results of study suggested what high regulatory performance in COPD ($CD4^+FoxP3^+ > 7\%$) associated with low effect of anti-inflammatory therapy. This findings may be taken into account at therapy appointment.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, COPD phenotypes, T-regulatory cells (T-reg), therapy COPD.

УДК 616.23/24-002.2-097-085-036.8

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется прогрессирующей обструкцией и воспалением дыхательных путей. Данная патология представляет собой сложный синдромокомплекс с легочными и внелегочными проявлениями, гетерогенность которой отмечается со стороны клинических и рентгенологических признаков, ответа на терапию, скорости снижения функции легких и продолжительности жизни больных [1, 5, 9, 15].

При наличии широкого спектра лекарственных средств, которые в настоящее время рекомендованы для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, а именно бронходилататоры короткого и длительного

действия (длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА), антихолинергические препараты), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), комбинированные препараты (ИГКС/ДДБА), антиоксиданты, муколитики, противогриппозные и пневмококковые вакцины, отсутствуют терапевтические подходы, позволяющие предотвратить прогрессирование или ограничить воспаление [1, 6, 10, 15, 13].

Промежуточные результаты многоцентрового исследования ECLIPSE продемонстрировали, что, несмотря на проводимую ингаляционную противовоспалительную терапию, 16% больных ХОБЛ характеризуются персистирующим системным воспалением, сопровождающимся высоким уровнем лейкоцитов периферической крови, С-реактивного белка (СРБ), ин-

терлейкинов-6, -8, фибриногена и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), что сопровождается отсутствием прироста или снижением функциональных показателей легких, частыми обострениями, высокой смертностью [8]. Персистирующее воспаление в дыхательных путях при ХОБЛ возникает в ответ на внешнее воздействие табачного дыма, профессиональной пыли и химикатов (пары, ирританты и дымы) и сопровождается преимущественно накоплением нейтрофилов и Т-лимфоцитов хелперов 1-го типа (Th1) [12, 14]. Формирование нейтрофильного типа воспаления в бронхиальном дереве при ХОБЛ сопровождается развитием плоскоклеточной метаплазии и базально-клеточной пролиферации эпителиального пласта с последующим фиброзом собственной пластинки слизистой оболочки [2]. В иммунном ответе важную роль играет субпопуляция регуляторных Т-клеток (Т-reg), дефекты которой обуславливают развитие аллергических реакций, рецидивирующих инфекций, а также аутоиммунных болезней [7, 16, 18]. Так, Т-reg способны не только ингибировать Th1- и Th2-лимфоциты, но и тормозить активность В-лимфоцитов, угнетать продукцию провоспалительных цитокинов и нарушать миграцию нейтрофилов в очаг воспаления.

Обсуждается влияние Т-reg на функцию нейтрофилов в условиях стимуляции *in vitro* липополисахаридом (LPS). Исследование, проведенное Р. Lewkowicz и соавт. (2006), продемонстрировало, что CD4⁺CD25⁺-Т-reg влияют на функциональную активность и продолжительность жизни нейтрофилов. Регуляторные Т-клетки, активированные LPS, ингибируют продукцию нейтрофилами провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- β) и активного кислорода, ускоряют гибель полиморфно-ядерных гранулоцитов путем апоптоза, что может способствовать подавлению активности воспаления. Эффект ограничения нейтрофильного воспаления при стимуляции LPS частично обусловлен продукцией ИЛ-10 и TGF- β , а также непосредственно клеточно-клеточным взаимодействием Т-reg с эффекторными Т-клетками. При этом Р. Lewkowicz и соавт. продемонстрировали устойчивость LPS-активированных нейтрофилов к воздействию Т-reg, что может иметь ключевое значение в механизмах ограничения воспаления при рецидивирующих персистирующих инфекциях [17].

