

Индукция сигаретным дымом выброса миелопероксидазы лейкоцитами больных хроническими обструктивными заболеваниями легких

О.В. Смирнова

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Inductions by cigarette smoke the myeloperoxidase release from leukocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease

A. Smirnova

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Целью работы было разработать и апробировать метод определения выделения миелопероксидазы (МПО) из нейтрофилов под влиянием сигаретного дыма и экстракта табака при хронических обструктивных заболеваниях легких.

Материал и методы. В исследование включали больных с хронической обструктивной болезнью легких средней степени тяжести (критерии GOLD, n=37 (из них курильщиков 22); 49(42;64) лет), пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы (критерии GINA, n=42 (из них курильщиков 12); 47 (39;56) лет). Кровь для исследования у больных забирали из вены утром натощак на вторые сутки поступления в стационар. Контрольная группа состояла из здоровых доноров без респираторной патологии (n=26 (из них курильщики 8); 44 (35;57) лет). Использовали реакцию выброса миелопероксидазы из лейкоцитов крови после их инкубации с растворами (сигаретного дыма и экстракта табака).

Результаты. Установлено, что после инкубации лейкоцитов крови больных хроническими обструктивными заболеваниями с растворами сигаретного дыма происходит дегрануляция нейтрофилов с выбросом МПО. В группе больных с аллергической БА (n=42) реакция была положительна у 30 больных с водным экстрактом табака, у 31 больного с раствором сигаретного дыма. В группе ХОБЛ (n=37) реакция была положительна у 21 больного с водным экстрактом табака, у 31 больного с раствором сигаретного дыма. У курильщиков с ХОБЛ выброс МПО был ниже, чем у некурящих больных ХОБЛ. В контрольной группе (n=26) положительная реакция наблюдалась реже: у 2 доноров с водным экстрактом табака, у 9 доноров с раствором сигаретного дыма.

Вывод. Для оценки гиперчувствительности нейтрофилов к сигаретному дыму и экстракту табака при ХОБЛ и БА рекомендовано использовать реакцию выброса МПО.

Summary

Objective. Aim was the development and testing of a method of diagnostics of hypersensitivity to cigarette smoke solution and extract of tobacco in chronic obstructive pulmonary disease by evaluating the myeloperoxidase release from neutrophils.

Material and methods. The patients with chronic obstructive pulmonary disease of moderate severity (GOLD, n = 37 (22 smokers); age 49 (42; 64)) and patients with allergic bronchial asthma (GINA, n = 42 (12 smokers); age 47 (39; 56)) were included in the study. The control group consisted of healthy donors without respiratory pathology (n = 26 (8 smokers), age 44 (35; 57)). We used the reaction of myeloperoxidase release with solutions toxicants extract of tobacco, cigarette smoke solution) for diagnostic. Blood for the study patients were taken from a vein on an empty stomach on the second day of arrival in the morning.

Results. The MPO release from neutrophils occurred during the incubation of leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease with solutions cigarette smoke. In patients with allergic asthma (n = 42), the reaction was positive in 30 patients with an extract of tobacco, 31 patients with a cigarette smoke solution. In patients with COPD (n = 37), the reaction was positive in 21 patients with an extract of tobacco, 31 patients with a cigarette smoke solution. MPO release was lower to smokers with COPD than non smokers-COPD patients. In the control group (n = 26), the reaction was positive in 2 donors with an extract of tobacco, 9 donors with cigarette smoke solution.

Conclusion. The diagnostic tests to evaluate neutrophil hypersensitivity to cigarette smoke in COPD and asthma were developed and approved. Proposed method allows determining the hypersensitivity of leukocytes to the cigarette smoke, which may be one of the diagnostic criteria for these diseases.

Ключевые слова

Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, миелопероксидаза, нейтрофилы, сигаретный дым.

