

ВЛИЯНИЕ ТАБАЧНОГО ДЫМА И НИКОТИНА НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Чумоватов Н.В., Еремеев В.В., Эргешов А.Э.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Резюме. Проблема курения, как и заболеваемость туберкулезом, существует уже длительное время. Последние данные ВОЗ указывают на гибель 1,3 миллионов человек от туберкулеза и 7 миллионов от курения ежегодно. Табачный дым содержит множество вредных химических веществ, включая окись углерода, никотин, оксиды азота и кадмий. Ряд исследований свидетельствуют о высокой распространенности курения среди больных туберкулезом. В большинстве случаев заражение микобактериями туберкулеза не приводит к развитию активного заболевания вследствие развития сбалансированного, гомеостатического иммунного ответа. Ключевыми компонентами защиты служат воспалительные реакции, направленные на сдерживание роста патогена, его секвестрацию и окончательную элиминацию. В то же время избыточный или неадекватный иммунный ответ способен приводить к расплавлению гранулемы, повреждению тканей и, как следствие, увеличению сроков излечения и инвалидизации перенесших туберкулез ввиду снижения дыхательной функции легких. Наряду с провоспалительными, в организме хозяина синтезируются противовоспалительные медиаторы, которые способны положительно или отрицательно влиять на течение заболевания в зависимости от места и времени их появления. Баланс между про- и противовоспалительными медиаторами по времени и уровню экспрессии играет важнейшую роль в определении исхода инфекции. В нашем обзоре мы рассматриваем влияние табачного дыма на различные составляющие иммунной системы человека, а также на течение и исход туберкулеза и других заболеваний легких. Кроме того, мы хотели бы заострить внимание читателя на необходимости корректировки патогенетической терапии бронхолегочных заболеваний с учетом курительных привычек больного. Курение табака является одной из главных причин тяжелого течения многих инфекционных и неинфекционных заболеваний, в том числе бронхолегочной системы. Продукты распада сигаретного дыма нарушают работу мерцательного эпителия дыхательных путей, продукцию слизистого компонента в бронхах и снижают эффективность системы сурфактанта. Это негативно сказывается на работе защитных механизмов дыхательной системы человека. Стоит отметить, что табачный дым оказывает и системное воздействие на иммунную систему. Накапливаются данные об ассоциации продолжительности воздействия табачного дыма с рядом неблагоприятных клинических характеристик туберкулеза, такими как массивность инфицирования, тяжесть течения, время абацилирования, реактивация, исход лечения и смертность. В то же время эпидемиологические исследования способны выявить ассоциации, но не позволяют определить причинно-следственные связи.

Ключевые слова: табак, никотин, туберкулез, иммунный ответ, заболевания легких, микобактерии

Адрес для переписки:

Чумоватов Никита Владимирович
ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза»
107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2.
Тел.: 8 (903) 624-34-82.
E-mail: Necro5412@mail.ru

Address for correspondence:

Chumovатов Nikita V.
Central Research Institute of Tuberculosis
107564, Russian Federation, Moscow, Yauzskaya lane, 2.
Phone: 7 (903) 624-34-82.
E-mail: Necro5412@mail.ru

Образец цитирования:

Н.В. Чумоватов, В.В. Еремеев, А.Э. Эргешов «Влияние
табачного дыма и никотина на иммунный ответ
при туберкулезе и других заболеваниях легких» //
Медицинская иммунология, 2022.
Т. 24, № 3. С. 455-462.
doi: 10.15789/1563-0625-EOT-2484
© Чумоватов Н.В. и соавт., 2022

For citation:

N.V. Chumovатов, V.V. Ereemeev, A.E. Ergeshov "Effect of
tobacco smoke and nicotine on immune response in tuberculosis
infection and other lung diseases", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 3,
pp. 455-462.
doi: 10.15789/1563-0625-EOT-2484
DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-2484

EFFECT OF TOBACCO SMOKE AND NICOTINE ON IMMUNE RESPONSE IN TUBERCULOSIS INFECTION AND OTHER LUNG DISEASES

Chumovатов N.V., Ereemeev V.V., Ergeshov A.E.