Особенности иммунной системы больного (дисфункция Т-reg) могут быть основой формирования фенотипической гетерогенности ХОБЛ. Возможно,

из-за несвоевременной либо несовершенной активации отдельных субпопуляций Т-reg происходит излишнее накопление активированных эффекторных клеток в очаге воспаления при отдельных фенотипах ХОБЛ, что может способствовать недостаточному ответу на терапию, быстрому прогрессированию болезни.

Цель исследования — оценить динамику течения ХОБЛ на фоне базисной терапии и сопоставить полученные клинические данные с исходным уровнем отдельных субпопуляций Т-регуляторных клеток.

Материал и методы

Проведено проспективное открытое исследование в сравнительных группах продолжительностью 6 мес, включавшее четыре визита. Клиническое обследование пациентов осуществляли на базе отделения пульмонологии ОГБУЗ «Томская областная клиническая больница». В исследование были включены 60 пациентов, страдающих ХОБЛ II—IV стадий (50 мужчин, 10 женщин), средний возраст которых составил $(57,8 \pm 1,1)$ года, средняя длительность заболевания — $(10,6 \pm 1,1)$ года. После верификации стадии болезни пациентам назначалась терапия, соответствующая регламентирующим документам (GOLD, клинические рекомендации) [4, 13]: 1-я группа (20 человек) — сальметерол/флутиказона пропионат (С/ФП) 50/500 мкг по 1 дозе 2 раза в сутки + фенотерола гидробромид/ипратропия бромид (Ф/ИБ) 50/21 мкг по требованию; 2-я группа (20 человек) — тиотропиум бромид (ТБ) 18 мкг по 1 дозе 1 раз в день + Ф/ИБ 50/21 мкг по требованию; 3-я группа (20 человек) — фенотерола гидробромид/ипратропия бромид 50/21 мкг по 2 дозы 4 раза в сутки.

Во время визитов пациентам проводили исследование анамнеза, клинический осмотр, спирометрию, заполнение опросников (MMRC, SGRQ), тест с 6-минутной ходьбой (6-MWD — 6 minute walking distance), забор крови для иммунологического исследования (только на визите 1). Период наблюдения составил 24 нед с момента назначения терапии (визит 1), за это время пациенты посещали клинику 4 раза: исходно (визит 1), через 4 нед (визит 2), через 12 нед (визит 3) и через 24 нед (визит 4) от базового визита (рис. 1).

Иммунологические исследования осуществляли в подразделении иммунологии отдела гематологии, им-

мунологии и морфологии Центральной научно-исследовательской лаборатории Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск). Ма-

териалом для иммунологического исследования служила периферическая кровь с гепарином (20 мл), полученная от больных ХОБЛ.

