

ВЛИЯНИЕ АЭРОТОКСИКАНТОВ НА ВЫБРОС ЦИТОКИНОВ ЛЕЙКОЦИТАМИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Ищенко О.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск,
Республика Беларусь

Резюме. Хронический воспалительный процесс при обструктивных заболеваниях легких, развивается у генетически предрасположенных лиц при длительном или массивном воздействии аллергенов или аэротоксикантов. В результате такого действия происходит гиперактивация системы иммунитета и, как следствие, неконтролируемый воспалительный ответ. Целью исследования было определение уровня цитокинов в надосадочной жидкости после инкубации лейкоцитов пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой с аэротоксикантами: раствором сигаретного дыма, водного экстракта табака сигарет и раствора выхлопных газов двигателя внутреннего сгорания. Цитокины определяли методом ИФА в надосадочной жидкости после инкубации лейкоцитов периферической венозной крови с аэротоксикантами. Для исследования, через двое суток после окончания инфузионной терапии глюкокортикоидными, периферическую венозную кровь 10 мл пациентов забирали в пробирку с гепарином. После отстаивания крови, удаляли плазму с лейкоцитами, центрифугировали 1500 об/мин. Осадок лейкоцитов разводили стерильным физиологическим раствором до консистенции 2 млн клеток на 1 мл раствора. Один образец лейкосуспензии каждого пациента разделяли на 4 лунки планшета по 100 мкл. В три лунки добавляли равный объем модельных растворов, имитирующих действие токсикантов. В четвертую — стерильный физиологический раствор хлорида натрия (спонтанная реакция). Смесь выдерживали при 37 °С 45 мин. Центрифугировали на планшетной центрифуге в течение 10 мин. Для ИФА анализа из каждой лунки планшета 50 мкл надосадочной жидкости переносили в лунку другого планшета и маркировали тем же номером. В результате исследования было обнаружено, что растворы сигаретного дыма и выхлопных газов вызывали выброс IL-1 β лейкоцитами у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, но не в контрольной группе здоровых лиц. Наблюдали спонтанное увеличение уровня IL-1 β у пациентов с бронхиальной астмой. Раствор экстракта сигарет вызывал повышение уровня TNF α в надосадочной жидкости у больных ХОБЛ. При воздействии раствором выхлопных газов выявлено повышение уровня TGF- β у больных бронхиальной астмой по сравнению со спонтанной активацией ($p < 0,05$), а также повышение уровня IFN γ у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Не выявлено статистически значимых изменений уровней IL-6, IL-2, IL-4, IL-12, IFN α при воздействии аэротоксикантов на лейкоциты больных ХОБЛ, бронхиальной астмой и здоровых лиц.

Ключевые слова: цитокины, аэротоксиканты, ХОБЛ, бронхиальная астма

Адрес для переписки:

Ищенко Оксана Владимировна
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»
210009, Республика Беларусь, г. Витебск,
пр. Фрунзе, 112, корп. 4, кв. 19.
Тел.: +375 (336) 75-49-08.
E-mail: oksana_is20027@mail.ru

Address for correspondence:

Aksana U. Ishchanka
Vitebsk State Medical University
210009, Republic of Belarus, Vitebsk, Frunze ave., 112,
bldg 4, apt 19.
Phone: +375 (336) 75-49-08.
E-mail: oksana_is20027@mail.ru

Образец цитирования:

О.В. Ищенко «Влияние аэротоксикантов на выброс
цитокинов лейкоцитами при хронических
обструктивных заболеваниях легких» // Медицинская
иммунология, 2022. Т. 24, № 6. С. 1237-1248.
doi: 10.15789/1563-0625-EOT-2390

© Ищенко О.В., 2022

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.U. Ishchanka "Effect of toxic air pollutants on the cytokine
release by leukocytes in patients with chronic obstructive
pulmonary disease", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 6,
pp. 1237-1248. doi: 10.15789/1563-0625-EOT-2390

© Ishchanka A.U., 2022

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-2390

EFFECT OF TOXIC AIR POLLUTANTS ON THE CYTOKINE RELEASE BY LEUKOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Ishchanka A.U.

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Abstract. Chronic inflammation in obstructive pulmonary disease develops in genetically predisposed individuals with prolonged or massive exposure to allergens or toxic air pollutants. This effect leads to hyperactivation of immune system and development of uncontrolled inflammatory response. The aim of the study was to determine the level of cytokines in the supernatant of leukocytes from the patients with COPD and asthma following incubation with air toxicants, i.e., a solution of cigarette smoke, an extract of cigarette tobacco, or a solution of exhaust combustion gases. The cytokines were determined by ELISA in the supernatants following exposure of peripheral venous blood leukocytes to the toxicants. To perform the assays, 10-mL samples of peripheral venous blood from the patients were taken into the test tubes with heparin (20 U/mL) in the morning time, not earlier than 2 days after therapeutic infusions of glucocorticosteroids. After gravity sedimentation, the leukocyte-rich was removed, centrifuged at 1500 rpm, then the liquid was discarded, and the leukocyte pellets were diluted with buffered saline ($2 \cdot 10^6$ cells/mL). Individual leukocyte suspensions were divided into 4 wells of an immunological plate, 100 μ L each. Equal volumes of test solutions simulating the effect of toxicants were added to three wells. The fourth well contained sterile isotonic sodium chloride solution (negative control). The mixtures in plates were exposed for 45 min at 37 °C followed by centrifugation for 10 min at 1500 rpm. From each well, 50 μ L of the supernatant was taken and transferred to the plate for ELISA assays (under the same number). As a result, we have found that the solutions of cigarette smoke and exhaust gases caused release of IL-1 β by leukocytes in the patients with asthma and COPD, but not in the samples from control group of healthy volunteers. Spontaneous increase in the IL-1 β level was registered in the patients with asthma. The cigarette extracts caused an increased release of TNF α in the supernatant fluid of the patients with COPD. Upon exposure to a solution of exhaust gases, an increased level of TGF- β was revealed in patients with asthma compared to spontaneous cell activation ($p < 0.05$), as well as an increase in IFN γ contents in the patients with COPD as compared with control group ($p < 0.05$). No statistically significant changes were revealed for the levels of IL-6, IL-2, IL-4, IL-12, IFN α upon exposure of air toxicants on the leukocytes of patients with COPD, asthma or healthy volunteers.