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

Abstract. The problem of smoking, as well as incidence of tuberculosis, has existed for a long time. The latest WHO data indicate that 1.3 million people die from tuberculosis, and another 7 millions die from smoking every year. Tobacco smoke contains many harmful chemicals, including carbon monoxide, nicotine, nitrogen oxides, and cadmium. A number of studies indicate a high prevalence of smoking among patients with tuberculosis. In most cases, infection with *Mycobacterium tuberculosis* does not lead to active disease, due to the development of a balanced, homeostatic immune response. The key protective components are inflammatory responses aimed at inhibition of the pathogen growth, its sequestration and final elimination. At the same time, excessive or inadequate immune response may lead to granuloma destruction, tissue damage and, as a result, prolonged duration of treatment due to decreased respiratory function of the lungs. Along with pro-inflammatory mediators, anti-inflammatory mediators are synthesized in the host organism, which can positively or negatively affect the course of disease, depending on the place and time of their production. The balance between pro- and anti-inflammatory mediators in terms of time and expression level plays a crucial role in determining the outcome of infection. In our review, we consider the impact of tobacco smoke on various components of the human immune system, as well as upon the course and outcome of tuberculosis and other lung diseases. In addition, we would like to draw the reader's attention to the need of adjusting pathogenetic therapy of bronchopulmonary diseases, taking into account the patient's smoking habits. Tobacco smoking is one of the main causes of the severe course of many infectious and non-infectious diseases of the bronchopulmonary system. The decay products of cigarette smoke disrupt the functioning of the ciliated epithelium of respiratory tract, the production of the mucous component in the bronchi, and reduce the effectiveness of the surfactant system. These negative events interfere with protective mechanisms of the human respiratory system. It is worth of note that tobacco smoke also exerts a systemic effect on the immune system. Data are accumulating on the association between the terms of exposure to tobacco smoke, and a range of adverse tuberculosis manifestations, such as extent of infection, severity of course, reactivation, treatment outcome, and mortality. At the same time, epidemiological studies are able to reveal the associations, but they do not allow us to determine exact causal relationships.

Keywords: tobacco, nicotine, tuberculosis, immune response, lung diseases, mycobacteria

У большинства людей заражение микобактериями туберкулеза (МБТ) не приводит к развитию активного заболевания вследствие развития сбалансированного, гомеостатического иммунного ответа. Ключевыми компонентами защиты служат воспалительные реакции, направленные на сдерживание роста патогена, его секвестрацию и окончательную элиминацию. В то же время избыточный или неадекватный иммунный ответ способен приводить к расплавлению гранулемы, повреждению тканей и, как следствие, увеличению сроков излечения и инвалидизации перенесших туберкулез (ТБ) ввиду снижения дыхательной функции легких. Наряду с провоспалительными, в организме хозяина синтезируются противовоспалительные медиаторы, которые способны положительно или отрицательно влиять на течение заболевания в зависимости от места и времени их появления. Баланс между про- и противовоспалительными медиаторами по времени

и уровню экспрессии играет важнейшую роль в определении исхода инфекции. Интересно отметить, что *M. tuberculosis* способна манипулировать обеими ветвями иммунного ответа, подстраивая микроокружение в организме хозяина к собственной выгоде. В нашем обзоре мы рассматриваем влияние табачного дыма (ТД) на различные составляющие иммунной системы человека, а также на течение и исход ТБ и других заболеваний легких. Кроме того, мы хотели бы заострить внимание на необходимости корректировки патогенетической терапии бронхолегочных заболеваний с учетом курительных привычек больного.

Курение табака является одной из главных причин тяжелого течения многих инфекционных и неинфекционных заболеваний, в том числе бронхолегочной системы. Продукты распада сигаретного дыма нарушают работу мерцательного эпителия дыхательных путей, продукцию слизистого компонента в бронхах и снижают эффек-

тивность системы сурфактанта. Это негативно сказывается на работе защитных механизмов дыхательной системы человека. Стоит отметить, что табачный дым оказывает и системное воздействие на иммунную систему. Накапливаются данные об ассоциации продолжительности воздействия ТД с рядом неблагоприятных клинических характеристик ТБ, такими как массивность инфицирования, тяжесть течения, время абацилирования, реактивация, исход лечения и смертность [65]. В то же время эпидемиологические исследования способны выявить ассоциации, но не позволяют определить причинно-следственные связи. С этой целью проведен целый ряд клинических и экспериментальных исследований *in vivo* и *in vitro*, направленных на изучение влияния ТД на иммунный статус человека и животных.

Взаимосвязь курения табака и развития туберкулезной инфекции

Проблема курения, как и заболеваемость ТБ, существует уже длительное время. Последние данные ВОЗ указывают на гибель 1,3 миллионов человек от ТБ и 7 миллионов от курения ежегодно [68, 69]. Курение сигарет широко распространено во всем мире. Установлено, что примерно треть взрослого населения курит табак [20]. ТД содержит множество вредных химических веществ, включая окись углерода, никотин, оксиды азота и кадмий [47]. Примечательно, что в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ, как правило, также наблюдается повышенная доля курильщиков [3]. Ряд исследований свидетельствуют о высокой распространенности курения среди больных туберкулезом [10, 19, 51]. Причиной высокой смертности является неуклонный рост заболеваемости ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) микобактерий ТБ (МБТ) и низкая эффективность лечения этой категории пациентов. При множественной лекарственной устойчивости возбудителя эффективность лечения в мире составляет 48%, при широкой лекарственной устойчивости – 34% [21], а в Российской Федерации клиническое излечение туберкулеза с МЛУ МБТ регистрируется у 37,7% больных. Имеются данные о том, что ТД является фактором риска развития туберкулеза, способствующим прогрессированию активного специфического процесса и усугубляющим тяжесть заболевания [6, 53]. Кроме того, ряд исследований свидетельствует о неблагоприятных результатах лечения туберкулезной инфекции и формировании лекарственной устойчивости МБТ в связи с курением сигарет [33, 67]. Метаанализ данных о взаимосвязи курения и эффективности лечения туберкулезной инфекции показал, что среди 47770 больных ТБ курильщиками являлись 33%. При этом

среди пациентов с неудовлетворительными результатами лечения ТБ оказалось на 50% курильщиков больше, чем среди пациентов с успешным лечением ТБ [11]. Помимо этого, пассивное курение также является фактором риска заражения МБТ и развития туберкулезного процесса [22].