Key words

Chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, myeloperoxidase, cigarette smoke.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) относятся к числу наиболее часто встречающихся хронических болезней человека [1]. Именно БА и ХОБЛ обуславливают около 2/3 случаев стойкой утраты трудоспособности, связанной с заболеваниями органов дыхания. Ежегодно от хронических респираторных заболеваний умирает 4 миллиона человек [2, 3, 4]. По данным Всемирной организации здравоохранения, к 2020г. ХОБЛ будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е место в структуре смертности и станет причиной около 5 млн смертей в год [1]. В Республике Беларусь (на 0,5 млн населения) насчитывается около 60 тыс. пациентов с ХОБЛ и столько же с БА [5].

Одним из существенных патогенетических факторов развития заболевания является вдыхание токсикантов. Токсиканты, включая сигаретный дым и выбросы в атмосферу газов, действуют, в первую очередь, на эпителий слизистой оболочки бронхов и клетки врожденного иммунитета (дендритные, макрофаги, нейтрофилы) через Toll-рецепторы, это приводит к выделению группы провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, хемокины и др.) [6].

По данным Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики Беларусь количество выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух в 2013 году составило 1373,7 тыс. тонн или 147 килограмм на каждого жителя нашей страны, из них 2/3 занимают выбросы от мобильных источников (98 кг) [7].

Сохраняется высокая распространенность курения. По последним данным Всемирной организации здравоохранения, в большинстве стран Европы доля взрослого населения, курящего ежедневно, находится в пределах 20–30%. В Латвии, Литве, Польше и Украине уровень распространенности ежедневного курения составил от 25% до 27%. При этом самый низкий среди стран Европы уровень распространенности ежедневного курения среди взрослого населения отмечен в Швеции (11%), Исландии (14%), Великобритании (14%), самый высокий — в Австрии (44%), Греции (36%) и России (34%), в Беларуси (24%).

Сигаретный дым содержит более чем 4000 химических веществ [8]. Употребление табака

является самой значительной предотвратимой причиной смерти и в настоящее время, по данным ВОЗ, приводит к смерти каждого десятого взрослого человека в мире. Ежегодно от «табачной эпидемии» в мире умирают около 6 млн человек (более 600 тыс. из которых, не являясь курильщиками, умирают из-за воздействия вторичного табачного дыма). При отсутствии действий к 2030 году эта цифра вырастет до 8 млн человек. Во всемирном масштабе это больше чем туберкулез, материнская смертность, дорожно-транспортные происшествия, самоубийства и убийства вместе взятые.

Хронический воспалительный процесс при обструктивных заболеваниях легких развивается у генетически детерминированных лиц при воздействии аллергенов или токсикантов [6]. Длительное или массивное воздействие приводит гиперактивации системы иммунитета и реализации неконтролируемого воспалительного ответа.

В большинстве случаев при развитии эозинофильного воспаления формируется гиперреактивность аллергической БА, при развитии нейтрофильного – гиперреактивность при ХОБЛ. В то же время описаны нейтрофильный фенотип при БА и сочетание ХОБЛ с БА (оверлапсиндром) [2, 3, 4].

Диагностика сенсibilизации и гиперреактивности при эозинофильном воспалении как *in vitro*, так и *in vivo* широко используется в клинической практике. Это лабораторные тесты дегрануляции и активации базофилов методом проточной цитометрии, иммуноферментный анализ с использованием коммерческих аллергосорбентных тест систем. *In vivo* используют кожные тесты, ингаляционные провокационные тесты с водно-солевыми коммерческими экстрактами аллергенов, гистамином.

Диагностические тесты при нейтрофильном воспалении индуцированном токсикантами не разработаны. Нет методов определения гиперчувствительности к табаку и сигаретному дыму.