Keywords: cytokines, air toxicants, chronic obstructive pulmonary disease, asthma

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) являются высокой медицинской и социально-экономической проблемой. Хронический воспалительный процесс при обструктивных заболеваниях легких: ХОБЛ и БА, развивается у генетически предрасположенных лиц при длительном или массивном воздействии аллергенов или аэротоксикантов [24, 25, 26]. В результате такого действия происходит гиперактивация системы иммунитета и, как следствие, неконтролируемый воспалительный ответ.

Аэротоксиканты включают в себя сигаретный дым, выбросы в атмосферный воздух выхлопных газов двигателей внутреннего сгорания, промышленные выбросы, загрязнение воздуха бытовыми источниками (печи, дизельные, угольные и газовые отопительные системы и др.). Действуя на эпителий слизистой бронхиального дерева и клетки врожденного иммунитета через Toll-

рецепторы, они приводят к выделению провоспалительных цитокинов [10].

В настоящее время курение сигарет является самым распространенным фактором риска ХОБЛ. У курильщиков наблюдается повышенная распространенность респираторных симптомов и расстройств легочной функции, повышенная смертность от ХОБЛ по сравнению с некурящими. Курильщики трубок и сигар, страдающие ХОБЛ, умирают чаще, чем некурящие, хотя по показателям заболеваемости и смертности они отстают от курильщиков сигарет [34]. Возраст, в котором начато курение, общее количество пачек/лет и текущий статус курения являются прогностическими показателями для смертности от ХОБЛ. Появлению первых клинических симптомов у больных ХОБЛ обычно предшествует длительное курение — 20 и более лет.

Систематический анализ и метаанализ исследований, проведенных в 28 странах с 1990 по

2004 г. [26], и данные дополнительного исследования в Японии [22] показали, что распространенность ХОБЛ как у настоящих курильщиков, так и у бывших курильщиков встречается гораздо чаще, чем у некурящих, больше у мужчин старше 40 лет. Пассивное курение также может вносить свой вклад в развитие респираторных симптомов и ХОБЛ [4, 31, 34].

Курение может приводить не только к снижению функции легких, бронхиальной гиперреактивности, развитию фиброза и эмфиземы, а также к изменениям реологических свойств крови, возникновению сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, заболеваний периферических сосудов и развитию опухолей.

Горящая сигарета продуцирует более 4 тысяч различных веществ. Из них более 40 являются канцерогенными. В дыме одной сигареты содержится примерно 70 мг твердых частиц и 23 мг угарного газа. В обработанных фабричным способом листьях табака содержится: никотина — до 6%, углеводов — до 30%, органических кислот — до 17%, эфирных масел — до 2%, белковых соединений — до 13% [9, 38].

Основной мишенью непосредственного воздействия дыма табака сигарет является бронхолегочная система, а именно непосредственное повреждение респираторного эпителия с нарушением функции мукоцилиарного аппарата. Что способствует микробной колонизации слизистой оболочки бронхиального дерева. Продукты жизнедеятельности бактерий усиливают их адгезию к эпителиальной клетке [20]. Флора носоглотки курильщиков содержит больше потенциальных патогенов, чем у некурящих, и меньше представителей нормальной микрофлоры (α -гемолитический и негемолитический стрептококк, *Prevotella* и *Peptostreptococcus species*) [16].

Имеется достаточно много сообщений о наличии нарушений в системе иммунитета на фоне курения. Так, в сравнении с некурящими у курильщиков снижена концентрация сывороточного IgG [27]. Кроме того, у курящих снижается Т-клеточный пролиферативный ответ на митогенные стимулы [18, 40], что, в свою очередь, снижает активность Th2-лимфоцитов, необходимых для пролиферации В-лимфоцитов и дифференциации их в плазматические клетки, синтезирующие иммуноглобулины.

Продemonстрировано синтез антиген — анти тело комплексов в ответ на присутствие в табачном дыме различных субстанций, выступающих в роли антигена. Образовавшиеся комплексы могут вызывать соответствующие нарушения в гуморальном и клеточном иммунных ответах, а также нарушения в системе местной защиты легких, что предрасполагает к развитию бронхолегочных инфекций [29].

Под влиянием курения снижается фагоцитарная активность клеток (поглощение и микробный киллинг) со стороны как альвеолярных макрофагов, так и нейтрофилов [35, 44].

В глобальном масштабе курят 47% мужчин и 42% женщин [23]. В Республике Беларусь курят 25,1% (2014 г.) населения — 48% мужчин старше 16 лет и 8,9% женщин [5]. В Российской Федерации курят 60,2% мужчин и 21,7% женщин, Россия является самой курящей страной в мире. В США — 24% мужчин, 16,2% женщин [23].

Вклад автотранспорта в экологическое загрязнение воздуха мегаполисов составляет около 60-90% [11]. Выхлопные газы представляют собой неоднородную смесь около 300 веществ газообразных веществ и твердых частиц (азот, углекислый газ, угарный газ, оксид азота, альдегиды, углеводороды, безопорен и т. д.). Большинство компонентов выхлопных газов являются токсичными [11]. Твердые частицы выхлопных газов содержат токсичные металлы Pb, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn [2].

Выхлопные газы, наряду с канцерогенным и токсическим воздействием, могут индуцировать аллергические реакции [1, 8].

Для ХОБЛ и БА характерны изменения не только бронхолегочного аппарата, но и системные иммуноопосредованные патологические изменения. Так, в системном кровотоке у пациентов с БА определяют повышенный уровень IgE, IL-17, IL-4, IL-5 и др. При ХОБЛ — повышенный уровень IL-1, IL-6, IL-8 и др. Представляется интересным изучение влияния аэротоксикантов на продукцию различных цитокинов лейкоцитами системного кровотока при ХОБЛ и БА.

Целью исследования было определение уровня цитокинов в надосадочной жидкости после инкубации лейкоцитов пациентов с ХОБЛ и БА с аэротоксикантами (раствором сигаретного дыма (РД), водного экстракта табака сигарет (ЭТ) и раствора выхлопных газов дизельного двигателя внутреннего сгорания (ВГ)).