Влияние ТД и его компонентов на экспрессию маркеров воспаления

Никотин, очевидно, является наиболее известным и изученным компонентом ТД. Поскольку никотин оказывает супрессорное воздействие на иммунную систему, резонно предположить, что никотин способствует развитию ТБ. Так, рядом авторов показано, что никотин подавляет продукцию IL-12, TNF и IFN γ [42], функцию и пролиферацию эффекторных Т-клеток [57], продукцию антимикробного пептида кателицидина [46], активацию TNF дендритными клетками [46], формирование гранул [35] и апоптоз [72]. С другой стороны, никотин активирует иммуносупрессивные холинэргические каскады [56] и усиливает иммуносупрессорную активность регуляторных Т-клеток [64].

Курение влияет на выработку многих иммунных или воспалительных медиаторов, включая как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины [12, 18, 24, 36]. Известно, что курение влияет и на врожденный, и на адаптивный иммунитет человека [45]. У курильщиков нарушен местный иммунитет в легких, и в целом они более восприимчивы к легочным инфекциям [28]. Вдыхание ТД приводит к снижению фагоцитарной активности макрофагов, а также их способности сдерживать внутриклеточный рост микобактерий, ослаблению продукции цитокинов и хемокинов, а также сдвигу клеточной гибели макрофагов от апоптоза к некрозу [2, 29, 40, 52]. Установлено также, что курение табака влияет на экспрессию регуляторных микроРНК. Так, например, Graff J. и соавт. [23] обнаружили снижение экспрессии miR-452 в макрофагах курильщиков. В свою очередь, miR-452 подавляет транскрипцию MMP12 – важного медиатора связанных с курением заболеваний. В то же время имеются данные, что негативное влияние курения сигарет на иммунную систему ослабевает в течение шести недель после прекращения курения [1, 26].

Воспалительная реакция является главным защитным механизмом при проникновении различных инфекционных агентов и токсических веществ. Продукты, содержащиеся в ТД, поступают в бронхолегочную систему человека, что приводит к длительной выработке ряда факторов воспаления. Forsslund H. и соавт. проанализировали фенотипы Т-клеток в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и периферической крови 40 неку-

рящих, 40 курильщиков с нормальной функцией легких и 38 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [17]. Было установлено, что процент CD8⁺T-клеток в БАЛ курящих пациентов выше, чем у некурящих. При этом процентное содержание CD4⁺T-клеток как в БАЛ, так и в крови курильщиков было ниже, чем у некурящих [17]. Исследование Zhang M.Q. и соавт. указывает, что циркуляция Т-хелперов нарушена у пациентов с ХОБЛ по сравнению с некурящими [73]. В исследовании Vargas-Rojas M.I. и соавт. продемонстрировано, что процент Th17 в циркулирующих Т-клеточных подмножествах у пациентов с ХОБЛ был выше, чем у нынешних курильщиков без ХОБЛ и у здоровых людей, в то время как процент Th1 также был увеличен у пациентов с ХОБЛ и нынешних курильщиков без ХОБЛ [63]. В Китае было проведено исследование на мышах, подвергнутых хроническому воздействию табачного дыма. У них наблюдалось увеличение подмножества Th17, сопровождающееся повышением содержания цитокинов IL-6, IL-17A и IL-23 в легочной ткани и периферической крови [66]. В другом исследовании изучали клетки БАЛ от мышей, которые подвергались воздействию табачного дыма в течение не менее шести месяцев. Анализ показал, что обработка табачным дымом ведет к повышению содержания клеток Th1 и Th17 в БАЛ мышей [25].

Альвеолярные макрофаги

Изучение альвеолярных макрофагов на фоне курения табака привлекает внимание ученых во всем мире. Многие исследования указывают, что курильщики имеют больше альвеолярных макрофагов, чем некурящие, но эти макрофаги обладают пониженной функциональностью [41]. Se nadh M. и соавт. проводили сравнение альвеолярных макрофагов курильщиков и некурящих. Количество АМ у курильщиков было значительно больше (fold change < 13) (> 40 × 10⁴ кл/мл) и наблюдалась тенденция к увеличению спонтанной гибели клеток макрофагов у курильщиков и бывших курильщиков по сравнению с некурящими (> 20%). Также наблюдали тенденцию к увеличению внутриклеточной выживаемости МБТ (H37Ra) в АМ курильщиков по сравнению с некурящими [40].