На нейтрофилах, как и на других гранулоцитах имеются низкоаффинные Fc-рецепторы для IgGFc γ RII (CD32) и FcRIII (CD16), для IgA (Fc α R), а также рецепторный белок Mac-2/е, связывающий IgE. Известно, что у некоторых лиц, прежде

всего атопиков, в связи с генетической предрасположенностью и/или под влиянием цитокинов, изменена и усилена экспрессия Fc-рецепторов - имеются высокоаффинные рецепторы FcγRI (CD64) для IgG и FcεRI для IgE [9].

IgG и IgE связанные с гранулоцитами, в частности нейтрофилами, при взаимодействии с аллергеном вызывают повреждение клеток и выброс гранул. В результате антителозависимой дегрануляции нейтрофилов происходит выброс медиаторов, ферментов и хемотаксических факторов.

В развитии обструктивных заболеваний важную роль играют миелопероксидаза (МПО), металлопротеазы, эластаза, катепсин G, протеиназа-3, лактоферрин, простагландины, тромбосан, интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор некроза опухоли - α (ФНО-α) и др [10]. МПО, ИЛ-8, лейкотриен В4 используют в качестве маркеров активации нейтрофилов.

МПО является наиболее распространенным провоспалительным ферментом в азурофильных гранулах нейтрофилов и составляет примерно 5% от их сухой массы.

Основной антибактериальный эффект МПО связывают с окислением аниона хлора в присутствии перекиси водорода до гипохлорита, который обладает антибактериальным действием за счёт вызываемого оксидативного стресса.

Кроме антибактериального эффекта МПО аутокринно может изменять внутриклеточные сигнальные пути в нейтрофилах усиливая синтез и экспрессию интегринов CD11b/CD18. Повышенный уровень молекул межклеточной адгезии приводит к прилипанию нейтрофилов к эндотелиальной стенке (что не происходит в норме) и инициации воспалительного ответа в том числе и аутоиммунного.

Анализ активности МПО предлагается использовать в диагностике воспалительных и аутовоспалительных заболеваний. Было обнаружено, что миелопероксидаза вовлечена в патогенез множества заболеваний, в том числе атеросклероза, инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, рака легких [10].

Мета-анализ статей [11] посвященных МПО при ХОБЛ показал высокий уровень МПО в мокроте у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой, особенно во время обострения. Кроме того терапия теофиллином уменьшала нейтрофильное воспаление, которое сопровождалось снижением МПО мокроты. МПО может быть потенциально полезным неинвазивным

биомаркером оценки воспаления дыхательных путей.

Мы обнаружили, что после инкубации лейкоцитов больных хроническими обструктивными заболеваниями с модельными растворами сигаретного дыма происходит дегрануляция нейтрофилов с выбросом МПО, активность которой можно определить в надосадочной жидкости.

Целью нашей работы было разработка и апробация метода для выделения МПО из нейтрофилов диагностики гиперчувствительности к сигаретному дыму при хронических обструктивных заболеваниях легких путем оценки.

Материал и методы

Характеристика больных. Исследование проведено на базе аллергологического и пульмонологического отделений УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2013-2014 годах.

В исследование включали больных с ХОБЛ средней степени тяжести (критерии GOLD, n=37), пациентов с аллергической формой БА (критерии GINA, n=42). Контрольная группа состояла из здоровых волонтеров без респираторной патологии (n=26). Все участники исследования дали и собственноручно заполнили добровольное информированное согласие. Демографическая и клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Группы были однородны по возрасту, продолжительности заболевания, количеству обострений. Они различались по полу, статусу курения и индексу массы тела. В группе пациентов с ХОБЛ преобладали мужчины с высоким статусом курения и низким индексом массы тела, что соответствует общемировой статистике.

Сенсибилизацию к бытовым и пыльцевым аллергенам оценивали провокационными внутрикожными (с коммерческими водно-солевыми экстрактами бытовых аллергенов) и скарификационными (с коммерческими водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов) тестами.