Материалы и методы

Контингент пациентов

В исследование включали пациентов с обструктивными заболеваниями: с ХОБЛ ($n = 10$) с частыми обострениями, группа D, среднетяжелого течения ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$), а также тяжелого течения ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$). GOLD [26]; с аллергической БА ($n = 10$) средней степени тяжести. Контрольную группу составили здоровые лица без обструктивной патологии ($n = 10$). Все участники исследования были ограничены по возрасту — старше 35 лет.

Исследуемая когорта пациентов представляет собой субпопуляцию, выбранную случайным об-

разом из группы пациентов исследования гиперчувствительности нейтрофилов при обструктивных заболеваниях легких 2011–2018 гг. [6, 13, 14]. Пациенты ХОБЛ и БА находились на лечении в учреждении здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» (ВОКБ) и были включены в исследование после получения исследователем информированного согласия. Работа одобрена этическим комитетом ВОКБ.

Диагноз «ХОБЛ» устанавливали при наличии у пациентов следующих признаков GOLD:

наличие одышки: прогрессирующей (ухудшающейся со временем), усиливающейся при физической нагрузке, персистирующей;

хронического эпизодического или постоянного кашля с отхождением мокроты или непродуктивного;

воздействие факторов риска в анамнезе: курение табака, дым от кухни и отопления; профессиональные пылевые поллютанты и химикаты;

наличие семейного анамнеза ХОБЛ;

наличие постбронходилатационного значения FEV_1 / форсированной жизненной емкости легких (FVC) < 70%;

исключение других болезней.

Постановку диагноза «БА» проводили на основании жалоб пациента, аллергоанамнеза, общеклинических исследований, результатов аллергологического и лабораторного тестирования, бронхомоторных тестов (GINA).

Методика приготовления модельных растворов, имитирующих действие аэротоксикантов

Приготовление экстракта табака сигарет проводили по модифицированной нами методике Petro T.M. и соавт. [6, 36]. Перед постановкой теста раствор разводили стерильным физиологическим фосфатным буферным раствором 1:100. Концентрация никотина составила $0,3 \pm 0,05$ мг/мл. Для приготовления раствора сигаретного дыма использовали методику Hodge S. и соавт. [30] с небольшими изменениями [6]. Для постановки проб готовый раствор разводили стерильным фосфатным буферным раствором для получения оптимальной рабочей концентрации 1:100 ($0,01$ ед/мл). Эта концентрация приблизительно эквивалентна курению 1 сигареты [30]. Для приготовления раствора выхлопных газов двигателей внутреннего сгорания использовали метод, предложенный Голохвастом К.С. и соавт. [3, 6, 13]. Средняя концентрация растворенных нефтепродуктов в препарате составила $3,47 \pm 0,5$ мг/л. Перед постановкой теста раствор разводили 1:100 фосфатным буферным раствором.

Изоляция лейкоцитов

Для исследования через двое суток после окончания инфузионной терапии глюкокортикостероидами периферическую венозную кровь

пациентов забирали в пробирку с гепарином (10 мл). После отстаивания крови удаляли плазму с лейкоцитами, центрифугировали (1500 об/мин). Осадок лейкоцитов разводили стерильным физиологическим раствором до консистенции 2 млн клеток на 1 мл раствора.

Воздействие модельных растворов, имитирующих действие аэротоксикантов, на лейкоциты

У один образец лейкосуспензии каждого пациента разделяли на 4 лунки планшета по 100 мкл. В три лунки добавляли равный объем модельных растворов, имитирующих действие токсикантов — РД, ЭТ, ВГ. В четвертую — стерильный физиологический раствор хлорида натрия (спонтанная реакция). Смесь выдерживали при 37°C 45 мин. Центрифугировали на планшетной центрифуге в течение 10 мин. Для ИФА анализа из каждой лунки планшета 50 мкл надосадочной жидкости переносили в лунку другого планшета и маркировали тем же номером.

Измерение цитокинов в надосадочной жидкости

Уровень цитокинов определяли на иммуноферментном анализаторе Ф-300 «Витязь» (Республика Беларусь), предназначенного для выполнения иммуноферментного анализа в планшетном формате (спектральный диапазон 340–620 нм), используя следующие наборы (табл. 1).

Статистический анализ результатов проведен с использованием компьютерных программ Statistica 10.0, Microsoft Office Excel 2020. Использовали непараметрические методы анализа. Результаты показателей представлены в виде медианы и величины интерквартильного размаха ($Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$ %). При сравнении несвязанных групп использовали критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса (3 и более). При сравнении связанных групп применяли дисперсионный анализ по Фридмену (3 и более связанных групп). Проводили попарное сравнение методом Ньюмена–Кейлса. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Клиническо-демографическая характеристика участников исследования представлена в таблице 2. Наблюдала различия в группах. В группе ХОБЛ было больше мужчин-курильщиков с низким индексом массы тела и худшими спирографическими показателями. В то же время группы были однородны по возрасту, длительности болезни и числу обострений.

Влияние воздействия модельных растворов аэротоксикантов на выброс цитокинов лейкоцитами

Уровень цитокинов в надосадочной жидкости представлен в таблице 3.

ТАБЛИЦА 1. НАБОРЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИТОКИНОВ ИММУНОФЕРМЕНТНЫМ АНАЛИЗОМ

TABLE 1. PRODUCTS FOR THE DETERMINATION OF CYTOKINES BY ENZYME IMMUNOASSAY

Цитокины Cytokines	Производитель Manufacturer	Каталожный номер наборов ИФА CAS Number
IL-1 β	ООО «Цитокин», Россия LLC Cytokin, Russia	ИФА-IL1- β ELISA-IL1- β
IL-2	АО «Вектор-Бест», Россия JSC Vector-Best, Russia	8772
IL-4	АО «Вектор-Бест», Россия JSC Vector-Best, Russia	8754
IL-6	АО «Вектор-Бест», Россия JSC Vector-Best, Russia	8768
IL-12	Thermo SCIENTIFIC, США Thermo SCIENTIFIC, USA	Human IL-12 (p70) ELISA Kit Cat.№ EHIL12
TGF- β 1	DRG Diagnostics, США DRG Diagnostics, USA	TGF- β 1 ELISA Cat. №EIA-1864
TNF α	ООО «Цитокин», Россия LLC Cytokin, Russia	ИФА-TNF α
IFN α	ООО «Цитокин», Россия LLC Cytokin, Russia	ИФА-IFN α
IFN γ	АО «Вектор-Бест», Россия JSC Vector-Best, Russia	A-8752