Альвеолярные макрофаги курильщиков, инфицированные микобактериями туберкулеза, имеют нарушенные цитокиновые реакции по сравнению с некурящими. После инфицирования МБТ АМ у некурящих выделяли достоверно больше TNF (> 1000 пг/мл) и IL-1β (> 10 пг/мл) по сравнению с неинфицированными макрофагами (p < 0,05). Макрофаги от курильщиков и бывших курильщиков, однако, не смогли выделить значительно больше TNF, IFNγ или IL-1β в

ответ на МБТ-инфекцию по сравнению с неинфицированными клетками [40]. Исходя из этого, можно сделать вывод, что альвеолярные макрофаги играют важную роль в длительном воспалительном ответе при контакте с табачным дымом и их изучение является весьма актуальным.

Фактор некроза опухоли

TNF играет значимую роль в иммунном ответе на МБТ-инфекцию [15, 16]. TNF является важным цитокином, участвующим в воспалительных процессах, выживании клеток, росте и дифференцировке, а также в апоптозе [50]. TNF участвует в управлении воспалительными заболеваниями дыхательных путей, и существует связь между ХОБЛ и TNF [54]. Существуют исследования, указывающие на повышенную продукцию TNFα при поступлении компонентов табачного дыма в организм. В одном исследовании было обнаружено, что концентрация TNF значительно повышена у пациентов с ХОБЛ (6,97 пг/мл) по сравнению с контролем (5,3 ПГ/мл) [71]. В другом исследовании сообщается, что курильщики, выкуривавшие более одной пачки сигарет в день, имели более высокий уровень сывороточного TNF, чем те, кто курил менее одной пачки сигарет в день [43].

Нейтрофилы в мокроте

С точки зрения определения воспалительных биомаркеров мокрота почти так же пригодна, как БАЛ или биопсия легкого, а ее сбор относительно безопасен и не требует больших усилий [70]. Имеется несколько исследований, которые показывают, что количество нейтрофилов в мокроте связано с респираторными заболеваниями, такими как ХОБЛ, бронхиальная астма и хронический фиброз [9, 59, 70]. Однако было обнаружено, что уровень нейтрофилов в мокроте остается повышенным или даже увеличивается после прекращения курения и остается таковым даже через несколько месяцев или лет. Предполагается, что связанное с курением воспаление дыхательных путей сохраняется в течение значительного периода времени [33].

CD8

Maeno T. и соавт. показали, что IP-10 из CD8⁺ способствуют выработке макрофагальной эластазы, способствуя фрагментации эластина и повреждению легких [34]. Исследование Nadigel J. и соавт. продемонстрировало, что CD8⁺T-клетки служат ключевым медиатором возникновения ХОБЛ. Установлено, что CD8⁺T-клетки либо из легочной ткани больных ХОБЛ, либо подвергшиеся воздействию сигаретного дыма экспрессировали больше белков TLR4 и TLR9 по сравнению с группой контроля [38]. В исследовании, связанном с возникновением эмфиземы у мышей, показано, что сигаретный дым не только

увеличивает процент IL-21⁺Th17-лимфоцитов IL-21P⁺CD8⁺T-клетки в крови, но также усиливает экспрессию IL-17 и IL-21, которые в свою очередь повышали уровень перфорина и гранзима в CD8⁺T-клетки, указывающие на цитотоксическую функцию CD8⁺T-клетки, которые могут регулироваться Th17-клетками при эмфиземе [14].

Регуляторные Т-лимфоциты

Эпидемиологические исследования показали, что воздействие дыма связано с дисбалансом Т-регуляторных клеток (TREGS) у пациентов с ХОБЛ или курильщиков. Barcelo В. и др. сообщили о значительном снижении регуляции CD4⁺CD25⁺T-регуляторных клеток в БАЛ больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми курильщиками [4]. В ряде других исследований анализ БАЛ у курильщиков и больных ХОБЛ показал, что процент CD4⁺CD25⁺Tregs был увеличен по сравнению со здоровыми некурящими людьми [48, 49, 55]. Более того, распространенность CD4⁺FoxP3⁺Treg-клеток также была выше в легочной ткани и периферической крови у пациентов с ХОБЛ по сравнению с некурящими [44, 63]. Исследование Hou J., Sun Y.C. и соавт. показало, что у пациентов с ХОБЛ был более низкий процент супрессивных TREGS, но более высокий процент клеток FrIII по сравнению со здоровыми курильщиками, хотя частоты трех подмножеств TREGS были все увеличены у курильщиков по сравнению с некурящими, что говорит о том, что дисбаланс регуляторных Т-лимфоцитов оказывает влияние на патогенез ХОБЛ [30].

Клетки памяти

Лимфоциты памяти играют важную роль в иммунной защите человека. Предыдущие исследования показали, что курение табака, повышает количество Т-клеток памяти (CD3⁺CD45RO⁺, CD4⁺CD45RO⁺) и В-клеток памяти [7, 13, 39]. Brandsma С.А. и соавт. указывают, что активное курение у пациентов с ХОБЛ также индуцировало высокий уровень В-клеток памяти IgG⁺ в легких [8]. Однако Vardavas С.І. и др. отметили противоположное влияние курения табака на Т-клетки памяти человека. Была обнаружена значимая корреляция пассивного курения со сниженными частотами CD3⁺CD45RO⁺ и CD4⁺CD45RO⁺T-клеток памяти в крови детей, сопровождающиеся повышенным процентом CD3⁺ и CD4⁺CD45RA⁺T-клеток [62]. Qiu F. и

соавт. сделали предположение, что противоречивая роль сигаретного дыма в циркулирующих Т-клетках памяти взрослых и детей, возможно, обусловлена незрелой иммунной системой у детей, которая отличается от взрослых [45].

