

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

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

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

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

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

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

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

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

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

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

УДК 616.23/24-002.2-097-085-036.8

### Введение

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

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

действия (длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА), антихолинергические препараты), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), комбинированные препараты (ИГКС/ДДБА), антиоксиданты, муколитики, противогриппозные и пневмококковые вакцины, отсутствуют терапевтические подходы, позволяющие предотвратить прогрессирование или ограничить воспаление [1, 6, 10, 15, 13].

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

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

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

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

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

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

## Материал и методы

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

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

Иммунологические исследования осуществляли в подразделении иммунологии отдела гематологии, им-

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

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

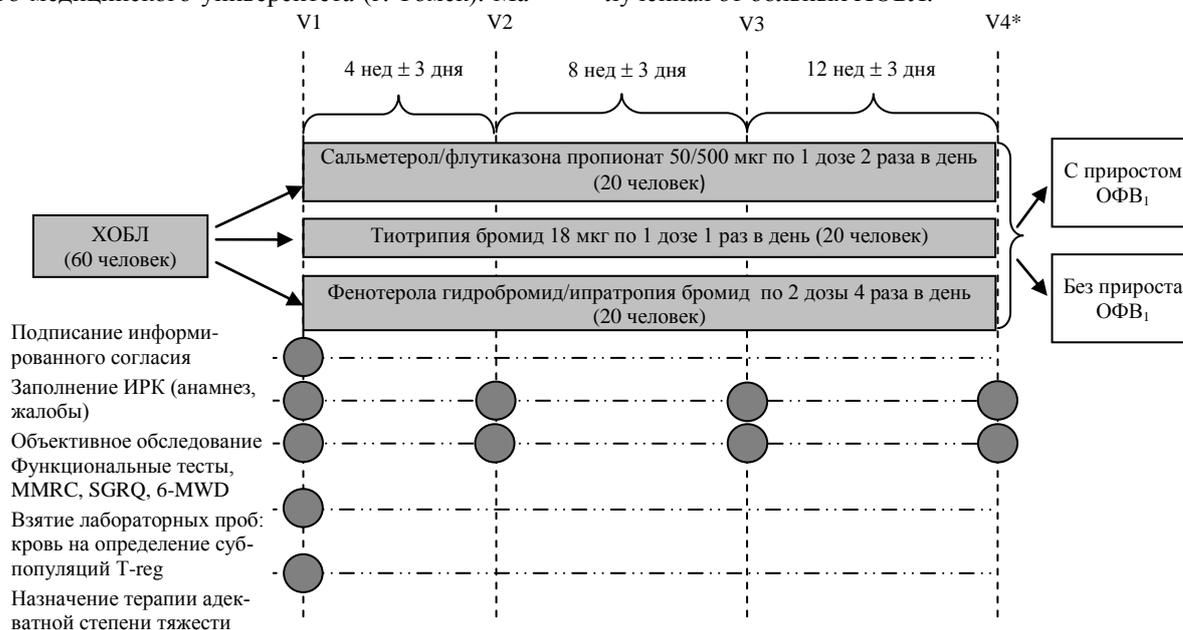


Рис. 1. Схема исследования.\* — апостериорная стратификация больных ХОБЛ по факту прироста ОФВ<sub>1</sub> к окончанию периода наблюдения

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

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

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

## Результаты и обсуждение

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

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

Более чем у трети больных ХОБЛ (35%) отсутствовала положительная динамика к концу исследования. В каждой из групп лечения выявлены пациенты со снижением ОФВ<sub>1</sub> за период наблюдения (24 нед) при регулярной базисной терапии, соответствующей рекомендациям GOLD (2009) и клиническим рекомендациям (пульмонология) под ред. А.Г. Чучалина [4] (рис. 2).

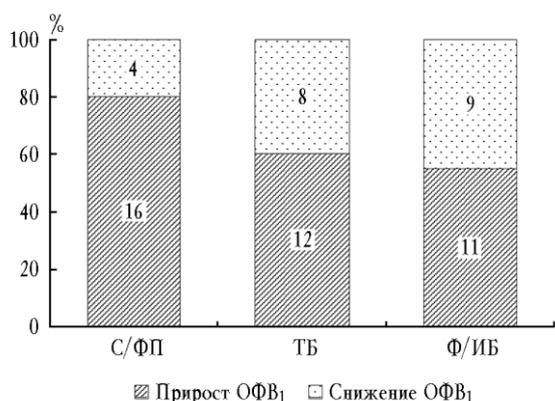


Рис. 2. Структурная характеристика разных групп лечения по динамике показателей функции легких (ОФВ<sub>1</sub>) в течение периода наблюдения (24 нед)

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

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

Таблица 1

Сравнительная характеристика содержания Т-reg у больных ХОБЛ на визите 1 в зависимости от ответа на терапию (динамика ОФВ<sub>1</sub>), %

Параметр	Прирост ОФВ <sub>1</sub> (45 человек)	Снижение ОФВ <sub>1</sub> (15 человек)
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	61,2 ± 3,10	62,6 ± 3,60
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>high</sup>	2,7 ± 0,47	3,1 ± 0,55
CD4 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup>	6,1 ± 1,03	9,8 ± 1,30*
CD25 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup>	1,7 ± 0,37	2,4 ± 0,06*

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателями у лиц с увеличением ОФВ<sub>1</sub> за 6 мес лечения.