ТАБЛИЦА 2. КЛИНИЧЕСКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. CLINICAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Variable	ХОБЛ COPD n = 10	БА Asthma n = 10	Группа контроля Control group n = 10
Возраст, годы Age, years	54 (45-69)	49 (39-61)	47 (35-57)
Пол, м/ж Sex, m/f	9/1*	6/4	3/7
Длительность заболевания, годы Duration of the disease, years	17 (8-19)	14 (6-28)	0
Индекс курения, пачка-лет (пачка-день \times стаж курения в годах) Smoking index, pack-years (pack-day \times smoking experience in years)	22 (10-39)*	11 (0-28)	9 (0-15)*
Текущий статус курения, да/нет Current smoking status, yes/no	9/1*	3/7	3/7
Число обострений за последний год Number of exacerbations in the last year	3 (2-4)	3 (2-3)	0
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	24,5 (21,0-25,1)*	26 (24,7-28,0)	27 (26,9-28,0)
FEV ₁ %**	69 (64-73)*	89 (72-96)	92 (90-108)
Постбронходилатационный FEV ₁ / FVC*** % Postbronchodilatory FEV ₁ / FVC %	56 (51-65)	79 (77-88)	85 (89-105)

Примечание. * $p < 0,05$; ** FEV₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; *** FVC – форсированная жизненная емкость.

Note. * $p < 0,05$; ** FEV₁, forced expiratory volume in the first second; *** FVC, forced vital capacity.

ТАБЛИЦА 3. ВЛИЯНИЕ МОДЕЛЬНЫХ РАСТВОРОВ АЭРОТОКСИКАНТОВ НА ВЫБРОС ЦИТОКИНОВ ЛЕЙКОЦИТАМИ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 3. INFLUENCE OF MODEL SOLUTIONS OF AIR TOXICANTS ON THE RELEASE OF CYTOKINES BY LEUKOCYTES, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатель Variable		Группы Groups			p			
		1	2	3	p _{к-у}	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		ХОБЛ COPD n = 10	БА Asthma n = 10	Группа контроля Control n = 10				
Провоспалительные цитокины (пг/мл) Proinflammatory cytokines (pg/mL)								
TNFα	РД SS	6,9 (0,0-1,9)	1,1 (0-0)	4,9 (0,0-0,5)	0,817	—	—	—
	ЭТ ET	22,6 (0,0-44,0)*	0,9 (0,0-1,7)	0,6 (0-0)	0,047	0,005	0,011	0,952
	ВГ EG	16,4 (0,0-22,0)*	17,7 (0,0-44,0)*	4,9 (0,0-1,0)	0,177	—	—	—
	СП SP	0 (0-0)	0 (0-0)	0,6 (0-0)	0,126	—	—	—
IL-1β	РД SS	17,0 (0,0-23,0)	33,1 (15,0-45,0)	7,0 (0,0-27,3)*	0,028	0,141	0,355	0,05
	ЭТ ET	21,7 (0,0-33,0)	15,8 (4,0-21,0)	10,0 (0,0-12,4)	0,631	—	—	—
	ВГ EG	37,6 (0,0-55,0)	87,1 (44,0-104,0)*	68,8 (0,0-23,9)*	0,018	0,057	0,007	0,052
	СП SP	5,5 (0,0-4,0)	11,8 (1,0-21,0)	1,6 (0,0-1,0)	0,05	0,164	0,383	0,070
IL-6	РД SS	1,4 (0,0-2,9)	3,7 (0,0-4,1)	1,4 (0,0-2,7)	0,953	—	—	—
	ЭТ ET	1,3 (0,0-4,7)	4,9 (0,0-5,6)	1,6 (0,0-3,2)	0,529	—	—	—
	ВГ EG	1,8 (0,0-3,0)	10 (0,0-6,2)	1,9 (0,0-3,6)	0,915	—	—	—
	СП SP	1,8 (0,0-2,7)	3,6 (0,0-4,1)	1,4 (0,0-2,4)	0,809	—	—	—
T-регуляторные цитокины (пг/мл) T regulatory cytokines (pg/mL)								
IL-2	РД SS	1,4 (0,0-4,0)	0,6 (0,0-1,0)	0,8 (0,0-1,1)	0,865	—	—	—
	ЭТ ET	1,1 (0-0)	0,9 (0,0-1,0)	0,6 (0,0-1,0)	0,812	—	—	—
	ВГ EG	0,8 (0-0)	0,8 (0,0-1,0)	0,5 (0,0-1,2)	0,825	—	—	—
	СП SP	1,1 (0,0-3,0)	0,5 (0,0-1,0)	0,3 (0,0-0,3)	0,877	—	—	—
IL-4	РД SS	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1,0	—	—	—
	ЭТ ET	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1,0	—	—	—

Таблица 3 (окончание)
Table 3 (continued)

Показатель Variable		Группы Groups			p			
		1	2	3	p _{K-Y}	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		ХОБЛ COPD n = 10	БА Asthma n = 10	Группа контроля Control n = 10				
IL-4	ВГ EG	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1,0	–	–	–
	СП SP	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1,0	–	–	–
IL-12	РД SS	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1,0	–	–	–
	ЭТ ET	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1,0	–	–	–
	ВГ EG	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1,0	–	–	–
	СП SP	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1,0	–	–	–
TGF-β	РД SS	38,3 (14,0-65,0)	22,3 (3,0-33,0)	38,5 (0,0-65,4)	0,741	–	–	–
	ЭТ ET	22,4 (6,0-32,0)	17,4 (3,0-22,0)	31,1 (0,0-43,2)	0,567	–	–	–
	ВГ EG	27,4 (6,0-66,0)	39,7 (3,5-86,2)*	24,3 (0,0-30,2)	0,763	–	–	–
	СП SP	17,2 (5,0-33,0)	12,8 (2,0-12,0)	6,2 (0,0-9,0)	0,549	–	–	–
Семейство интерферонов (пг/мл) Interferon family (pg/mL)								
IFNα	РД SS	6,8 (1,0-7,2)	2,8 (1,0-5,0)	5,7 (0,0-4,5)	0,757	–	–	–
	ЭТ ET	8,0 (3,6-12,0)	3,2 (1,6-5,0)	9,8 (0,0-12,3)	0,354	–	–	–
	ВГ EG	6,3 (1,4-7,2)	6,7 (0,0-4,0)	9,2 (0,0-14,9)	0,641	–	–	–
	СП SP	6,2 (1,4-12,0)	2,3 (0,0-4,0)	7,4 (2,0-11,3)	0,354	–	–	–
IFNγ	РД SS	4,0 (0,0-10,0)	1 (0,0-10,0)	2,4 (0,0-5,3)	0,684	–	–	–
	ЭТ ET	4,2 (0,0-10,0)	1 (0,0-10,0)	2,7 (0,0-5,0)	0,686	–	–	–
	ВГ EG	15,6 (0,0-47,8)*	9,4 (0-0)	5,1 (0,0-12,6)*	0,825	–	–	–
	СП SP	6,0 (0,0-6,0)	0,7 (0,0-6,0)	4,2 (0,0-9,9)	0,258	–	–	–

