

Морфометрическая характеристика бронхиального дерева у курильщиков, страдающих и не страдающих хронической обструктивной болезнью легких

И.С. КРЕМИС, Е.Б. БУКРЕЕВА, Е.А. ГЕРЕНГ

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявить тканевые, клеточные и молекулярные предикторы, приводящие к развитию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у курильщиков, на основании морфометрического анализа бронхобиоптатов.

Материалы и методы. Выполнено одномоментное обследование 115 курильщиков в возрасте от 40 до 60 лет (58,3±3,24 года), среди которых преобладали мужчины (90,9%). Впервые проводили морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки бронхов (СОБ) у курящих пациентов с ХОБЛ и без нее.

Результаты. У курильщиков с ХОБЛ по сравнению с группой курильщиков без ХОБЛ обнаружено статистически значимое увеличение ряда показателей: удельный объем (УО) покровного эпителия ($p=0,017$), УО базальных эпителиоцитов ($p=0,008$), высота эпителия ($p=0,001$) и толщина базальной мембраны ($p=0,006$) за счет нарушения процессов регенерации эпителия бронхов и фиброза собственной пластинки (СП) СОБ с одновременным увеличением общего числа фибробластов. В группе курильщиков с ХОБЛ в отличие от группы сравнения выявлены признаки сосудистого ремоделирования и расстройств микроциркуляции в виде увеличения объемной плотности соединительной ткани СП СОБ с преимущественной периваскулярной локализацией. Это сопровождалось снижением относительного объема капилляров ($p=0,016$), уменьшением УО микропинноцитозных везикул ($p=0,005$) и размера секреторных гранул Вейбеля—Палади ($p=0,004$) в эндотелиоцитах. У пациентов с ХОБЛ суммарная плотность клеточного инфильтрата в 1 мм² СП СОБ статистически значимо ($p<0,001$) превышала показатели группы сравнения за счет нейтрофилов, низко- и умеренно гранулированных базофилов, макрофагов, плазмоцитов с одновременным увеличением количества их межэпителиальных форм.

Заключение. У курильщиков без признаков болезни в бронхах регистрировались структурные изменения компенсаторного характера без признаков ремоделирования бронхиальной стенки. У курящих больных с исследуемой нозологией наблюдались морфологические признаки нарушения гемодинамики, периваскулярный фиброз, атрофия и плоскоклеточная метаплазия эпителиальной выстилки бронхов.

Ключевые слова: бронхобиоптаты, морфология бронхиальной стенки, курение, хроническая обструктивная болезнь легких.

Morphometric characteristics of the bronchial tree in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease

I.S. KREMIS, E.B. BUKREEVA, E.A. GERENG

Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia

Aim. To reveal the tissue, cellular, and molecular predictors leading to the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in smokers on the basis of a morphometric analysis of bronchial biopsy specimens.

Subjects and methods. A cross-sectional study was conducted in 115 smokers aged 40 to 60 years (58.3±3.24 years) with a male predominance of 90.9%. Morphological examination of bronchial biopsy specimens was first made in the smoking patients with and without COPD.

Results. The smokers with COPD versus those without this condition were found to have a statistically significant increase in a number of indicators: the specific volume (SV) of the surface epithelium ($p=0.017$), SV of basal epitheliocytes ($p=0.008$), the height of the epithelium ($p=0.001$), and the thickness of the basal membrane ($p=0.006$) due to impaired regeneration processes in the bronchial epithelium and to fibrosis of the lamina propria of the bronchi with a concurrent increase in the total number of fibroblasts. The group of smokers with COPD, unlike the comparison group, showed signs of vascular remodeling and microcirculatory disorders as the increased connective tissue volumetric density of the lamina propria of the bronchi with predominant perivascular localization. This was followed by reductions in the relative volume of capillaries ($p=0.016$), in the SV of micropinocytic vesicles ($p=0.005$), and the size of Weibel-Palade bodies ($p=0.004$) in the endotheliocytes. In the COPD patients, the total density of cell infiltrate per mm² of the lamina propria of the bronchi was statistically significantly ($p<0.001$) greater than that in the comparison group at the expense of neutrophils, lowly and moderately granulated basophils, macrophages, plasma cells with a simultaneous rise in their interepithelial forms.