Окислительный стресс

Окислительный стресс и вызываемые им эффекты, такие как перекисное окисление липидов, участвуют в ряде заболеваний, связанных с курением, включая атеросклероз, рак, инфекционные болезни и ХОБЛ [5]. Кроме того, хроническое воспаление, связанное с этими заболеваниями, также вызывает окислительный стресс [58]. Доклад хирургического общества США за 2014 год указывает на окислительный стресс среди других ключевых механизмов, лежащих в основе всех основных заболеваний, связанных с курением [60]. В течение многих лет 8-iso-PGF2a считался золотым стандартом для выявления окислительного стресса [37]. Недавний метаанализ более чем 200 публикаций показал, что курение табака вызывает небольшое увеличение свободного 8-изо-PGF2a, который считается высоким уровнем окислительного повреждения [61]. Существует мнение, что ISO-PGF2a, как маркер окислительного стресса, является ценным показателем в установлении диагноза и оценки прогрессирования заболевания из-за окислительного стресса [31].

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что со временем у пациентов с длительным стажем курения наблюдается стойкое повышение уровня маркеров воспалительного процесса, которые поддерживаются постоянным поступлением вредных веществ вместе с табачным дымом. При этом иммунный ответ на проникновение инфекционных агентов, в том числе туберкулезной инфекции, ослабевает. Экспертное мнение единодушно поддерживает тот факт, что отказ от курения является лучшим способом снижения риска заболеваний, связанных с сигаретным дымом, включая ХОБЛ, сердечно-сосудистые заболевания и рак легких. Курильщики, бросившие курить в возрасте 25-34 лет, не отличаются по продолжительности жизни от тех, кто никогда не курил [27].

Список литературы / References

1. Arcavi L., Benowitz N.L. Cigarette smoking and infection. *Arch. Intern. Med.*, 2004, Vol. 164, no. 20, pp. 2206-2216.
2. Aryanpur M., Mortaz E., Masjedi M.R., Tabarsi P., Garssen J., Adcock I.M., Mozafarian A., Sharifi H. Reduced phagocytic capacity of blood monocyte/macrophages in tuberculosis patients is further reduced by smoking. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, 2016, Vol. 15, no. 3, pp. 174-182.