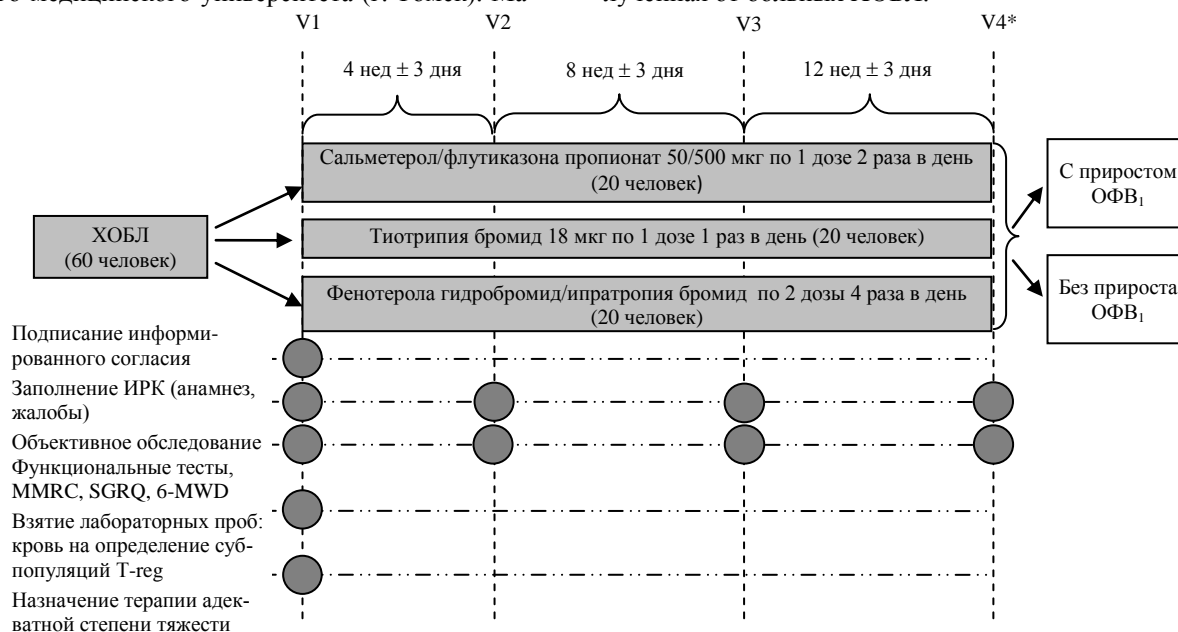


Рис. 1. Схема исследования.* — апостериорная стратификация больных ХОБЛ по факту прироста ОФВ₁ к окончанию периода наблюдения

Выделение мононуклеаров периферической крови (МНПК) проводили путем центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина (плотность 1,077 г/мл, P052, «ПанЭко», г. Москва). Выделенные мононуклеары окрашивали для последующего анализа на проточном цитофлюориметре (FACSCalibur Becton Dickinson, США), используя моноклональные антитела CD4 (FITC, «Сорбент», г. Москва), CD25 (PE-Cy7, № 335824, BD Biosciences, США) и FoxP3 (PE, № 556855, BD Pharmingen, США). В рамках иммунологического обследования пациентов оценивали относительное содержание популяций регуляторных T-клеток (CD4⁺CD25⁺, CD4⁺CD25^{high}, CD4⁺FoxP3⁺) в периферической крови. Результат представлен в виде процентного содержания соответствующей субпопуляции лимфоцитов по отношению к гейтированным МНПК.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Данные представлены как *M* — среднее и *m* — ошибка среднего. Достоверность различий количественных показателей между группами в случае непараметрического распределения в несвязанных

выборках определяли при помощи *U*-критерия Манна—Уитни, в связанных — критерия Вилкоксона. Для сравнения показателей в трех связанных группах проводили дисперсионный анализ Фридмана. Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий χ^2 . Разницу считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Статистически значимых различий по возрасту, частоте симптомов у пациентов, распределенных в группы с разными фармакотерапевтическими режимами, не выявлено, что подтверждает однородность выборки. Так, у больных ХОБЛ, включенных в группу лечения С/ФП, средний возраст составил ($58,7 \pm 1,5$) года, в группе ТБ — ($58,7 \pm 1,9$) года, у пациентов, получающих Ф/ИБ — ($56,2 \pm 2,2$) года. Пациенты группы С/ФП (95% мужчин), группы ТБ (75% мужчин) и группы Ф/ИБ (80% мужчин) были сопоставимы по полу. Пациенты достоверно не различались в группах лечения С/ФП, ТБ и Ф/ИБ по таким параметрам, как балл MMRC ($(2,1 \pm 0,2)$; $(2,2 \pm 0,2)$; $(1,8 \pm 0,2)$ балла соответственно), баллы оценки влияния вопросника

SGRQ ((49,6 ± 4,9); (56,5 ± 3,9) и (48,4 ± 4,4) балла соответственно), длина пути, преодоленного за фиксированное время ((334,0 ± 22,0); (332,3 ± 18,8); (349,0 ± 20,6) м соответственно), индекс VODE (4,4 ± 0,4; 4,4 ± 0,5; 3,7 ± 0,4 соответственно). Такие показатели функции внешнего дыхания, как объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) (в среднем у всех больных ХОБЛ (37,2 ± 1,9)%), функция жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ((61,2 ± 2,5)%) были сопоставимы в разных группах лечения на визите 1, что также свидетельствует об однородности выборок. Соотношение ОФВ₁ и ФЖЕЛ было выше в группе Ф/ИБ (52,5 ± 2,0%) в сравнении с группой С/ФП ((45,3 ± 2,5)%) ($p < 0,05$).