Двадцати двум больным с ХОБЛ и двум с БА не проведено тестирование в связи с наличием противопоказаний: хроническое легочное сердце с явлениями недостаточности, выраженная эмфизема легких, пневмосклероз, артериальная гипертензия высокой степени, сахарный диабет 2 типа субкомпенсация.

Постановка реакции выброса миелопероксидазы

Известно, что под влиянием аллергенов лейкоциты больных аллергическими заболеваниями

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика больных

Показатели	ХОБЛ n=37	БА n=42	Контрольная группа n=26
Возраст, г.	49(42;64)	47 (39;56)	44 (35;57)
Пол, м/ж	23/14*	15/27	8/18
Длительность заболевания, г.	14(5;19)	15 (4;25)	0
Индекс курения (пачка лет)	21 (8;39)*	13 (0;25)	8 (0;14)*
Статус курения, да/нет	22/15*	12/30	8/18
Сенсибилизация к бытовым и/или пыльцевым (да/нет/не определяли)	2/15/22*	38/2/2*	5/21/0*
Число обострений за последний год	3 (2;4)	3 (2;3)	0
Индекс массы тела, кг/м ²	24,3±3,5*	28±4,5	26,3±3,7

Примечание: Данные представлены как Ме (25;75), * p<0.05.

выделяют МПО [11]. Этот метод был принят за основу. В реакции использовали приготовленные растворы сигаретного дыма и водного экстракта табака.

Для приготовления экстракта использовали одну сигарету и 5,0 мл стерильного физиологического раствора. Сигарету измельчали, заливали стерильным физиологическим раствором, настаивали 24 часа при комнатной температуре. Затем настой фильтровали. Непосредственно перед постановкой теста маточный раствор разводили 1:100 стерильным физиологическим раствором.

Для приготовления раствора сигаретного дыма использовали стерильную пробирку на 10 мл с плотно закрывающейся крышкой. В пробирку вносили 5 мл стерильного физиологического раствора и опускали до ее дна стеклянную стерильную трубку. Через эту трубку выдыхали под давлением сигаретный дым при выкуривании одной сигареты, который проходил через физиологический раствор. Пробирку с раствором плотно закрывали пробкой. В результате в физиологическом растворе находились растворимые фракции сигаретного дыма.

Кровь 10 мл для исследования у больных забирали из вены в пробирку с гепарином (20 ед/мл) утром натощак на вторые сутки поступления в стационар.

Ход реакции

После отстаивания крови, отсасывали плазму с лейкоцитами, центрифугировали при 1500 об/мин, плазму отсасывали, осадок лейкоцитов разводили физиологическим раствором до консистенции 2 млн/мл.

В круглодонные лунки иммунологических планшет вносили 0,1 мл (100 мкл) раствора сигаретного дыма или экстракта табака. Их концентрации были испытаны с лейкоцитами доноров так, что не влияли на выброс МПО в 8 случаях из 10. Добавляли равный объем лейкосуспензии. Пробы дублировали. Параллельно ставили холостые пробы лейкосуспензии каждого пациента со стерильным физиологическим раствором (отрицательный контроль). Смесь инкубировали 45 мин при 37°C. Центрифугировали на планшеточной центрифуге в течение 10 мин при 1500 об/мин. Из каждой лунки круглодонной планшеты осторожно (чтобы не поднять клетки) забирали 50 мкл надосадочной жидкости и переносили в лунку (под тем же номером) плоскодонной планшеты для ИФА. Вносили проявляющей раствор. Инкубировали при комнатной температуре в течении 15-25 мин до появления выраженного окрашивания синего цвета. Реакцию останавливали внесением 50 мкл 4% серной кислоты, цвет раствора изменялся на желтый. Оценку реакции проводили на фотометре при длине волны 450 нм.

Для интерпретации результатов теста использовали ROC кривую (Receiver Operating Characteristic Curve) для расчета оптимального порога отсека (optimal cut-off value).