3. Bai X., Stitzel J.A., Bai A., Zambrano C.A., Phillips M., Marrack P., Chan E.D. Nicotine impairs macrophage control of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2017, Vol. 57, no. 3, pp. 324-333.
4. Barceló B., Pons J., Ferrer J.M., Sauleda J., Fuster A., Agusti A.G. Phenotypic characterisation of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4⁺CD25⁺ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking. *Eur. Respir. J.*, 2008, Vol. 31, no. 3, pp. 555-562.
5. Barrera G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN Oncol.*, 2012, Vol. 2012, 137289. doi: 10.5402/2012/137289.
6. Bates M.N., Khalakdina A., Pai M., Chang L., Lessa F., Smith K.R. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, 2007, Vol. 167, no. 4, pp. 335-342.
7. Brandsma C.A., Hylkema M.N., Geerlings M., van Geffen W.H., Postma D.S., Timens W., Kerstjens H.A. Increased levels of (class switched) memory B cells in peripheral blood of current smokers. *Respir. Res.* 2009, Vol. 10, no. 1, 108. doi: 10.1186/1465-9921-10-108.
8. Brandsma C.A., Kerstjens H.A.M., van Geffen W.H., Geerlings M., Postma D.S., Hylkema M.N., Timens W. Differential switching to IgG and IgA in active smoking COPD patients and healthy controls. *Eur. Respir. J.*, 2012, Vol. 40, no. 2, pp. 313-321.
9. Brindicci C., Ito K., Resta O., Pride N.B., Barnes P.J., Kharitonov S.A. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2005, Vol. 26, no. 1, pp. 52-59.
10. Brunet L., Pai M., Davids V., Ling D., Paradis G., Lenders L., Meldau R., van Zyl Smit R., Calligaro G., Allwood B., Dawson R., Dheda K. High prevalence of smoking among patients with suspected tuberculosis in South Africa. *Eur. Respir. J.*, 2011, Vol. 38, no. 1, pp. 139-146.
11. Burusie A., Enquesilassie F., Addissie A., Dessalegn B., Lamaro T. Effect of smoking on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2020, Vol. 15, no. 9, e0239333. doi: 10.1371/journal.pone.0239333.
12. César-Neto J.B., Duarte P.M., de Oliveira M.C., Casati M.Z., Tambeli C.H., Parada C.A., Sallum E.A., Nociti F.H. Jr. Smoking modulates interferon-gamma expression in the gingival tissue of patients with chronic periodontitis. *Eur. J. Oral Sci.*, 2006, Vol. 114, no. 5, pp. 403-408.
13. Chavance M., Perrot J.Y., Annesi I. Smoking, CD45R0⁺(memory), and CD45RA⁺ (naive) CD4⁺ T cells. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, Vol. 148, no. 1, pp. 237-240.
14. Duan M.C., Huang Y., Zhong X.N., Tang H.J. Th17 cell enhances CD8 T-cell cytotoxicity via IL-21 production in emphysema mice. *Mediators Inflamm.*, 2012, Vol. 2012, 898053. doi: 10.1155/2012/898053.
15. Flesch I.E., Kaufmann S.H. Role of cytokines in tuberculosis. *Immunobiology*, 1993, Vol. 189, no. 3-4, pp. 316-339.
16. Flynn J.L., Goldstein M.M., Chan J., Triebold K.J., Pfeffer K., Lowenstein C.J., Schreiber R., Mak T.W., Bloom B.R. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity*, 1995, Vol. 2, pp. 561-572.
17. Forslund H., Mikko M., Karimi R., Grunewald J., Wheelock A.M., Wahlstrom J., Skold C.M. Distribution of T-cell subsets in BAL fluid of patients with mild to moderate COPD depends on current smoking status and not airway obstruction. *Chest*, 2014, Vol. 145, no. 4, pp. 711-722.
18. Friedrichs B., Neumann U., Schuller J., Peck M.J. Cigarettesmoke-induced priming of neutrophils from smokers and non-smokers for increased oxidative burst response is mediated by TNF-alpha. *Toxicol. In Vitro*, 2014, Vol. 28, no. 7, pp. 1249-1258.
19. Gegia M., Magee M.J., Kempker R.R., Kalandadze I., Chakhaia T., Golub J.E., Blumberg H.M. Tobacco smoking and tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Georgia. *Bull. World Health Organ.*, 2015, Vol. 93, no. 6, pp. 390-399.
20. Gilman S.L., Xun Z. Smoke: A global history of smoking. London: Reaktion Books, 2004.
21. Global tuberculosis report, 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565714>.
22. Gonçalves R.B., Coletta R.D., Silverio K.G., Benevides L., Casati M.Z., da Silva J.S., Nociti F.H. Jr. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm. Res.*, 2011, Vol. 60, no. 5, pp. 409-424.
23. Graff J.W., Powers L.S., Dickson A.M., Kim J., Reisetter A.C., Hassan I.H., Kremens K., Gross T.J., Wilson M.E., Monick M.M. Cigarette smoking decreases global MicroRNA expression in human alveolar macrophages. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 8, e44066. doi: 10.1371/journal.pone.0044066.
24. Hagiwara E., Takahashi K.I., Okubo T., Ohno S., Ueda A., Aoki A., Odagiri S., Ishigatsubo Y. Cigarette smoking depletes cells spontaneously secreting Th(1) cytokines in the human airway. *Cytokine*, 2001, Vol. 14, no. 2, pp. 121-126.
25. Harrison O.J., Foley J., Bolognese B.J., Long E. 3rd, Podolin P.L., Walsh P.T. Airway infiltration of CD4⁺CCR6⁺ Th17 type cells associated with chronic cigarette smoke induced airspace enlargement. *Immunol. Lett.*, 2008, Vol. 121, no. 1, pp. 13-21.
26. 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. 2, no. 9, pp. 425-429.
27. Ho E., Galougahi K.K., Liu C.C., Bhindi R., Figtree G.A. Biological markers of oxidative stress: applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biol.*, 2013, Vol. 1, no. 1, pp. 483-491.
28. Hocking W.G., Golde D.W. The pulmonary-alveolar macrophage (first of two parts). *N. Engl. J. Med.*, 1979, Vol. 301, no. 11, pp. 580-587.