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

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

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

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

Таблица 2

Сравнительная клинико-функциональная характеристика больных ХОБЛ с разным уровнем CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>

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

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

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

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

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

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

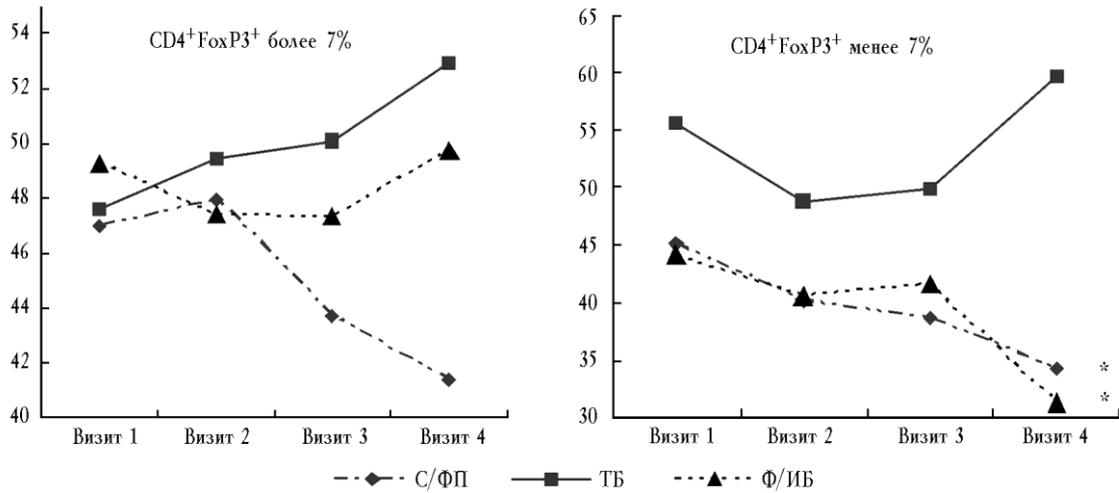


Рис. 3. Динамика оценки влияния по SGRQ в разных группах лечения при стратификации по уровню CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями

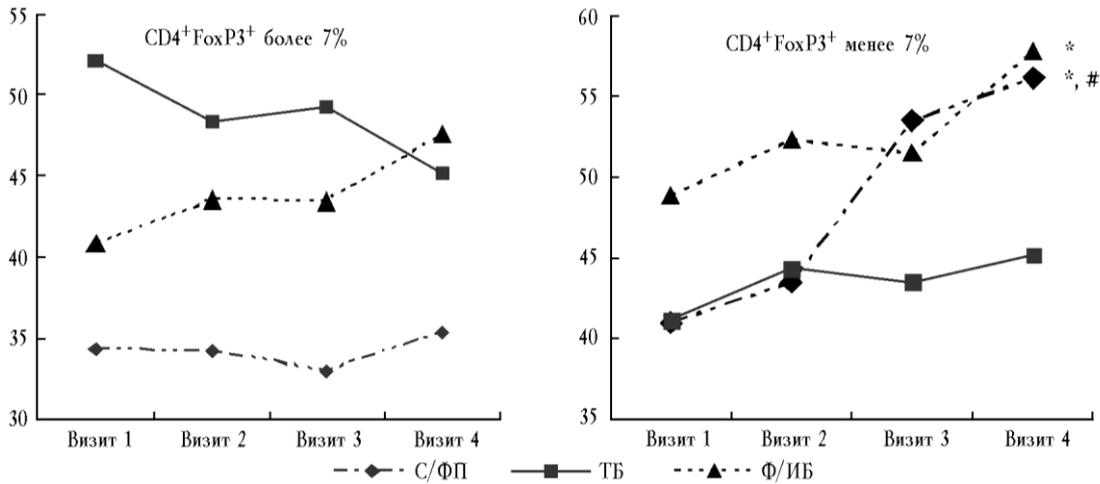


Рис. 4. Динамика OFV<sub>1</sub> в разных группах лечения при стратификации по уровню CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями; # —  $p < 0,05$  в динамике (критерий Фридмана)

