

УДК 616.24-036.12-097:613.84

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023114493-504>

## Влияние никотина на систему клеточного иммунитета у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких

Н. С. Асфандиярова, И. Б. Пономарева<sup>✉</sup>, О. М. Урясьев, С. А. Куликов, А. Н. Ермачкова

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,  
Рязань, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Пономарева Ирина Борисовна, [docib@yandex.ru](mailto:docib@yandex.ru)

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Одним из распространенных заболеваний легких, ассоциированных с табакокурением, является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Несмотря на большое количество публикаций, посвященных проблеме ХОБЛ, остается много неясных вопросов, касающихся участия системы иммунитета в развитии заболевания. Практически не изучено влияние никотина на клеточный иммунитет при ХОБЛ.

**Цель.** Изучить влияние никотина на пролиферативную активность лимфоцитов периферической крови в ответ на фитогемагглютинин (ФГА) у мужчин с ХОБЛ.

**Материалы и методы.** Обследовано 52 пациента с ХОБЛ. Контрольная группа включала 32 пациента, аналогичного пола и возраста, без значимого анамнеза курения и заболеваний органов дыхания. Все пациенты заполняли опросники САТ шкалы одышки mMRC, а также проводилась спирометрия, исследование пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на фитогемагглютинин и функциональной активности клеток, синтезирующих циклооксигеназу.

**Результаты.** Установлено снижение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ФГА у пациентов с ХОБЛ, по сравнению с аналогичными показателями больных без ХОБЛ ( $50,4 \pm 10,2\%$  vs.  $55,0 \pm 10,2\%$ ,  $p < 0,05$ ), а также повышение активности клеток, синтезирующих циклооксигеназу ( $1,2 \pm 0,3$  vs.  $1,0 \pm 0,2$ ,  $p < 0,001$ ). Совместное добавление никотина и ФГА к культуре клеток у большинства больных приводило к снижению пролиферативной активности клеток в ответ на митоген, у трети — к повышению.

**Выводы.** У больных ХОБЛ отмечается супрессия реакций клеточного иммунитета на фоне воспаления. Никотин *in vitro* подавляет реакцию лимфоцитов в ответ на митоген у большинства пациентов, однако у ряда пациентов он вызывает стимуляцию, причина которой остается неясной.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких; клеточный иммунитет; никотин

### Для цитирования:

Асфандиярова Н. С., Пономарева И. Б., Урясьев О. М., Куликов С. А., Ермачкова А. Н. Влияние никотина на систему клеточного иммунитета у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2023. Т. 11, № 4. С. 493–504. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023114493-504>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023114493-504>

## The Effect of Nicotine on Cell-Mediated Immunity in Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Nailya S. Asfandiyarova, Irina B. Ponomareva<sup>✉</sup>, Oleg M. Uryas'yev, Sergey A. Kulikov, Anna N. Ermachkova

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Corresponding author: Irina B. Ponomareva, [docib@yandex.ru](mailto:docib@yandex.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** One of common pulmonary diseases associated with tobacco smoking, is chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Despite a large number of publications devoted to the problem of COPD, there remain many unclear issues concerning the involvement of the immune system in the development of the disease. The effect of nicotine on cell-mediated immunity in COPD has not been studied in practice.

**AIM:** To study the influence of nicotine on the proliferating activity of lymphocytes of the peripheral blood in response to phytohemagglutinin (PHA) in patients with COPD.

**MATERIALS AND METHODS:** Fifty two patients with COPD were examined. The control group included 32 patients of similar gender and age, without any significant history of smoking and of respiratory diseases. All the patients completed CAT questionnaire and were tested on mMRC scale, and underwent spirometry, examination for the proliferating activity of lymphocytes in response to phytohemagglutinin and for the functional activity of cells synthesizing cyclooxygenase.

**RESULTS:** In patients with COPD, a decrease in the proliferative activity of lymphocytes in response to PHA was found in comparison with this parameter of patients without COPD ( $50.4 \pm 10.2\%$  vs.  $55.0 \pm 10.2\%$ ,  $p < 0.05$ ), as well as an increase in the activity of cells synthesizing cyclooxygenase ( $1.2 \pm 0.3$  vs.  $1.0 \pm 0.2$   $p < 0.001$ ). Addition of a combination of nicotine and PHA to cell culture led to a decrease in the proliferative activity of cells in response to mitogen in most patients, and to its increase in a third of patients.

**CONCLUSION:** In patients with COPD with the underlying inflammation, suppression of cell-mediated immune reactions was noted. Nicotine *in vitro* suppresses the response of lymphocytes to mitogen in most patients, however, in some patients it causes stimulation, the cause of which remains unclear.

**Keywords:** *chronic obstructive pulmonary disease; cell-mediated immunity; nicotine*

### For citation:

Asfandiyarova N. S., Ponomareva I. B., Uryas'yev O. M., Kulikov S. A., Ermachkova A. N. The Effect of Nicotine on Cell-Mediated Immunity in Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(4):493–504. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023114493-504>.