Conclusion. Compensatory structural changes without signs of bronchial wall remodeling were recorded in the smokers without signs of bronchial disease. The smokers with the examined nosological entity were observed to have morphological signs of hemodynamic disorders, as well as perivascular fibrosis, atrophy, and squamous cell metaplasia of the bronchial epithelial lining.

Keywords: bronchial biopsy specimens, bronchial wall morphology, smoking, chronic obstructive pulmonary disease.

СОБ — слизистая оболочка бронхов

СП — собственная пластинка

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

VV_{жел} — удельные объемы желез

VV_{мс} — удельные объемы микрососудов

VV_{пэ} — удельные объемы покровного эпителия

VV_{рэ}, VV_{бэ}, VV_{бэз} — удельные объемы отдельных клеточных форм

VV_{ст} — удельные объемы соединительной ткани

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к заболеваниям с неуклонно прогрессирующим течением, имеющим широкое распространение среди людей трудоспособного возраста [1–3].

Важным фактором риска развития ХОБЛ является курение. Установлено, что только 15–20% всех курильщиков заболевают ХОБЛ. Риск развития болезни повышается до 95% у лиц с табачной зависимостью на фоне наследственной отягощенности [1, 3, 4]. Особое значение отводится генетическому полиморфизму генов, кодирующих группу АВ0, α_1 -антитрипсин, витамин D-связывающий белок, α_2 -макроглобулин, цитохром P-450A1 [3, 5–7].

В настоящее время большинство исследований направлено на изучение структурных и функциональных изменений слизистой оболочки бронхов (СОБ) у больных ХОБЛ, развивающейся на фоне постоянного воздействия табачного дыма. В то же время в России и за рубежом только небольшие группы исследователей занимаются изучением сравнительной характеристики морфометрических показателей СОБ у курильщиков, страдающих и не страдающих ХОБЛ, для выявления механизмов ремоделирования бронхиальной стенки и факторов резистентности к развитию ХОБЛ.

Цель исследования — выявить тканевые, клеточные и молекулярные предикторы, приводящие к развитию ХОБЛ у курильщиков, на основании морфометрического анализа бронхобиоптатов.

Материалы и методы

Проведено одномоментное исследование у 115 курильщиков в возрасте от 40 до 60 лет ($58,3 \pm 3,24$ года), среди которых преобладали мужчины (90,9%). На основании результатов спирометрического исследования пациентов разделили на 2 группы: 1-я — 32 «здоровых» курильщика без ХОБЛ (группа сравнения); 2-я — 83 курильщика с верифицированным диагнозом ХОБЛ (основная группа).

Критериям включения в исследования стали возраст от 40 до 60 лет ($58,3 \pm 3,24$ года); длительность курения не менее 20 лет; интенсивность курения 22 (20; 45) пачко-года; для основной группы — верифицированный диагноз ХОБЛ.

Критерии исключения из исследования: нежелание пациента принимать участие в исследовании, отсутствие информированного согласия, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, злокачественных новообразований или обострение хронических болезней, наличие других заболеваний бронхолегочной системы (бронхиальной астмы, бронхоэктатической болезни, буллезной эмфиземы легких, кисты легких, асбестоза, резекции части легких или их трансплантация, туберкулеза легких, травмы грудной клетки), прием психотропных и наркотических препаратов.

До проведения любых процедур, связанных с исследованием, получено письменное информированное согласие больного (одобрено локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравоохранения России г. Томска №2833/1 от 31.11.11).

Бронхоскопию больным выполняли по стандартной методике гибким фиброскопом (BF1T20, «Olympus Corporation», Япония) с наблюдением всех необходимых условий, натощак, в утренние часы, в условиях фибробронхоскопического кабинета. Бронхобиоптаты (3–4 фрагмента) получали методом щипковой биопсии слизистой оболочки правого среднедолевого бронха.