Примечание. РД – раствор сигаретного дыма, ЭТ – водный экстракт табака сигареты, ВГ – раствор выхлопных газов двигателя внутреннего сгорания, СП – спонтанная реакция (без аэротоксиканта), p_{K-Y} – критерий Краскела–Уоллиса, при p_{K-Y} < 0,05 попарное сравнение между группами методом Ньюмена–Кейлса, * – p < 0,05 в группах.

Note. SS, a solution of cigarette smoke; ET- an extract of cigarette tobacco; EG, a solution of exhaust gases from an internal combustion engine; SP, spontaneous reaction (without air toxicant); p_{K-W}, Kruskal–Wallis criterion; if p_{K-W} < 0.05, pairwise comparison between groups was used by the Newman–Keuls method; *, p < 0.05 in groups.

Модельные растворы выхлопных газов и сигаретного дыма вызвали выброс IL-1 β лейкоцитами у больных БА и ХОБЛ, но не в контрольной группе здоровых лиц (рис. 1). Причем раствор выхлопных газов в значительно большей степени, чем сигаретный дым ($p < 0,05$). Кроме того, наблюдали спонтанное увеличение уровня IL-1 β у пациентов с БА.

Раствор экстракта сигарет вызывал повышение в надосадочной жидкости уровня TNF α у больных ХОБЛ (рис. 1).

При воздействии раствором выхлопных газов выявлено повышение уровня TGF- β у больных БА по сравнению со спонтанной активацией ($p < 0,05$), а также повышение уровня IFN γ у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Не выявлено статистически значимых изменений уровней IFN α , IL-6, IL-2, IL-4, IL-12, при воздействии аэротоксикантов на лейкоциты больных ХОБЛ, БА и здоровых лиц.

Обсуждение

В настоящее время известно, что провоспалительный цитокин IL-1 β повышается в дыхательных путях больных БА, обеспечивая местную воспалительную реакцию [37]. При ХОБЛ IL-1 β активизирует макрофаги легких, индуцирует секрецию других провоспалительных циткинов и хемокинов [12, 33].

В предыдущем исследовании нами было выявлено значительное повышение уровней IL-1 β и TGF- β системном кровотоке у больных ХОБЛ и БА, при этом уровни других цитокинов (TNF α ,