29. 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.
30. Hou J., Sun Y.C., Hao Y., Zhuo J., Liu X.F., Bai P., Han J.Y., Zheng X.W., Zeng H. Imbalance between subpopulations of regulatory T cells in COPD. *Thorax*, 2013, Vol. 68, no. 12, pp. 1131-1139.
31. Janssen L.J. Isoprostanes: an overview and putative roles in pulmonary pathophysiology. *American journal of physiology. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2001, Vol. 280, no. 6, pp. 1067-1082.
32. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M., Barnes P.J. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, Vol. 153, no. 2, pp. 530-534.
33. Lin H.H., Ezzati M., Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.*, 2007, Vol. 4, no. 1, e20. doi: 10.1371/journal.pmed.0040020.
34. Maeno T., Houghton A.M., Quintero P.A., Grumelli S., Owen C.A., Shapiro S.D. CD8(+) T cells are required for inflammation and destruction in cigarette smoke-induced emphysema in mice. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 12, pp. 8090-8096.
35. Maier L.A. Is smoking beneficial for granulomatous lung diseases? (editorial). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, Vol. 169, no. 8, pp. 893-895.
36. Meuronen A., Majuri M.L., Alenius H., Mantyla T., Wolff H., Piirila P., Laitinen A. Decreased cytokine and chemokine mRNA expression in bronchoalveolar lavage in asymptomatic smoking subjects. *Respiration*, 2008, Vol. 75, pp. 450-458.
37. Morrow J.D. Quantification of isoprostanes as indices of oxidant stress and the risk of atherosclerosis in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005, Vol. 25, no. 2, pp. 279-286.
38. Nadigel J., Prefontaine D., Baglolle C.J., Maltais F., Bourbeau J., Eidelman D.H., Hamid Q. Cigarette smoke increases TLR4 and TLR9 expression and induces cytokine production from CD8(+) T cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.*, 2011, Vol. 12, no. 1, 149. doi: 10.1186/1465-9921-12-149.
39. Nakata A., Takahashi M., Irie M., Fujioka Y., Haratani T., Araki S. Relationship between cumulative effects of smoking. Oncotarget and memory CD4⁺ T lymphocyte subpopulations. *Addict. Behav.*, 2007, Vol. 32, no. 7, pp. 1526-1531.
40. O'Leary S.M., Coleman M.M., Chew W.M., Morrow C., McLaughlin A.M., Gleeson L.E., O'Sullivan M.P., Keane J. Cigarette smoking impairs human pulmonary immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, Vol. 190, no. 12, pp. 1430-1436.
41. Ohta T., Yamashita N., Maruyama M., Sugiyama E., Kobayashi M. Cigarette smoking decreases interleukin-8 secretion by human alveolar macrophages. *Respir. Med.*, 1998, Vol. 92, no. 7, pp. 922-927.
42. Ouyang Y., Virasch N., Hao P., Aubrey M.T., Mukerjee N., Bierer B.E., Freed B.M. Suppression of human IL-1beta, IL-2, IFN-gamma, and TNF-alpha production by cigarette smoke extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, Vol. 106, no. 2, 280-287.
43. Petrescu F., Voican S.C., Silosi I. Tumor necrosis factor-alpha serum levels in healthy smokers and nonsmokers. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2010, Vol. 5, pp. 217-222.
44. Plumb J., Smyth L.J.C., Adams H.R., Vestbo J., Bentley A., Singh S.D. Increased T-regulatory cells within lymphocyte follicles in moderate COPD. *Eur. Respir. J.*, 2009, Vol. 34, no. 1, pp. 89-94.
45. Qiu F., Liang C.L., Liu H., Zeng Y.Q., Hou S., Huang S., Lai X., Dai Z. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, no. 1, pp. 268-284.
46. Radek K.A., Elias P.M., Taupenot L., Mahata S.K., O'Connor D.T., Gallo R.L. Neuroendocrine nicotinic receptor activation increases susceptibility to bacterial infections by suppressing antimicrobial peptide production. *Cell Host Microbe* 2010, Vol. 7, no. 4, pp. 277-289.
47. Rennard S.I. Cigarette smoke in research. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2004, Vol. 31, no. 5, pp. 479-480.
48. Roos-Engstrand E., Ekstrand-Hammarstrom B., Pourazar J., Behndig A.F., Bucht A., Blomberg A. Influence of smoking cessation on airway T lymphocyte subsets in COPD. *COPD*, 2009, Vol. 6, no. 2, pp. 112-120.
49. Roos-Engstrand E., Pourazar J., Behndig A.F., Bucht A., Blomberg A. Expansion of CD4(+) CD25(+) helper T cells without regulatory function in smoking and COPD. *Respir. Res.*, 2011, Vol. 12, no. 1, 74. doi: 10.1186/1465-9921-12-74.
50. Rosenberg S.R., Kalhan, R. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Transl. Res.*, 2012, Vol. 159, no. 4, pp. 228-237.
51. Safa M., Tabarsi P., Sharifi H. Pattern of tobacco consumption among TB patients in a Tuberculosis Referral Center. *Tanaffos*, 2011, Vol. 10, no. 2, pp. 50-55.
52. Shang S., Ordway D., Henaio-Tamayo M., Bai X., Oberley-Deegan R., Shanley C. Cigarette smoke increases susceptibility to tuberculosis – evidence from *in vivo* and *in vitro* models. *J. Infect. Dis.*, 2011, Vol. 203, no. 9, pp. 1240-1248.
53. Sitas F., Urban M., Bradshaw D., Kielkowski D., Bah S., Peto R. Tobacco attributable deaths in South Africa. *Tob. Control.*, 2004, Vol. 13, no. 4, pp. 396-399.
54. Skoog T., Dichtl W., Boquist S., Skoglund-Andersson C., Karpe F., Tang R., Bond M.G., de Faire U., Nilsson J., Eriksson P., Hamsten A. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur. Heart J.*, 2002, Vol. 23, no. 5, pp. 376-383.