Сведения об авторах:

Букрева Екатерина Борисовна — д.м.н., проф. каф. внутренних болезней педиатрического факультета

Геренг Елена Андреевна — д.м.н., проф. каф. морфологии и общей патологии, с.н.с. Центральной научно-исследовательской лаб.

Материал фиксировали в 10–12% нейтральном растворе формалина, проводили по спиртам возрастающей концентрации и заливали в парафин по стандартной методике.

Обзорную микроскопию и морфометрию осуществляли на микропрепаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Для анализа выраженности фиброза использовали окраску пикрофуксином по Ван-Гизону. Морфологию базофилов оценивали с помощью сочетанной окраски бронхобиоптатов основным коричневым и прочным зеленым по методу, предложенному В.Ю. Голофеевским, С.Г. Щербак [7].

Биоптаты СОБ изучали с использованием бинокулярного светового микроскопа Karl Zeiss «Axioskop 40 FL». При обзорной световой микроскопии в СОБ оценивали наличие воспалительных, дисрегуляторных (плоскоклеточная метаплазия, пролиферация базальных и бокаловидных клеток) и фиброзных изменений.

Морфометрический анализ СОБ в обследуемых группах пациентов проводили с помощью компьютерной программы ImageJ 1.43 (режим доступа <http://www.rsb.info.nih.gov/ij/>).

С помощью метода точечного счета Автандилова с использованием Plugins «Grid» в бронхобиоптатах подсчитывали удельные объемы — УО ($\text{мм}^3/\text{мм}^3$) следующих структур: покровного эпителия (VVпэ), отдельных клеточных форм (VVрэ, VVбэ, VVбээ), соединительной ткани (VVст), желез (VVжел), микрососудов (VVмс). Используя окуляр-микрометр, определяли диаметр сосудов, высоту эндотелия и эпителиального пласта, а также толщину базальной мембраны [7].

При помощи Plugins «Cell» программы ImageJ в 1 мм^2 собственной пластинки (СП) СОБ подсчитывали плотность воспалительного инфильтрата и различных клеточных популяций (макрофагов, лимфоцитов, полиморфно-ядерных лейкоцитов), общее число их межэпителиальных форм.

В 1 мм^2 среза определяли плотность эозинофилов и базофилов с выделением разных клеточных форм. В целях оценки эпителиально-стромальных соотношений изучали содержание в 1 мм^2 клеток стромы, к которым относили фибробласты.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи пакета программ Statistica 6.0. Результаты представляли в виде медианы (Me), меру рассеяния — в виде межквартильного интервала (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). Для оценки различий в попарно несвязанных выборках использовали метод Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

При проведении морфометрического исследования бронхобиоптатов СОБ у пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой сравнения обнаружено статистически значимое увеличение ряда показателей (табл. 1).

У курильщиков с ХОБЛ в СОБ наблюдалась выраженная структурная дезорганизация эпителиального пласта, проявляющаяся атрофией реснитчатых клеток, бокаловидноклеточной гипоплазией и плоскоклеточной метаплазией. Реснитчатые клетки СОБ у пациентов с ХОБЛ на фоне курения уменьшены в размерах, в эпителиальном пласте уменьшено число бокаловидных экзокриноцитов (соотношение с реснитчатыми клетками 1:6, 1:7). В бронхобиоптатах у курящих пациентов с ХОБЛ в 12,2% случаев участки атрофии эпителия и желез СОБ чередовались с очагами плоскоклеточной метаплазии.