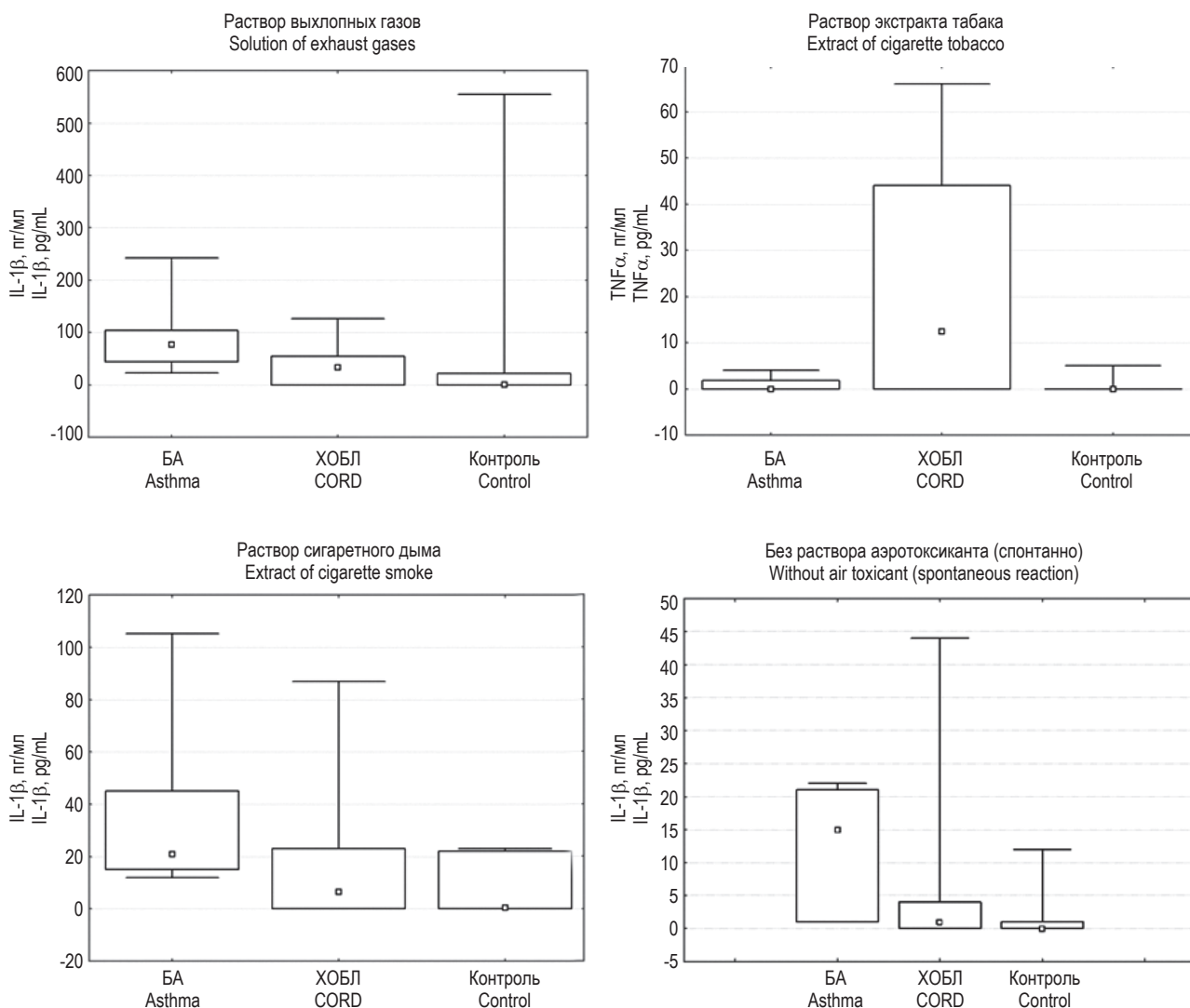


Рисунок 1. Динамика уровней цитокинов в надосадочной жидкости (Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$) Min-Max)

Figure 1. Dynamics of cytokine levels in the supernatant (Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$) Min-Max)

IL-6, IL-2, IL-4, IL-12, IFN α , IFN γ) в сыворотке крови у пациентов не отличались по группам и не превышали референтных значений [7].

Полученные результаты соотносятся с результатами нынешнего исследования. Индуцированный растворами выхлопных газов и сигаретного дыма IL-1 β увеличился как у больных ХОБЛ, так и БА. Кроме того, мы наблюдали выброс лейкоцитами TGF- β у больных БА при воздействии раствора сигаретного дыма. У больных БА отмечен спонтанный рост IL-1 β в надосадочной жидкости, чего не было при ХОБЛ и контрольной группе.

У больных с тяжелой БА бронхиальном дереве высоко экспрессирован TGF- β [15, 17]. Основной эффект TGF- β при обструктивных заболеваниях связывают с воздействием на фибробласты, при котором происходит повышенная продукция внеклеточных матричных белков, таких как коллаген и фибронектин, увеличение производства ингибиторов ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс, одновременно со снижением производства коллагеназы, что приводит к субэпителиальному фиброзу и ремоделированию бронхов.

Установлены иммунорегуляторные функции TGF- β [28, 39]. TGF- β супрессирует Т-хелперы первого и второго типа, воздействуя на Т-регуляторные клетки [19, 43].

Таким образом, воздействие выхлопных газов и сигаретного дыма могут не только индуцировать хроническое обструктивное заболевание, но и поддерживать системное воспаление у больных ХОБЛ и БА, и приводить к прогрессированию заболеваний.

Следующим интересным результатом, с нашей точки зрения, было отсутствие влияния раствора экстракта табака сигарет на провоспалительные IL-1 β и IL-6 во всех экспериментальных группах. Мы обнаружили, что раствор табака вызывает только выброс TNF α у больных ХОБЛ. Вероятно, это связано с действием никотина раствора табака на холинергические никотиновые рецепторы $\alpha 7$ -nAChR на лейкоцитах. Рецепторы $\alpha 7$ -nAChR

могут участвовать в модуляции секреции провоспалительных цитокинов и подавлении цитокинового шторма [32]. Никотин, как агонист $\alpha 7$ -nAChR рецептора, снижает продукцию цитокинов макрофагами и воспаления на животных моделях панкреатита и перитонита [41, 42]. Холинергический противовоспалительный путь в настоящее время активно изучается в связи с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Никотиновая терапия, возможно, может противодействовать блокирующему действию SARS-CoV-2 на nAChR и может быть предложена в качестве потенциального профилактического средства против инфекции COVID-19 [21].

И, наконец, мы не получили изменений уровней IFN α , IL-6, IL-2, IL-4, IL-12, в надосадочной жидкости при воздействии модельных растворов, имитирующих действие токсикантов. Вероятно, для изучения феноменов продукции этих цитокинов нужны другие лабораторные модели. Например, увеличение времени инкубации. Кроме того, основным ограничением нашего исследования является сравнительно небольшой размер выборки, поэтому результаты должны толковаться в некоторой степени осторожно. Однако, имея полученные результаты, можно планировать исследования большей мощности и новые направления исследований.

Выводы

1. Раствор выхлопных газов вызывает выброс лейкоцитами IL-1 β и IFN γ у больных ХОБЛ, а также — IL-1 β и TGF- β у больных БА.
2. Раствор сигаретного дыма вызывает выброс IL-1 β лейкоцитами у больных как БА, так и ХОБЛ, но в меньшей степени, чем раствор выхлопных газов.
3. Раствор экстракта сигарет вызывает у больных ХОБЛ выброс TNF α лейкоцитами.
4. Воздействие аэротоксикантов на лейкоциты больных ХОБЛ, БА и здоровых лиц не приводит к изменению уровней IL-6, IL-2, IL-4, IL-12, IFN α в надосадочной жидкости.

Список литературы / References

1. Галиев Р.С., Галиева С.А., Худобердиева Т.И. Особенности развития аллергической реакции в условиях воздействия выхлопных газов автотранспорта различной интенсивности // Экология человека, 2007. № 7. С. 20-23. [Galiev R.S., Galieva S.A., Khudoberdieva T.I. Peculiarities of hypersensitivity reaction development in environment of vehicles exhaust gases of different intensity. *Ekologiya cheloveka* = *Human Ecology*, 2007, no. 7, pp. 20-23. (In Russ.)]
2. Голохваст К.С., Христофорова Н.К., Чернышев В.В., Никифоров П.А., Чайка В.В., Автомонов Е.Г., Романова Т.Ю., Карабцов А.А. Состав суспензии выхлопных газов автомобилей // Проблемы региональной экологии, 2013. № 6. С. 95-110. [Golokhvast K.S., Khristoforova N.K., Chernyshev V.V., Nikiforov P.A., Chayka V.V., Avtomonov E.G., Romanova T.Yu., Karabtsov A.A. Composition of suspension in exhaust gases of cars. *Problemy regionalnoy ekologii* = *Problems of Regional Ecology*, 2013, no. 6, pp. 95-110. (In Russ.)]