Более чем у трети больных ХОБЛ (35%) отсутствовала положительная динамика к концу исследования. В каждой из групп лечения выявлены пациенты со снижением ОФВ₁ за период наблюдения (24 нед) при регулярной базисной терапии, соответствующей рекомендациям GOLD (2009) и клиническим рекомендациям (пульмонология) под ред. А.Г. Чучалина [4] (рис. 2).

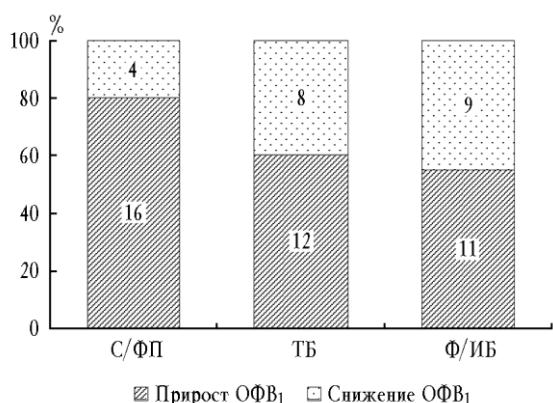


Рис. 2. Структурная характеристика разных групп лечения по динамике показателей функции легких (ОФВ₁) в течение периода наблюдения (24 нед)

Для определения факторов, ассоциированных с худшим эффектом лечения, когорта пациентов, страдающих ХОБЛ, была разделена по факту прироста ОФВ₁ к окончанию периода наблюдения. В результате стратификации больных выявлены статистически значимые различия по ряду иммунологических параметров между группами с приростом и падением ОФВ₁ за период 6-месячного наблюдения (табл. 1).

Установлено, что исходный уровень Т-reg клеток пациентов, характеризующихся отсутствием прироста ОФВ₁ к окончанию периода лечения составил (9,80 ± 1,30)% (CD4⁺FoxP3⁺) и (2,40 ± 0,06)% (CD25⁺FoxP3⁺). У больных, достигших прироста ОФВ₁, исходный уровень Т-клеток с фенотипом CD4⁺FoxP3⁺ составил (6,10 ± 1,03)% при уровне CD25⁺FoxP3⁺ (1,70 ± 0,37)%. Учитывая, что при таком разделении между группами зарегистрированы статистически значимые различия по уровню CD4⁺FoxP3⁺ клеток (9,8 ± 1,3)% против (6,10 ± 1,03)%; $p = 0,012$) и содержанию CD25⁺FoxP3⁺ на момент включения ((2,4 ± 0,06)% против (1,70 ± 0,37)%; $p = 0,0195$), проведена стратификация пациентов по этим двум признакам для дальнейшего анализа данных.

Таблица 1

Сравнительная характеристика содержания Т-reg у больных ХОБЛ на визите 1 в зависимости от ответа на терапию (динамика ОФВ₁), %

| Параметр | Прирост ОФВ ₁ (45 человек) | Снижение ОФВ ₁ (15 человек) |
|---------------------------------------|--|---|
| CD4 ⁺ CD25 ⁺ | 61,2 ± 3,10 | 62,6 ± 3,60 |
| CD4 ⁺ CD25 ^{high} | 2,7 ± 0,47 | 3,1 ± 0,55 |
| CD4 ⁺ FoxP3 ⁺ | 6,1 ± 1,03 | 9,8 ± 1,30* |
| CD25 ⁺ FoxP3 ⁺ | 1,7 ± 0,37 | 2,4 ± 0,06* |

* $p < 0,05$ по сравнению с показателями у лиц с увеличением ОФВ₁ за 6 мес лечения.