В биоптатах СОБ больных ХОБЛ в отличие от «здоровых» курильщиков зарегистрированы большие высота эпителиального пласта и объемная плотность покровного эпителия, преимущественно за счет базальных эпителио-

Контактная информация:

Кремис Иван Сергеевич — аспирант каф. внутренних болезней педиатрического факультета; e-mail: ivan.kremis@yandex.ru

Таблица 1. Морфометрические показатели СОБ у курильщиков, не страдающих и страдающих ХОБЛ

Параметр	Курильщики без ХОБЛ (n=32; группа сравнения)	Курильщики с ХОБЛ (n=83; основная группа)	p
VV _{тэ} , мм ³ /мм ³	0,21 (0,15; 0,26)	0,28 (0,20; 0,36)	0,017
VV _{рэ} , мм ³ /мм ³	0,13 (0,09; 0,15)	0,17 (0,12; 0,18)	0,06
VV _{бэ} , мм ³ /мм ³	0,04 (0,03; 0,04)	0,04 (0,02; 0,05)	0,58
VV _{бзэ} , мм ³ /мм ³	0,04 (0,02; 0,05)	0,06 (0,04; 0,08)	0,008
Высота эпителиа, мкм	52,72 (38,87; 62,64)	77,09 (64,25; 88,50)	0,001
Толщина базальной мембраны, мкм	1,49 (0; 2,61)	2,73 (1,36; 3,25)	0,006

Таблица 2. Ультраструктурные характеристики эндотелиоцитов капилляров СП СОБ в группе сравнения и пациентов с ХОБЛ

Параметр	Курильщики без ХОБЛ (n=32; группа сравнения)	Курильщики с ХОБЛ (n=83; основная группа)	p
Удельный объем микропиноцитозных везикул, мкм ³ /мкм ³	0,26 (0,18; 0,34)	0,18 (0,15; 0,28)	0,005
Размер секреторных гранул Вейбеля—Палади, нм	432,2 (355,6; 492,5)	429,6 (356,2; 500,2)	0,004

цитов, что свидетельствует об изменении регенерации эпителиального пласта (см. табл. 1).

Плоскоклеточная метаплазия, развивающаяся у курящих пациентов с ХОБЛ, нами расценивается как пролиферативно-клеточный вариант реорганизации бронхиального эпителиа, связанный с истощением структурно-метаболических резервов клетки и снижением их белково-синтетической функции [5, 8, 9].

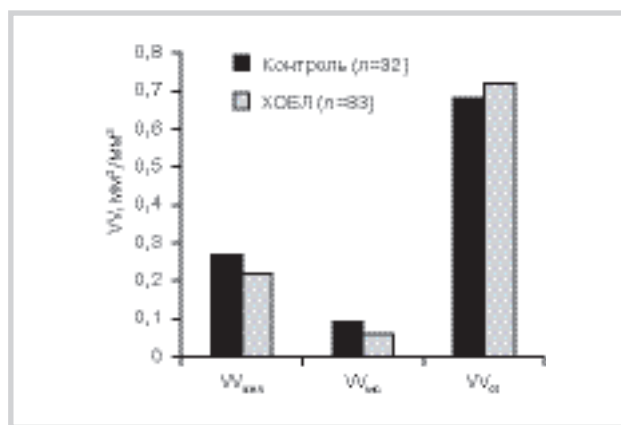
При длительно протекающей ХОБЛ плоскоклеточная метаплазия и атрофия бронхиального эпителиа в СОБ являются финальными стадиями в цикле возможных превращений реснитчатого эпителиа. Эти процессы относятся к компенсаторным, хотя в основном осуществляются за счет минимизации функции реснитчатых эпителиоцитов [8, 9].

При этом, по данным Т. Ларреге и соавт. [10], выраженность метаплазии, а также пролиферативные изменения эпителиа бронхов статистически значимо ниже у пациентов с ХОБЛ, прекративших курение.

Важно отметить, что у обследуемых пациентов с ХОБЛ в СОБ выявлено статистически значимое ($p=0,006$) утолщение базальной мембраны за счет фиброза СП СОБ (2,73 (1,36—3,25) мкм в группе ХОБЛ и 1,49 (0—2,61) мкм в группе сравнения) с одновременным снижением относительного объема капилляров, что связано с развитием сосудистого ремоделирования бронхиальной стенки и отражается в эпителиально-стромальной дисфункции бронхов (см. рисунок).