3. Голохваст К.С., Чернышев В.В., Никифоров П.А., Автомонов Е.Г., Паничев А.М., Гульков А.Н., Глушенко Д.А. Экологическое значение гранулометрического метода исследования взвесей в выхлопном газе легковых автомобилей // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2012. Т. 14, № 1 (9). С. 2405-2408. [Golokhvast K.S., Chernyshev V.V., Nikiforov P.A., Avtomonov E.G., Panichev A.M., Gulkov A.N., Glushenko D.A. Ecological significance of direct granulometric study suspended in car exhaust gas. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*, 2012, Vol. 14, no. 1 (9), pp. 2405-2408. (In Russ.)]
4. Дворецкий Л.И. Курение и инфекция // Врач, 2013. № 2. С. 86-88. [Dvoretzky L.I. Smoking and infection. *Vrach = Doctor*, 2013, no. 2, pp. 86-88. (In Russ.)]
5. Здоровье населения Республики Беларусь 2009-2013. Статистический сборник / Национальный статистический комитет Республики Беларусь; редкол.: В.И. Зиновский, И.А. Костевич, И.С. Кангро, Е.И. Кухаревич, Е.М. Палковская, О.Н. Клавсут, Р.Л. Врублевский. Минск, 2014. 218 с. [Health of the population of the Republic of Belarus 2009-2013. Statistical collection / National Statistical Committee of the Republic of Belarus; Editorial board: V.I. Zinovsky, I.A. Kostevich, I.S. Kangro, E.I. Kukharevich, E.M. Palkovskaya, O.N. Klavsut, R.L. Vrublevsky]. Minsk, 2014. 218 p.
6. Ищенко О.В., Сукало А.В. Гиперчувствительность нейтрофилов при обструктивных заболеваниях легких // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2017. № 3. С.79-89. [Ishchanka A.U., Sukalo A.V. Neutrophil hypersensitivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2017, no. 3, pp. 79-89. (In Russ.)]
7. Ищенко О.В., Сукало А.В. Недостаточность системы иммунитета при хронической обструктивной болезни легких // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2018. № 1. С. 73-88. [Ishchanka A.U., Sukalo A.V. Immune system deficiency in chronic obstructive pulmonary disease. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2018, no. 1, pp. 73-88. (In Russ.)]
8. Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Лаптева И.М. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких у городских жителей // Здравоохранение, 2013. № 7. С. 21-25. [Kadushkin A.G., Taganovich A.D., Lapteva I.M. Urban resident chronic obstructive pulmonary disease epidemiology. *Zdravookhranenie = Healthcare*, 2013, no. 7, pp. 21-25. (In Russ.)]
9. Матвейко Н.П., Брайкова А.М., Садовский В.В. Содержание тяжелых металлов в дыме сигарет // Вестник Витебского технологического университета, 2014. № 27. С. 146-152. [Matveiko N.P., Braikova A.M., Sadovsky V.V. The content of heavy metals in cigarette smoke. *Vestnik Vitebskogo tekhnologicheskogo universiteta = Bulletin of the Vitebsk Technological University*, 2014, no. 27, pp. 146-152. (In Russ.)]
10. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М.: Мед. лит., 2009. 464 с. [Novikov D.K., Novikov P.D. Clinical immunopathology]. Moscow: Med. lit., 2009. 464 p.
11. Охрана окружающей среды в Республике Беларусь 2011-2017. Статистический сборник / Национальный статистический комитет Республики Беларусь; редкол.: И.В. Медведева, И.С. Кангро, Ж.Н. Василевская, О.А. Довнар, Е.И. Кухаревич, Е.М. Палковская, Л.В. Чеканова, З.В. Якубовская. Минск, 2018. 228 с. [Environmental protection in the Republic of Belarus 2011-2017. Statistical collection / National Statistical Committee of the Republic of Belarus; Editorial board: I.V. Medvedeva, I.S. Kangro, J.N. Vasilevskaya, O.A. Dovnar, E.I. Kukharevich, E.M. Palkovskaya, L.V. Chekanova, Z.V. Yakubovskaya]. Minsk, 2018. 228 p.
12. Перцева Т.А., Санина Н.А. Выраженность системных воспалительных реакций у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология, 2013. № 1. С. 38-41. [Pertseva T.A., Sanina N.A. The intensity of systemic inflammatory response in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya = Pulmonology*, 2013, no. 1, pp. 38-41. (In Russ.)]
13. Смирнова О.В., Коневалова Н.Ю. Влияние выхлопных газов двигателей внутреннего сгорания на выброс миелопероксидазы лейкоцитами у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями // Вестник ВГМУ, 2015. № 4. С. 64-71. [Smirnova O.V., Konevalova N.Y. The influence of exhaust gases of internal combustion engines on the myeloperoxidase release by leukocytes in patients with chronic obstructive diseases. *Vestnik VGMU = Bulletin of Vitebsk State Medical University*, 2015, no. 4, pp. 64-71. (In Russ.)]
14. Смирнова О.В. Оценка гиперчувствительности нейтрофилов к токсикантам при хронических обструктивных заболеваниях легких // Российский иммунологический журнал, 2015. Т.9 (18), № 3. С. 350-358. [Smirnova O.V. Assessment of neutrophils hypersensitivity to toxicants in chronic obstructive pulmonary diseases. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2015, Vol. 9 (18), no. 3, pp. 350-358. (In Russ.)]
15. Balzar S., Chu H.W., Silkoff P., Cundall M., Trudeau J.B., Strand M., Wenzel S. Increased TGF-beta2 in severe asthma with eosinophilia. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, Vol. 115, no. 1, pp. 110-117.
16. Brook I., Gober A.E. Effect of smoking cessation on the microbial flora. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2007, Vol. 133, no. 2, pp.135-138.
17. Chakir J., Shannon J., Molet S., Fukakusa M., Elias J., Laviolette M., Boulet L.P., Hamid Q. Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF-beta, IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003 Vol. 111, no. 6, pp. 1293-1308.
18. Chang J.C., Distler S.G., Kaplan A.M. Tobacco smoke suppresses T cells but not antigen-presenting cells in the lung-associated lymph nodes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1990, Vol. 1, no. 102, no. 3, pp. 514-523.