Транскрипционный фактор (factor forkhead box P3 — FoxP3) считается специфичным внутриклеточным маркером идентификации индуцибельных Treg, который также важен для развития и функциональной активности Т-reg. Продемонстрировано, что FoxP3 блокирует способность транскрипционных факторов NFAT и NFκB индуцировать их гены и, как следствие, подавляет транскрипцию гена ИЛ-2 и других генов цитокинов (ИЛ-4 и ИНФ-γ), тем самым инактивируя иммунные клетки [11].

В когорту лиц с низким значением иммунорегуляторной активности вошли пациенты с исходным уровнем субпопуляции Т-reg (CD4⁺FoxP3⁺) менее 7% (27 человек). В группу с высокими регуляторными показателями включены больные ХОБЛ с уровнем субпопуляции Т-reg (CD4⁺FoxP3⁺) более 7% (33 человека).

Установлено, что больные ХОБЛ со значениями уровня CD4⁺FoxP3⁺ выше 7% исходно характеризовались более редкими дневными и ночными с приступами удушья, коротким стажем болезни, низким нутритивным статусом (табл. 2).

Однако положительной динамики клинико-функциональных параметров у когорты лиц с высокими регуляторными показателями в результате 24-недельного периода лечения во всех трех группах терапии не наблюдалось ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная клинико-функциональная характеристика больных ХОБЛ с разным уровнем CD4⁺FoxP3⁺

| Исследуемый параметр | CD4 ⁺ FoxP3 ⁺ более 7% (33 человека) | | CD4 ⁺ FoxP3 ⁺ менее 7% (27 человек) | | p |
|---|--|---------------|---|---------------|-------------------|
| | Исходно | После лечения | Исходно | После лечения | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Количество дневных приступов удушья в течение последних 7 сут | 15,1 ± 2,31 | 15,3 ± 2,74 | 20,1 ± 2,23 | 17,2 ± 3,37 | $p_{1-3} = 0,043$ |
| Количество ночных приступов удушья в течение последних 7 сут | 2,2 ± 0,69 | 2,0 ± 0,70 | 5,1 ± 1,10 | 2,2 ± 0,86* | $p_{1-3} = 0,048$ |
| Продолжительность заболевания, лет | 9,3 ± 1,29 | — | 12,0 ± 1,80 | — | $p_{1-3} = 0,037$ |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 24,7 ± 0,74 | 24,7 ± 0,85 | 27,0 ± 0,55 | 27,2 ± 1,12 | $p_{1-3} = 0,023$ |
| Оценка влияния, SGRQ, балл | 48,9 ± 3,38 | 46,6 ± 3,52 | 53,3 ± 0,36 | 48,2 ± 4,13* | # |
| ОФВ ₁ , % | 37,8 ± 2,44 | 43,3 ± 2,72 | 37,7 ± 3,08 | 46,6 ± 3,39* | # |
| Индекс BODE | 4,4 ± 0,39 | 3,81 ± 0,39 | 4,1 ± 0,37 | 3,46 ± 0,43 | # |

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

$p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-4} > 0,05$.

Лица с уровнем CD4⁺FoxP3⁺-клеток менее 7% характеризовались значимым снижением частоты приступов удушья ($p < 0,05$), уменьшением балла оценки «влияния» по SGRQ с (53,29 ± 0,36) балла на визите 1 до (48,24 ± 4,13) балла на визите 4 ($p = 0,031$); стабильным ростом ОФВ₁ с (37,7 ± 3,08)% (визит 1) до (46,63 ± 3,39)% (визит 4) — критерий Фридмана $p = 0,00058$; снижением индекса BODE с (4,10 ± 0,37) балла (визит 1) до (3,46 ± 0,43) балла (визит 4) ($p = 0,045$). Особенно выраженным прирост ОФВ₁ оказался в группах лечения С/ФП и Ф/ИБ (рис. 3—5).