Полученные нами факты отражаются и в других научных исследованиях [11, 12]. По данным N. Köktürk и соавт. [12], у пациентов с ХОБЛ имеется незначительное утолщение базальной мембраны, которое менее выражено, чем при бронхиальной астме. В то же время по данным A. Soltani и соавт. [13] в сравнительном исследовании курильщиков с ХОБЛ, больных ХОБЛ, отказавшихся от курения, и «здоровых» курильщиков не получено достоверных различий по толщине базальной мембраны, однако наблюдалась ее разволокнение с перестройкой микроциркуляторного русла у курильщиков с ХОБЛ [13].

В последние годы возрастает число исследований, направленных на изучение проблемы расстройств микро-

**Параметры удельного объема тканевых структур СОБ у пациентов с различными стадиями ХОБЛ.**

* — статистическая значимость различий ($p<0,05$) при сравнении показателей у лиц контрольной группы и пациентов с ХОБЛ.

циркуляции при ХОБЛ как звена патогенеза заболевания [5, 6, 14]. Так, по данным Н.А. Кузубовой и соавт. [6], у больных ХОБЛ нарушения вазорегулирующей функции эндотелиа возникают уже на ранней стадии заболевания и нарастают по мере прогрессирования патологического процесса, что нередко сопровождалось повышением уровня эндотелина-1 в плазме крови и приводило к формированию хронического легочного сердца. Наши морфометрические данные подтверждают дисциркуляторные расстройства, наблюдаемые у курильщиков с ХОБЛ, что отражалось в уменьшении УО микропиноцитозных везикул на люминальной поверхности эндотелиоцитов, диаметра и размера гранул Вейбеля—Паладе (табл. 2). В связи с тем что в гранулах Вейбеля—Паладе находится и накапливается множество биологически активных веществ (эндотелин-1, Р-селектин, фактор Виллебранда и др.), массивное высвобождение содержимого гранул у курильщиков с ХОБЛ может приводить к резкому увеличению вазомоторного тонуса и усилению тромбообразования [9,

Таблица 3. Морфометрические показатели состава клеточного инфильтрата СП СОБ у курильщиков, не страдающих и страдающих ХОБЛ (на 1 мм² среза)

Параметр	Курильщики без ХОБЛ (n=32; группа сравнения)	Курильщики с ХОБЛ (n=83; основная группа)	p
Суммарная плотность инфильтрата	150,41 (47,05; 249,60)	276,6 (215,37; 323,21)	0,001
Макрофаги	50,59 (9,26; 87,54)	88,35 (68,50; 108,50)	0,003
Лимфоциты	32,89 (12,45; 58,80)	37,11 (19,40; 49,40)	0,05
Плазмоциты	6,03 (0; 8,25)	8,01 (3,25; 10,25)	0,041
Нейтрофилы	59,85 (12,36; 104,60)	141,01 (108,3; 170,80)	0,001
Эозинофилы	1,06 (0; 2,43)	1,58 (0,82; 2,25)	0,17
Фибробласты	177,82 (112,56; 226,87)	281,02 (163,52; 404,16)	0,004

Таблица 4. Морфофункциональная характеристика межэпителиально-клеточного инфильтрата СОБ у курильщиков, не страдающих и страдающих ХОБЛ (на 1 мм² среза)

Плотность межэпителиальных форм	Курильщики без ХОБЛ (n=32; группа сравнения)	Курильщики с ХОБЛ (n=83; основная группа)	p
Нейтрофилы	2,95 (0,00; 8,42)	8,17 (4,34; 10,41)	0,001
Эозинофилы	0,09 (0; 0)	0,43 (0; 0)	0,83
Лимфоциты	4,81 (2,28; 6,25)	2,15 (0; 5,00)	0,004

15, 16]. Этот факт нашел отражение в увеличении числа сосудов закрытого типа с ультраструктурными признаками дисфункции эндотелия, что приводит к нарушению перфузии через микрососуды, блокаде трансапиллярного обмена, обнаруженное нами у пациентов основной группы.