19. de Boer W.I., van Schadewijk A., Sont J.K., Sharma H.S., Stolk J., Hiemstra P.S., van Krieken J.H. Transforming growth factor beta1 and recruitment of macrophages and mast cells in airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, Vol. 158, no. 6, pp. 1951-1957.
20. El Ahmer O.R., Essery S.D., Saadi A.T., Raza M.W., Ogilvie M.M., Weir D.M., Blackwell C.C. The effect of cigarette smoke on adherence of respiratory pathogens to buccal epithelial cells. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 1999, Vol. 23, no. 1, pp. 27-36.
21. Farsalinos K., Angelopoulou A., Alexandris N., Poulas K. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system. *Eur. Respir. J.*, 2020, Vol. 56, no. 1, 2001589. doi:10.1183/13993003.01589-2020.
22. Fukuchi Y., Nishimura M., Ichinose M., Adachi M., Nagai A., Kuriyama T., Takahashi K., Nishimura K., Ishioka S., Aizawa H., Zaher C. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology*, 2004, Vol. 9, no. 4, pp. 458-465.
23. Giovino G.A., Mirza S.A., Samet J.M., Gupta P.C., Jarvis M.J., Bhala N., Peto R., Zatonski W., Hsia J., Morton J., Palipudi K.M., Asma S.; GATS Collaborative Group. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet*, 2012, Vol. 380, no. 9842, pp. 668-679.
24. Global atlas of asthma. EAACI executive committee; Ed. Akdis C.A., Agache I. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2021. 356 p. Available at: <https://www.eaaci.org/newsfeed/newsfeed-bottom/4790-globalatlasofasthma>.
25. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, update 2021 (GINA). GINAasthma.org, 2021, 217 p. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>.
26. Global strategy for the diagnosis management, and prevention of chronic obstructive lung disease, update 2021 (GOLD). GOLD.org, 2021, 164 p. Available at: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>.
27. Gonzalez-Quintela A., Alende R., Gude F., Campos J., Rey J., Meijide L.M., Fernandez-Merino C., Vidal C.. Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities. *Clin. Exp. Immunol.*, 2008, Vol. 151, no. 1, pp. 42-50.
28. Halwani R., Al-Muhsen S., Al-Jahdali H., Hamid Q. Role of transforming growth factor- β in airway remodeling in asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2011, Vol. 44, no. 2, pp. 127-133.
29. Hersey P., Prendergast D., Edwards A. Effects of cigarette smoking on the immune system. Follow-up studies in normal subjects after cessation of smoking. *Med. J. Aust.*, 1983, Vol. 29, no. 2, no. 9, pp. 425-429.
30. Hodge S., Hodge G., Ahern J., Jersmann H., Holmes M., Reynolds P.N. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: implications in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2007, Vol. 37, no. 6, pp. 748-755.
31. Jindal S.K., Aggarwal A.N., Chaudhry K., Chhabra S.K., D'Souza G.A., Gupta D., Katiyar S.K., Kumar R., Shah B., Vijayan V.K.; Asthma Epidemiology Study Group. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.*, 2006, Vol. 48, no. 1, pp. 23-29.
32. Kalamida D., Poulas K., Avramopoulou V., Fostieri E., Lagoumintzis G., Lazaridis K., Sideri A., Zouridakis M., Tzartos S.J. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Structure, function and pathogenicity. *FEBS J.*, 2007, Vol. 274, no. 15, pp. 3799-3845.
33. Matheson M.C., Benke G., Raven J., Sim M.R., Kromhout H., Vermeulen R., Johns D.P., Walters E.H., Abramson M.J. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2005, Vol. 60, no. 8, pp. 645-651.
34. Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2006.
35. Palmer R.M., Wilson R.F., Hasan A.S., Scott D.A. Mechanisms of action of environmental factors--tobacco smoking. *J. Clin. Periodontol.*, 2005, Vol. 32, Suppl. 6, pp. 180-195.
36. Petro T.M., Anderson L.L., Gowler J.S., Liu X.J., Schwartzbach S.D. Smokeless tobacco extract decreases IL-12 production from LPS-stimulated but increases IL-12 from IFN-gamma-stimulated macrophages. *Int. Immunopharmacol.*, 2002, Vol. 2, no. 2-3, pp. 345-355.
37. Rosenwasser L.J. Biologic activities of IL-1 and its role in human disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998, Vol. 102, no. 3, pp. 344-350.
38. Sangani R.G., Ghio A.J. Lung injury after cigarette smoking is particle related. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2011, no. 6, pp. 191-198.
39. Takizawa H., Tanaka M., Takami K., Ohtoshi T., Ito K., Satoh M., Okada Y., Yamasawa F., Nakahara K., Umeda A. Increased expression of transforming growth factor-beta1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, Vol. 163, no. 6, pp. 1476-1483.
40. Thatcher T.H., Benson R.P., Phipps R.P., Sime P.J. High-dose but not low-dose mainstream cigarette smoke suppresses allergic airway inflammation by inhibiting T cell function. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2008, Vol. 295, no. 3, pp. L412-L421.
41. van Westerloo D.J., Giebelen I.A., Florquin S., Bruno M.J., Larosa G.J., Ulloa L., Tracey K.J., van der Poll T. The vagus nerve and nicotinic receptors modulate experimental pancreatitis severity in mice. *Gastroenterology*, 2006, Vol. 130, no. 6, pp. 1822-1830.

42. van Westerloo D.J., Giebelen I.A., Florquin S., Daalhuisen J., Bruno M.J., de Vos A.F., Tracey K.J., van der Poll T. The cholinergic anti-inflammatory pathway regulates the host response during septic peritonitis. *J. Infect. Dis.*, 2005, Vol. 191, no. 12, pp. 2138-2148.
43. Wan Y.Y., Flavell R.A. Regulatory T cells, transforming growth factor-beta, and immune suppression. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2007, Vol. 4, no. 3, pp. 271-276.
44. Zappacosta B., Persichilli S., Minucci A., Stasio E.D., Carlino P., Pagliari G., Giardina B., Sole P.D. Effect of aqueous cigarette smoke extract on the chemiluminescence kinetics of polymorphonuclear leukocytes and on their glycolytic and phagocytic activity. *Luminescence*, 2001, Vol. 16, no. 5, pp. 315-319.

Автор:

Ищенко О.В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Author:

Ishchanka A.U., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Поступила 27.07.2021
Принята к печати 04.01.2022

Received 27.07.2021
Accepted 04.01.2022