Таким образом, исходно низкое содержание CD4⁺FoxP3⁺-клеток при ХОБЛ ассоциировано с уменьшением клинических проявлений болезни (частоты приступов удушья, интенсивности одышки, индекса BODE, оценки «влияния» по SGRQ) в результате лечения. Так, исходный недостаток T-reg-

клеток периферической крови способствует персистенции воспаления в дыхательных путях при ХОБЛ. Применение медикаментозных препаратов (ИГКС) приводит к активации отдельных субпопуляций T-регуляторных клеток и супрессии иммунокомпетентных клеток, вовлеченных в воспалительный каскад (нейтрофилов, Th1 и Th2). Так, результаты исследований по влиянию С/ФП на уровень T-reg периферической крови выявили достоверное увеличение субпопуляции CD4⁺FoxP3⁺-клеток периферической крови в сравнении с исходным уровнем спустя 3 мес терапии, сопровождающееся положительной клинической динамикой, уменьшением количества нейтрофилов и снижением уровня ИЛ-8, ИЛ-17A, ФНО-α в мокроте больных ХОБЛ [20].

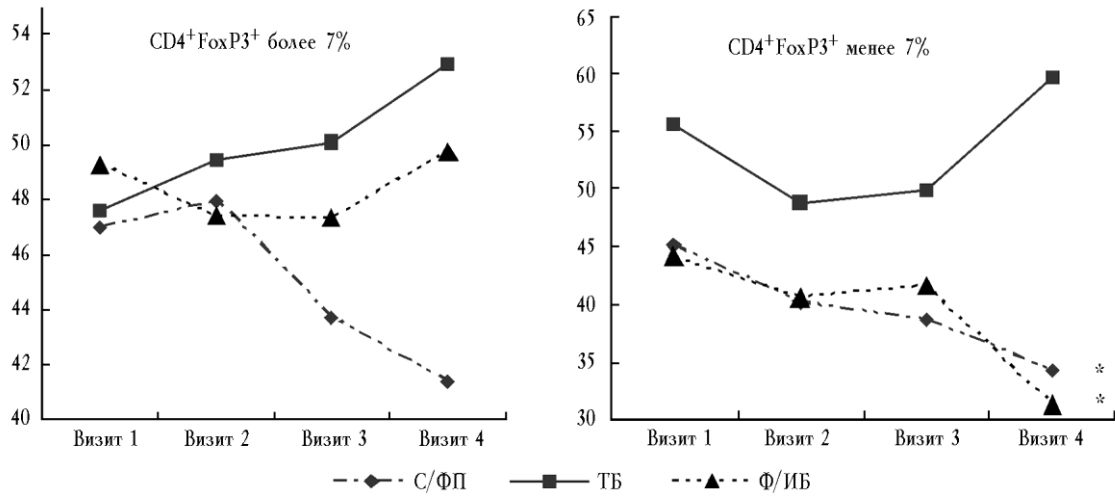


Рис. 3. Динамика оценки влияния по SGRQ в разных группах лечения при стратификации по уровню CD4⁺FoxP3⁺: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями

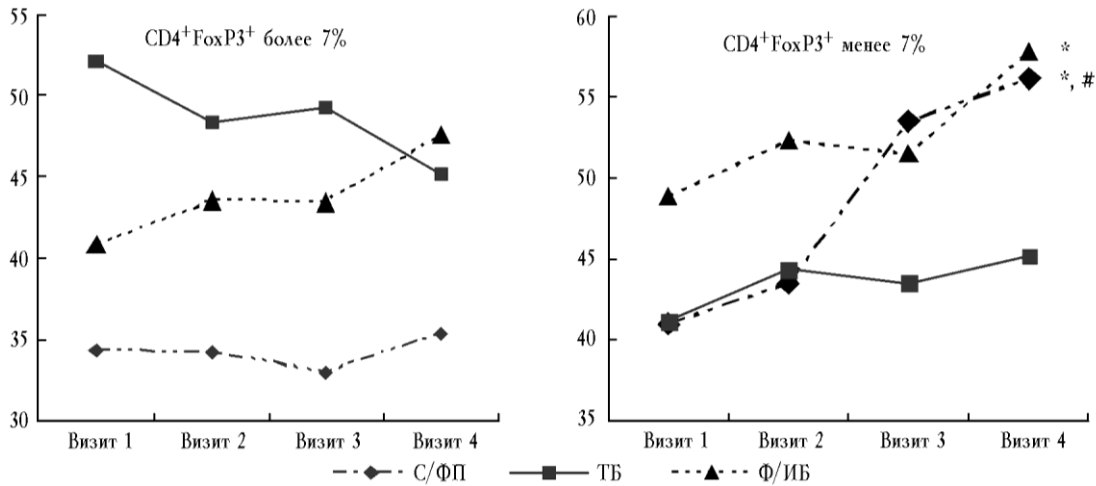


Рис. 4. Динамика OFV₁ в разных группах лечения при стратификации по уровню CD4⁺FoxP3⁺: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями; # — $p < 0,05$ в динамике (критерий Фридмана)

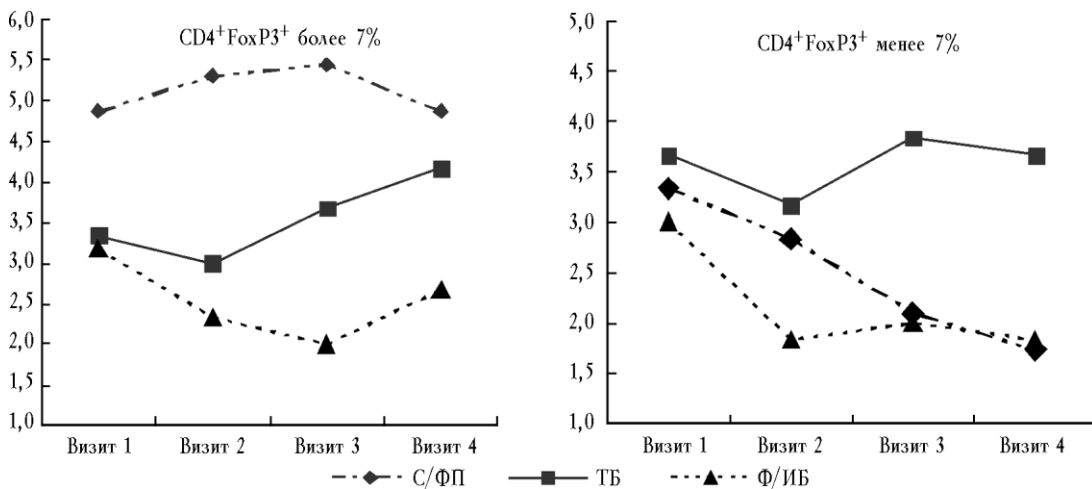


Рис. 5. Динамика индекса BODE в разных группах лечения при стратификации по уровню CD4⁺FoxP3⁺: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями; # — $p < 0,05$ в динамике (критерий Фридмана)

Ранее было продемонстрировано, что ХОБЛ характеризуется высоким уровнем естественных (CD4⁺CD25^{high}) Т-клеток в сравнении с бронхиальной астмой и контрольными значениями, с наибольшим содержанием этих клеток при эмфизематозном фенотипе в сравнении с бронхитическим и смешанным [3]. Выявленное отсутствие ответа на комбинированную бронхолитическую и противовоспалительную терапию у больных ХОБЛ с исходно высокими регуляторными показателями (высоким относительным содержанием CD4⁺FoxP3⁺-Т-клеток) может свидетельствовать о дефекте Т-регуляторной системы у отдельной группы пациентов с ХОБЛ, что требует дальнейшего изучения, также данный факт необходимо учитывать при выборе базисного лечения.

Заключение

Таким образом, в рамках проведенного исследования продемонстрирована ассоциация высоких регуляторных показателей при ХОБЛ с низким эффектом противовоспалительной терапии, что может учитываться при решении вопроса о назначении базисных медикаментозных препаратов, а также может быть использовано при разработке новых подходов в лечении ХОБЛ.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007—2013 годы» (ГК № 16.512.11.2112 от 21.02.2011 г.) и Федеральной целевой программы «Проведение научных исследований коллективами научно-образовательных центров в области фундаментальной медицины и физиологии» комплекса России на 2007—2013 годы» (ГК № 02.740.11.0716 от 05.04.2010 г.).