Статистическая обработка и представление данных. Полученные данные не имели характер нормального распределения. Для статистического анализа применяли непараметрический метод (критерий Краскела — Уоллиса - KW-H, с последующим апостериоральным сравнением методом Ньюмана-Кейлиса). Для определения статистической значимости, в анализе таблиц

сопряжённости использовали критерий Р. Фишера. (Fisher). Значение показателей приводим в виде - медиана и величины интерквартильного размаха Me (25%;75%). Различия считали достоверными при вероятности $p < 0,05$ и мощности метода (β) 20%.

Результаты

По результатам эксперимента с помощью надстройки AtteStat к программе Exell рассчитали оптимальный порог процента прироста активности миелопероксидазы при оптимальных чувствительности $Se \approx$ специфичности Sp .

Для тестов с использованием раствора сигаретного дыма оптимальный порог прироста, обеспечивающий $Se 76\%$ и $Sp 65\%$ равен 6% AUC $0,722 p < 0,05$.

Для тестов с использованием с экстрактом из сигареты оптимальный порог прироста, обеспечивающий $Se 60\%$ и $Sp 100\%$ равен 109% AUC $0,884 p < 0,05$.

В группе больных с аллергической БА ($n=42$) реакция была положительна у 30 больных с водным экстрактом табака, у 31 больного с раствором сигаретного дыма.

В группе ХОБЛ ($n=37$) реакция была положительна у 21 больного с водным экстрактом табака, у 31 больного с раствором сигаретного дыма.

Статистических различий между группами по количеству положительных реакций не было: $p_{BA-ХОБЛ} Fisher=0,239$ с водным экстрактом табака; $p_{BA-ХОБЛ} Fisher=0,411$ с водным раствором сигаретного дыма.

В контрольной группе ($n=26$) реакция была положительна у 2 доноров с водным экстрактом табака ($p_{BA-контроль} Fisher < 0,001$; $p_{ХОБЛ-контроль} Fisher < 0,001$), у 9 доноров с раствором сигаретного дыма ($p_{BA-контроль} Fisher < 0,001$; $p_{ХОБЛ-контроль} Fisher = 0,001$). Следовательно, у больных БА и ХОБЛ нейтрофилы чаще реагируют выбросом МПО на эти растворы, чем у доноров.

Прирост активности МПО (процент от контрольных величин) в надосадочной жидкости после инкубации лейкоцитов с токсикантами представлен в таблице 2.

Обнаружены достоверные различия в группах после инкубации лейкоцитов с водным экстрактом табака ($KW p = 0,001$). Максимальный прирост МПО обнаружен в группе пациентов с БА $155(72;236)\%$ ($p_{BA-контроль} < 0,001$). В группе больных с ХОБЛ - $110(56;178)\%$ ($p_{ХОБЛ-контроль} < 0,001$; $p_{ХОБЛ-БА} = 0,045$). У доноров без респираторной патологии наблюдали незначительный прирост МПО - $22(0;58)\%$.

Раствор сигаретного дыма практически не вызывал дегрануляции лейкоцитов и выброс МПО в контрольной группе $0(0;16)\%$. В группе пациентов с БА прирост активности МПО составил $12(2;34)\%$ ($p_{BA-контроль} = 0,048$). В то время как у пациентов с ХОБЛ отмечалось повышение МПО на $34(13;55)\%$ ($p_{ХОБЛ-контроль} < 0,001$; $p_{ХОБЛ-БА} = 0,002$).

Учитывая различия в группах по статусу курения, нами проанализированы результаты теста среди курильщиков (таб. 3).

В группе больных с ХОБЛ у курильщиков выявлен меньший выброс МПО, чем у некурящих пациентов с ХОБЛ. Возможно, более низкие цифры прироста активности МПО связаны с адаптацией больных к токсикантам, гиперреактивность выражена слабее.

Возможность использования предложенных тестов диагностики гиперчувствительности оценивали, рассчитывая показатели диагностической чувствительности Se , специфичности Sp и точности Ac (таб. 4, таб. 5).