В ходе исследования получены данные о морфометрической характеристике клеток воспалительного инфильтрата СОБ при ХОБЛ и у «здоровых» курильщиков. У пациентов с ХОБЛ суммарная плотность клеточного инфильтрата в 1 мм² СОБ при различных стадиях заболевания статистически значимо ($p < 0,001$) превышала показатели группы сравнения: 276,06 (215,37—323,21) при ХОБЛ и 150,41 (47,05—249,60) в группе сравнения.

Увеличение клеточности воспалительного инфильтрата в СП СОБ у курильщиков с ХОБЛ связано как с клетками, поступающими в бронхиальную стенку из кровеносного русла, так и постоянно присутствующими клеточными элементами соединительной ткани [17].

Плотность клеточного инфильтрата увеличивалась за счет полиморфно-ядерных лейкоцитов — нейтрофилов, макрофагов, плазмоцитов с одновременным увеличением общего числа межэпителиальных форм (табл. 3, 4). По данным литературы, увеличение плотности нейтрофилов прослеживается на всех стадиях ХОБЛ с нарастанием на более тяжелых [18, 19], в том числе по сравнению с таковыми у курильщиков без ХОБЛ [20]. В то же время плотность макрофагов, плазмоцитов неоднородна в исследуемых группах. Согласно данным А. Di Stefano и соавт. [21, 22] в СОБ курильщиков без ХОБЛ и при начальных стадиях ХОБЛ преобладают макрофаги и Т-лимфоциты, преимущественно популяции CD8⁺.

Данные В. Willemse и соавт. [20] коррелируют с полученными нами результатами в отношении плазматических клеток в СОБ: в группе курильщиков с ХОБЛ данный показатель достоверно выше, чем в группе «здоровых» ку-

рильщиков, что подчеркивает важную роль данной клеточной популяции в патогенезе ХОБЛ и требует дальнейшего изучения (см. табл. 3) [23].

При проведении морфометрического исследования плотности базофилов и их функциональной активности у пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой сравнения нами обнаружено статистически значимое ($p = 0,002$) увеличение плотности этих клеточных популяций в 1 мм² среза с одновременным повышением низко- и умеренно гранулированных форм (табл. 5). Аналогичные результаты получены при оценке среднего цитохимического коэффициента при ХОБЛ — 2,39 (2,32—2,50), в группе сравнения — 6,30 (2,36—2,77).

Данный факт отчетливо свидетельствует о более высокой функциональной активности популяции базофилов у пациентов с ХОБЛ и их роли в поддержании гиперергического патологического воспалительного процесса в бронхиальной стенке [24].

Кроме того, в исследованиях А. Soltani и соавт. [25] показана достоверная роль базофилов в стимулировании неоангиогенеза под воздействием табачного дыма у пациентов с ХОБЛ.

Известно, что базофилы высвобождают большое количество биологически активных веществ, среди которых трансформирующий β_1 -фактор роста, иммунорегуляторное влияние которого сопровождается активацией пула Т-лимфоцитов с повышением их цитотоксического эффекта. Помимо оказания непосредственного цитотоксического действия на клетки бронхиального эпителия лимфоциты вырабатывают α -фактор некроза опухоли, который усиливает высвобождение IL-8 из макрофагов [8, 26—28]. Под влиянием данного интерлейкина происходит активация нейтрофилов, плотность которых в СОБ у курильщиков с ХОБЛ преобладала над другими популяциями клеток и сочеталась с увеличением числа межэпителиальных форм.