Литература

1. Авдеев С.Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии // Пульмонология. 2010. № 1. С. 23—29.
2. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. и др. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2009. №4. С. 64—68.
3. Кириллова Н.А., Деев И.А., Кремер Е.Э. и др. Субпопуляции Т-регуляторных клеток при бронхиальной астме и гетерогенных фенотипах хронической обструктивной болезни легких // Бюл. сиб. медицины. 2011. Т. 10, № 1. С. 48—54.
4. Пульмонология (клинические рекомендации) / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 264 с.
5. Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. 568 с.
6. Черняк Б.А., Петровский Ф.И. Воспаление при ХОБЛ: клиническое значение и возможности фармакотерапевтического контроля // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2008. № 1. С. 23—28.
7. Ярулин А.А., Донецкова А.Д. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор FOXP3 // Иммунология. 2006. № 3. С. 176—188.
8. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype / Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators // PLoS One. 2012. V. 7(5). e37483.
9. American Lung Association. Trends in COPD (chronic bronchitis and emphysema): morbidity and mortality. American Lung Association, Epidemiology and Statistics Unit, Research and Program Services Division. April. Accessed January 12, 2010. Available at: http://www.lungusa.org/assets/documents/COPD_APRIL_2009.pdf.
10. Barnes P.J. Emerging pharmacotherapies for COPD // Chest. 2008. V. 134. P. 1278—1286.
11. Bettelli E., Dastrange M., Oukka M. Foxp3 interacts with nuclear factor of activated T cells and NF-κ to repress cytokine gene expression and effector functions of T helper cells // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005. V. 102, № 14. P. 5138—5143.
12. Gadgil A., Duncan S.R. Role of T-lymphocytes and pro-inflammatory mediators in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2008. V. 3. P. 531—541.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2009. www.goldcopd.org.
14. Grumelli S., Corry D.B., Song L.Z. et al. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema // PLoS Med. 2004. V. 1, № 1. e8.
15. Han M.K., Agustí A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. V. 182, № 5. P. 598—604.
16. Larche M. Regulatory T cells in allergy and asthma // Chest. 2007. V. 132, № 3. P. 1007—1014.
17. Lewkowicz P., Lewkowicz N., Sasiak A. et al. Lipopolysaccharide-activated CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells inhibit neutrophil function and promote their apoptosis and death // J. Immunol. 2006. V. 177, № 10. P. 7155—7163.
18. Sakaguchi S., Sakaguchi N. Regulatory T cells in immunologic self-tolerance and autoimmune disease // Int. Rev. Immunol. 2005. V. 24. P. 211—222.
19. Selivanova P.A., Kulikov E.S., Kozina O.V. et al. Differential

Кириллова Н.А., Деев И.А., Кремер Е.Э. и др. Эффективность базисной терапии и уровень Т-регуляторных клеток при ХОБЛ

expression of the β 2-adrenoreceptor and M3-cholinoreceptor genes in bronchial mucosa of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2012. V. 108 (1). P. 39—43.

20. Yang L., Ma Q., Yaoet W. et al. Relationship between the anti-inflammatory properties of salmeterol/fluticasone and the expression of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in COPD // Respiratory Research. 2011. V. 12. 142.

Поступила в редакцию 19.07.2012 г.

Утверждена к печати 09.10.2012 г.

Сведения об авторах

Н.А. Кириллова — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

И.А. Деев — д-р мед. наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Е.Э. Кремер — аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии СибГМУ, мл. науч. сотрудник отдела гематологии, иммунологии и морфологии ЦНИЛ 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).

Г.Э. Черногорюк — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

Е.С. Куликов — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

С.В. Федосенко — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Кириллова Наталья Александровна, тел. 8-913-888-0637; e-mail: kirillova.natalya@gmail.com