Положительные результаты теста с выявленной *in vivo* гиперчувствительностью к токсикантам считали истинно положительными ТР (TruePositives), а отрицательные – ложноотрицательными FN (FalseNegatives).

Отрицательные результаты у пациентов контрольной группы считали истинно отрицательными TN (TrueNegatives), а положительные – ложноположительными FP (FalsePositives).

Диагностическую специфичность теста (Sp) – способность теста давать отрицательные результаты у здоровых людей рассчитывали по формуле 1:

$$Sp = \frac{TN}{TN+FP} \times 100\% \quad (1)$$

Диагностическую чувствительность теста (Se) – способность теста выявить гиперчувствительность к токсикантам у больных рассчитывали по формуле 2:

$$Se = \frac{TP}{TP+FN} \times 100\% \quad (2)$$

Диагностическую точность теста (Ac) – способность теста правильно отличать больных от здоровых рассчитывали по формуле 3:

$$Ac = \frac{TP+TN}{TP+FP+TN+FN} \times 100\% \quad (3)$$

Диагностическая чувствительность Se (31 позитивный тест из 37 в экспериментальной группе ХОБЛ) и точность Ac у больных ХОБЛ была наи-

Таблица 2. Прирост активности миелопероксидазы в надосадочной жидкости после инкубации лейкоцитов с растворами дыма и табака

Растворы	ХОБЛ (n=37)	БА (n=42)	Контрольная группа (n=26)
Водный экстракт табака (1:100)	110(56;178)%*	155(72;236)%*	22(0;58)%*
Раствор сигаретного дыма(1:100)	34(13;55)%*	12(2;34)%	0(0;16)%

Примечание: * p<0,05 достоверные отличия между группами

Таблица 3. Прирост активности миелопероксидазы в надосадочной жидкости после инкубации лейкоцитов с растворами дыма и табака у курильщиков

Растворы	ХОБЛ (n=37)		БА (n=42)		Контрольная группа (n=26)	
	Курящие (n=22)	Не курящие (n=15)	Курящие (n=12)	Не курящие (n=30)	Курящие (n=8)	Не курящие (n=18)
Водный экстракт табака (1:100)	64(34;106)%*	197(142;233)%*	139(53;172)%	174(105;242)%	47(25;80)%	39(9;50)%
Раствор сигаретного дыма (1:100)	30(12;55)%	45(23;59)%	7(0;22)%	14(2;35)%	6(0;20)%	0(0;16)%

Примечание: * p<0,001 достоверные отличия между группами ХОБЛ курильщики и ХОБЛ некурящие

Таблица 4. Расчет диагностических коэффициентов для метода диагностики гиперчувствительности к растворам дыма и табака у больных с ХОБЛ

Растворы	TP	FN	TN	FP	Se (95% доверительный интервал)	Sp (95% доверительный интервал)	Ac (95% доверительный интервал)
Водный экстракт табака	21	16	24	2	57(46-61)%	92(77-99)%	71(59-77)%
Раствор сигаретного дыма	31	6	17	9	84(73-92)%	65(50-77)%	76(63-86)%

Примечание: TP – истинно положительные результаты, FN – ложноотрицательные результаты, TN – истинно отрицательные результаты, FP – ложно положительные результаты; отличия между результатами обследования опытной и контрольной группами pFisher<0,05по всем токсикантам.

Таблица 5. Расчет диагностических коэффициентов для метода диагностики гиперчувствительности лейкоцитов к растворам дыма и табака у больных с БА

Растворы	TP	FN	TN	FP	Se (95% доверительный интервал)	Sp (95% доверительный интервал)	Ac (95% доверительный интервал)
Водный экстракт табака	30	12	24	2	71(62-75)%	92(77-98)%	79(68-84)%
Раствор сигаретного дыма	31	11	17	9	74(63-82)%	65(49-79)%	70(58-81)%

Примечание: TP – истинно положительные результаты, FN – ложноотрицательные результаты, TN – истинно отрицательные результаты, FP – ложно положительные результаты;отличия между результатами обследования опытной и контрольной группами pFisher<0,05по всем токсикантам.