55. Smyth L.J., Starkey C., Vestbo J., Singh D. CD4-regulatory cells in COPD patients. *Chest*, 2007, 132, no. 1, pp. 156-163.
56. Sopori M.L., Kozak W., Savage S.M., Geng Y., Soszynski D., Kluger M.J., Perryman E.K., Snow G.E. Effect of nicotine on the immune system: possible regulation of immune responses by central and peripheral mechanisms. *Psychoneuroendocrinology*, 1998, Vol. 23, no. 2, pp. 189-204.
57. Sopori M.L., Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J. Neuroimmunol.*, 1998, Vol. 83, no. 1-2, pp. 148-156.
58. Thanan R., Oikawa S., Hiraku Y., Ohnishi S., Ma N., Pinlaor S., Yongvanit P., Kawanishi S., Murata M. Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 2014, Vol. 16, no. 1, pp. 193-217.
59. Tsoumakidou M., Tzanakis N., Siafakas N.M. Induced sputum in the investigation of airway inflammation of COPD. *Respir. Med.*, 2003, Vol. 97, no. 8, pp. 863-871.
60. US Department of Health and Human Services. 2014. The health consequences of smoking-50 years of progress: a report of the surgeon general. Atlanta (GA): US Department of Health and Human Services.
61. van't Erve T.J., Kadiiska M.B., London S.J., Mason R.P. Classifying oxidative stress by F2-isoprostane levels across human diseases: a meta-analysis. *Redox Biol.*, 2017, Vol. 12, pp. 582-599.
62. Vardavas C.I., Plada M., Tzatzarakis M., Marcos A., Warnberg J., Gomez-Martinez S., Breidenassel C., Gonzalez-Gross M., Tsatsakis A.M., Saris W.H., Moreno L.A., Kafatos A.G., Group H.H.S. Passive smoking alters circulating naive/memory lymphocyte T-cell subpopulations in children. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2010, Vol. 21, no. 8, pp. 1171-1178.
63. Vargas-Rojas M.I., Ramirez-Venegas A., Limon-Camacho L., Ochoa L., Hernandez-Zenteno R., Sansores R.H. Increase of Th17 cells in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.*, 2011, Vol. 105, no. 11, pp. 1648-1654.
64. Wang D.W., Zhou R.B., Yao Y.M., Zhu X.M., Yin Y.M., Zhao G.J., Dong N., Sheng Z.Y. Stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor by nicotine increases suppressive capacity of naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells in mice *in vitro*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2010, Vol. 335, no. 3, pp. 553-561.
65. Wang E.Y., Arrazola R.A., Mathema B., Ahluwalia I.B., Mase S.R. The impact of smoking on tuberculosis treatment outcomes: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2020, Vol. 24, no. 2, pp. 170-175.
66. Wang H., Peng W., Weng Y., Ying H., Li H., Xia D., Yu W. Imbalance of Th17/Treg cells in mice with chronic cigarette smoke exposure. *Int. Immunopharmacol.*, 2012, Vol. 14, no. 4, pp. 504-512.
67. Wang M.-G., Huang W.-W., Wang Y., Zhang Y.-X., Zhang M.-M., Wu S.-Q., Sandford A.J., He J.-Q. Association between tobacco smoking and drug-resistant tuberculosis. *Infect. Drug Resist.*, 2018, Vol. 11, pp. 873-887.
68. WHO Global Tuberculosis Report 2018 Geneva. Available at: <https://www.hst.org.za/publications/NonHST%20Publications/Global%20Tuberculosis%20Act%202018.pdf>.
69. WHO Report on the global tobacco epidemic 2017. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255874/9789241512824-eng.pdf?sequence=1>.
70. Willemse B.W., ten Hacken N.H.T., Rutgers B., Lesman-Leegte I.G.A.T., Postma D.S., Timens W. Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur. Respir. J.*, 2005, Vol. 26, no. 5, pp. 835-845.
71. Wu Y., Shen Y., Zhang J., Wan C., Wang T., Xu D., Yang T., Wen F. Increased serum TRAIL and DR5 levels correlated with lung function and inflammation in stable COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2015, Vol. 10, pp. 2405-2412.
72. Zeidler R., Albermann K., Lang S. Nicotine and apoptosis. *Apoptosis*, 2007, Vol. 12, no. 11, pp. 1927-1943.
73. Zhang M.Q., Wan Y., Jin Y., Xin J.B., Zhang J.C., Xiong X.Z., Chen L., Chen G. Cigarette smoking promotes inflammation in patients with COPD by affecting the polarization and survival of Th/Tregs through up-regulation of muscarinic receptor 3 and 5 expression. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 11, e112350. doi: 10.1371/journal.pone.0112350.

Авторы:

Чумоватов Н.В. – аспирант отдела фтизиатрии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Еремеев В.В. – д.м.н., руководитель отдела иммунологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Эргешов А.Э. – д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Authors:

Chumovатов N.V., Postgraduate Student, Department of Phtisiatrics, Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

Eremeev V.V., PhD, MD (Medicine), Head, Immunology Department, Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

Ergeshov A.E., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

Поступила 03.03.2022
Принята к печати 28.03.2022

Received 03.03.2022
Accepted 28.03.2022