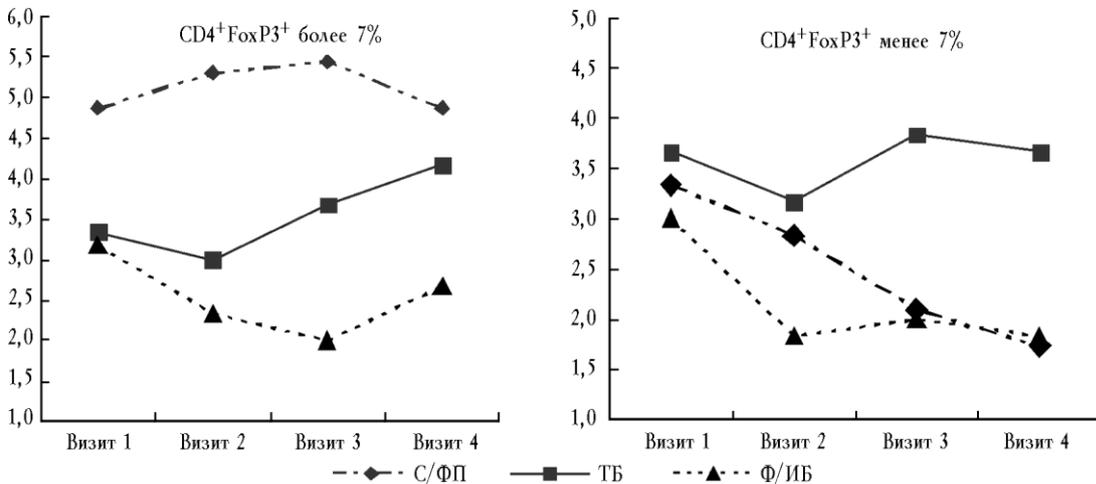


Рис. 5. Динамика индекса BODE в разных группах лечения при стратификации по уровню CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями; # —  $p < 0,05$  в динамике (критерий Фридмана)

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

### Заключение

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

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

### Литература

1. Авдеев С.Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии // Пульмонология. 2010. № 1. С. 23—29.
2. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. и др. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2009. №4. С. 64—68.
3. Кириллова Н.А., Деев И.А., Кремер Е.Э. и др. Субпопуляции Т-регуляторных клеток при бронхиальной астме и гетерогенных фенотипах хронической обструктивной болезни легких // Бюл. сиб. медицины. 2011. Т. 10, № 1. С. 48—54.
4. Пульмонология (клинические рекомендации) / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 264 с.
5. Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. 568 с.
6. Черняк Б.А., Петровский Ф.И. Воспаление при ХОБЛ: клиническое значение и возможности фармакотерапевтического контроля // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2008. № 1. С. 23—28.
7. Ярулин А.А., Донецкова А.Д. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор FOXP3 // Иммунология. 2006. № 3. С. 176—188.
8. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype / Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators // PLoS One. 2012. V. 7(5). e37483.
9. American Lung Association. Trends in COPD (chronic bronchitis and emphysema): morbidity and mortality. American Lung Association, Epidemiology and Statistics Unit, Research and Program Services Division. April. Accessed January 12, 2010. Available at: [http://www.lungusa.org/assets/documents/COPD\\_APRIL\\_2009.pdf](http://www.lungusa.org/assets/documents/COPD_APRIL_2009.pdf).
10. Barnes P.J. Emerging pharmacotherapies for COPD // Chest. 2008. V. 134. P. 1278—1286.
11. Bettelli E., Dastrange M., Oukka M. Foxp3 interacts with nuclear factor of activated T cells and NF-κ to repress cytokine gene expression and effector functions of T helper cells // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005. V. 102, № 14. P. 5138—5143.
12. Gadgil A., Duncan S.R. Role of T-lymphocytes and pro-inflammatory mediators in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2008. V. 3. P. 531—541.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2009. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
14. Grumelli S., Corry D.B., Song L.Z. et al. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema // PLoS Med. 2004. V. 1, № 1. e8.
15. Han M.K., Agustí A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. V. 182, № 5. P. 598—604.
16. Larche M. Regulatory T cells in allergy and asthma // Chest. 2007. V. 132, № 3. P. 1007—1014.
17. Lewkowicz P., Lewkowicz N., Sasiak A. et al. Lipopolysaccharide-activated CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T regulatory cells inhibit neutrophil function and promote their apoptosis and death // J. Immunol. 2006. V. 177, № 10. P. 7155—7163.
18. Sakaguchi S., Sakaguchi N. Regulatory T cells in immunologic self-tolerance and autoimmune disease // Int. Rev. Immunol. 2005. V. 24. P. 211—222.
19. Selivanova P.A., Kulikov E.S., Kozina O.V. et al. Differential

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

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

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

Поступила в редакцию 19.07.2012 г.

Утверждена к печати 09.10.2012 г.

**Сведения об авторах**

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

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

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

**Л.М. Огородова** — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

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

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

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

**Для корреспонденции**

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