более высокой 84% и 76% соответственно при использовании раствора сигаретного дыма.

В группе больных БА диагностическая чувствительность Se (31 позитивный тест из 42 в экспериментальной группе БА) была наиболее высокой 74% так же как и в группе ХОБЛ при использовании раствора сигаретного дыма. Это позволяет использовать реакцию выброса миелопероксидазы с раствором сигаретного дыма в качестве скрининга для выявления больных с хроническими обструктивными заболеваниями.

Максимальную специфичность Sp92% (2 ложно позитивных результата из 26 в контрольной группе) показал тест с водным экстрактом табака. Учитывая не высокую чувствительность метода Se57% у больных с ХОБЛ и Se71% у больных БА данный метод целесообразно использовать как тест второго уровня.

Выводы

1. При инкубации лейкоцитов больных хроническими обструктивными заболеваниями с

растворами сигаретного дыма и экстракта табака происходит дегрануляция нейтрофилов с выбросом МПО. Лейкоциты больных ХОБЛ и БА достоверно чаще и сильнее реагировали выбросом МПО на растворы сигаретного дыма и табака, чем лейкоциты доноров, что позволяет использовать данный метод для диагностики к ним гиперчувствительности нейтрофилов.

2. У курящих и некурящих больных с ХОБЛ обнаружены различия в чувствительности лейкоцитов к водным экстрактам сигарет. У курильщиков с ХОБЛ выброс МПО был ниже, чем у некурящих больных ХОБЛ. Вероятно, со временем вырабатывалась толерантность к компонентам сигарет и гиперчувствительность нейтрофилов снижалась.
3. В группе больных с аллергической БА прирост МПО был выше, чем у больных ХОБЛ к водному экстракту табака, а у больных ХОБЛ был выше, чем при БА к сигаретному дыму.

Литература

1. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. WHO Jean Bousquet and Nikolai Khaltaev editors. World Health Organization, 2007: 147 p.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). Под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012: 108 с.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012: 80 с.
4. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD [Electronic resource]. Global initiative for chronic obstructive lung disease. 2014. Mode of access: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf. Date of access: 18.03.2015.
5. Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Лаптева И.М. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких у городских жителей. *Здравоохранение* 2013; №7: 21-25.
6. Новиков Д.К., Смирнова О.В. Иммунодефицитный и аутоиммунный фенотипы хронической обструктивной

- болезни легких. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2014; №2: 74-86.
7. Статистический сборник Белстат «Охрана окружающей среды в Республике Беларусь», 2014.
8. Xu Y. et al. Cigarette smoke (CS) and nicotine delay neutrophil spontaneous death via suppressing production of diphosphoinositol pentakisphosphate. *PNAS*. 2013; Vol. 110, №19: 7726-7731.
9. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология: руководство. М.:Мед.лит., 2009: 464 с.
10. Pulli B., Ali M., Forghani R. et al. Measuring Myeloperoxidase Activity in Biological Samples. *PLOS ONE*. 2013; Vol. 8, №7: 967-976.
11. Zhu A. et al. Sputum myeloperoxidase in chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Medical Research*. 2014; №1: 12-19.
12. Новиков П.Д., Новикова Н.Д. Диагностика аллергии в реакции выброса миелопероксидазы под влиянием аллергена. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2002; №1: 63-68.

Сведения об авторе:

Смирнова О.В., к.м.н., доцент
210602 Беларусь, Витебск, пр-т Фрунзе, 27,
Витебский государственный медицинский университет,
кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК
Тел.: (80212) 575-380
E-mail: all-vgmu@mail.ru.

Поступила 20.02.2015 г.