Таблица 5. Морфометрические показатели базофилов и степень их дегрануляции у курильщиков, не страдающих и страдающих ХОБЛ (на 1 мм² среза)

Параметр	Курильщики без ХОБЛ (n=32; группа сравнения)	Курильщики с ХОБЛ (n=83; основная группа)	p
Плотность базофилов	40,25 (13,45; 73,37)	72,88 (38,33; 98,66)	0,002
Базофилы с высокой степенью дегрануляции	2,07 (4,72; 14,32)	8,08 (1,52; 10,81)	0,035
Базофилы со средней степенью дегрануляции	12,29 (2,26; 20,93)	20,80 (12,45; 28,85)	0,004
Базофилы с низкой степенью дегрануляции	29,32 (12,67; 39,00)	40,02 (18,83; 53,28)	0,08
Средний цитохимический коэффициент дегрануляции базофилов	6,30 (2,36; 2,77)	2,39 (2,32; 2,50)	0,012

Известно, что маркерным ферментом, который высвобождается из гранул нейтрофилов, является нейтрофильная эластаза, которая может разрушать биологические молекулы, следствием чего являются дисфункция внутриклеточных органоидов в эпителиальных клетках и последующее развитие регенераторно-пластического дефицита, что регистрировалось как в нашей работе, так и в ряде подобных исследований [8, 16, 29].

Помимо оказания деструктивного действия этот фермент стимулирует структурную перестройку дыхательных путей, что реализуется посредством высвобождения про-фиброзных факторов роста FGF-1, FGF-2, которые стимулируют пролиферацию фибробластов и наработку ими труднодеградируемого коллагена, формирующего фиброз СП СОБ, что обнаружено нами у курильщиков с ХОБЛ и ассоциировалось с необратимостью обструкции бронхов [2, 26, 30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Варианты хронической обструктивной болезни легких с позиции патологоанатома. *Пульмонология*. 2013;3:93-96.
2. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Л.М., Букреева Е.Б., Селиванова П.А., Дзюман А.Н., Кремис И.В., Еремина Т.А. Сравнительная ультраструктурная характеристика слизистой оболочки бронхов при различных типах воспаления дыхательных путей. *Вестник Волгоградского Государственного медицинского университета*. 2011;1(37):70-73.
3. Цветкова О.А., Мустафина М.Х. Полиморфизм гена ADRB2: роль в предрасположенности к заболеванию, тяжести течения и терапевтическом ответе при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2013;2:5-9.
4. Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Картун Л.В., Ходосовская Е.В., Чулик В.Н. Уровень цитокинов в плазме крови некурящих и курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2013;(6):27-32.
5. Kosciuch J, Krenke R, Gorska K, Baran W, Kujawa M, Hildebrand K and Chazan R. Comparison of airway wall remodeling in asthma and COPD: biopsy findings. *Respiratory Care*. 2012;57(4):557-564. doi:10.4187/respcare.01359.
6. Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Золотницкая В.П., Двораковская И.В., Федин А.Н., Титова О.Н. Сосудистые нарушения в легких при хронической обструктивной болезни легких как мишень для терапевтического воздействия. *Пульмонология*. 2012;4:71-77.
7. Непомнящих Г.И. *Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в легких*. М.: Издательство РАМН; 2010.
8. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:435-459. doi:10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145.
9. Puchelle E, Zahm J, Tournier J. and Coraux C. Airway Epithelial Repair, Regeneration, and Remodeling after Injury in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceed Am Thoracic Society*. 2006;3(8):726-733. doi:10.1513/pats.200605-126SF.
10. Lapperre T, Sont J, van Schadewijk A, Gosman M, Postma D, Bajema I, Timens W, Mauad T, Hiemstra P. and Study Group T. Smoking cessation and bronchial epithelial remodelling in COPD: a cross-sectional study. *Respiratory Res*. 2007;8(1):85. doi:10.1186/1465-9921-8-85.
11. Kosciuch J, Krenke R, Gorska K et al. Comparison of Airway Wall Remodeling in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Biopsy Findings. *Respiratory Care*. 2012;57(4):557-564. doi:10.4187/respcare.01359.
12. Köktürk N, Tatlıcioğlu T, Memiş L, Türkkani G. The cellular inflammation of bronchial biopsies in chronic obstructive pulmonary diseases. *Tuberk Toraks*. 2003;51(2):123-131.

13. Soltani A, Reid D, Sohal S et al. Basement membrane and vascular remodelling in smokers and chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Respir Res.* 2010;11(1):105. doi:10.1186/1465-9921-11-105.
14. Rodella L, Favero G, Rossini C, Foglio E, Reiter R, Rezzani R. Endothelin-1 as a potential marker of melatonin's therapeutic effects in smoking-induced vasculopathy. *Life Sci.* 2010;87(17-18):558-564. doi:10.1016/j.lfs.2010.09.011.
15. Kubo H, Takahashi T. The role of microparticles in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;303. doi:10.2147/copd.s38931.
16. D'Armiento J, Scharf S, Roth M et al. Eosinophil and T cell markers predict functional decline in COPD patients. *Respir Res.* 2009;10(1):113. doi:10.1186/1465-9921-10-113.
17. Willemse B. Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur Respir J.* 2005;26(5):835-845. doi:10.1183/09031936.05.00108904.
18. Lapperre TS, Willems LN, Timens W et al. Small Airways Dysfunction and Neutrophilic Inflammation in Bronchial Biopsies and BAL in COPD. *Chest.* 2007;131(1):53-59. doi:10.1378/chest.06-0796.
19. Blidberg K, Palmberg L, James A et al. Adhesion molecules in subjects with COPD and healthy non-smokers: a cross sectional parallel group study. *Respir Res.* 2013;14(1):47. doi:10.1186/1465-9921-14-47.
20. Willemse B, ten Hacken N, Rutgers B, Postma D, Timens W. Association of current smoking with airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asymptomatic smokers. *Respiratory Medicine: COPD Update.* 2005;1(2):61-61. doi:10.1016/j.rmedu.2005.09.009.
21. Magno F, Di Stefano A. Contribution of bronchial biopsies in the evaluation of pathogenesis and progression of COPD. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2007;67(4):229-233.
22. Di Stefano A, Caramori G, Ricciardolo F, Capelli A, Adcock I, Donner C. Cellular and molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: an overview. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(8):1156-1167. doi:10.1111/j.1365-2222.2004.02030.x.
23. Gosman M. Increased number of B-cells in bronchial biopsies in COPD. *Eur Respir J.* 2006;27(1):60-64. doi:10.1183/09031936.06.00007005.
24. Ekberg-Jansson A, Amin K, Bake B et al. Bronchial mucosal mast cells in asymptomatic smokers relation to structure, lung function and emphysema. *Respir Med.* 2005;99(1):75-83. doi:10.1016/j.rmed.2004.05.013.
25. Soltani A, Ewe Y, Lim Z et al. Mast cells in COPD airways: relationship to bronchodilator responsiveness and angiogenesis. *Eur Respir J.* 2011;39(6):1361-1367. doi:10.1183/09031936.00084411.
26. Mortaz E, Folkerts G, Redegeld F. Mast cells and COPD. *Pulmon Pharmacol Ther.* 2011;24(4):367-372. doi:10.1016/j.pupt.2011.03.007.
27. Букреева Е.Б., Сеитова Г.Н., Кремис И.С., Пузырёв В.П. Ассоциация полиморфных вариантов генов цитокинов TNF и ИЛ-8 с развитием хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень Сибирской медицины.* 2010;9(3):91-97.
28. Букреева Е.Б., Сеитова Г.Н., Кремис И.С., Пузырёв В.П. Анализ взаимосвязи полиморфизмов генов TNF и ИЛ-8 с формированием клинических особенностей хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень Сибирской медицины.* 2010;9(5):88-92.
29. Eltboli O, Bafadhel M, Hollins F et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulmon Med.* 2014;14(1):112. doi:10.1186/1471-2466-14-112.
30. Черногорюк Г.Э. и др. Активация антипротеиназ в бронхиальном регионе — фактор толерантности формирования хронической обструктивной болезни лёгких у здоровых злостных курильщиков. *Бюллетень СО РАМН.* 2010;30(3):124-129.

Поступила 26.05.2015