## Введение

Табакокурение, одно из пагубных пристрастий человека оказывает несомненное повреждающее действие на здоровье человека. По данным ВОЗ в XX в. от курения погибло около 100 млн человек, при этом, в год погибает более 8 млн человек [1]. Смертность от заболеваний легких в настоящее время занимает 3–4 место, а курение обуславливает 90% этих смертей [2, 3]. Все это подчеркивает негативное влияние табакокурения на организм в целом. Сигаретный дым включает более 4000 компонентов, среди них имеются канцерогены (многоядерные ароматические углеводороды, ароматические амины и нитрозамины, бензопирен, метилхолантрен, и пр.), токсины (монооксид углерода, никотин, аммиак, ацетон и др.), оксиданты, тяжелые металлы и т. д. Наибольший интерес, среди компонентов сигаретного дыма вызывает никотин, ввиду его разнообразных эффектов на организм человека, и не только отрицательных. Ряд исследователей сообщают о положительном действии никотина при язвенном колите, остеоартрите, ревматоидном артрите, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона [4–9] что, возможно объясняется его нейропротективным, противовоспалительным, иммунодепрессивным, антиапоптотическим, антиоксидантным действием.

Влияние табакокурения на систему иммунитета давно привлекала исследователей. Проведенные многочисленные исследования в целом могут дать общую картину влияния сигаретного дыма на здоровье человека, однако при анализе данных литературы возникает множество вопросов, касающихся условий изучения влияния табакокурения на систему иммунитета. Во-первых, необходимо провести границу между изучением влияния на иммунную систему сигаретного дыма и никотина, являющегося его компонентом: оно может значительно различаться ввиду наличия в табаке множества канцерогенных веществ. Безусловно, никотин, как один из составляющих компонентов сигаретного дыма, совместно с остальными веществами также

оказывает действие, на иммунную систему, однако его эффект трудно отделим от общего воздействия. Во-вторых, возникает вопрос, насколько реально экстраполировать данные, полученные *in vitro* или на экспериментальных моделях у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких? Результаты исследований в этом случае зависят от множества привходящих факторов, таких как доза, пути введения, вид экспериментальной модели [10].

Раздельный анализ результатов исследований свидетельствует о том, что табакокурение индуцирует воспаление, и оно может быть обусловлено эффектом провоспалительных цитокинов. Исследование системы клеточного иммунитета свидетельствует о снижении количества CD4+ клеток, обладающих хелперной активностью и преобладании CD8+ клеток, обладающих цитотоксической активностью, у пациентов, злоупотребляющих курением. Среди клеток, с маркерами CD4+ выделяют клетки Th1+, Th2+, Th17+ и Treg, различающиеся по своему действию на систему иммунитета. Установлено, что активность клеток Th1+ и Th17+, ассоциированных с воспалением, выше при воздействии сигаретного дыма. Все эти клетки способствуют развитию воспаления при табакокурении. Снижение активности NK клеток у курильщиков обуславливает развитие инфекции [11]. Таким образом, табакокурение способствует развитию инфекции, воспаления и дисбалансу в системе иммунитета.

Действие же никотина на систему иммунитета несколько отличается от действия сигаретного дыма, что связано, в первую очередь с противовоспалительным эффектом никотина [12], который возможно обусловлен индукцией синтеза глюкокортикостероидов, которые способствуют снижению синтеза простагландинов, кининов, лейкотриенов. Вместе с тем, ряд авторов сообщают и о провоспалительном эффекте никотина [10]. Однако, многочисленные исследования, свидетельствуют об иммуносупрессивных свойствах никотина практически на все

звенья системы иммунитета, включая адаптивный [13, 14]. Механизм супрессии может быть как следствием активации CD4+ CD25+ Treg, оказывающих супрессивный эффект [15], так и следствием супрессивного эффекта никотина на дендритные клетки [16], анергия Т-лимфоцитов может быть связана и с нарушением созревания Т-лимфоцитов в тимусе [17]. Наряду с этим, встречаются работы, свидетельствующие о том, что никотин активирует дендритные клетки, что увеличивает пролиферацию Т-клеток и образование цитокинов [18]. Доказано, что при длительном воздействии никотин защищает дендритные клетки от апоптоза, а это влияет на стимуляцию и дифференцировку CD4+ Т-клеток [19]. Не исключается роль никотина и в индукции аутоагрессии по отношению к легочной ткани [20].

Многие эффекты никотина, являющегося агонистом ацетилхолина, опосредованы через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, а как известно,  $\alpha 7$  никотиновый ацетилхолиновый рецептор является важным регулятором клеточной функции, что, возможно, и определяет разнонаправленный эффект никотина.

Таким образом, вопрос о про- и противовоспалительных свойствах никотина остается открытым.

Также остается неясным вопрос о влиянии никотина на пролиферативную активность лимфоцитов в ответ на фитогемагглютинин (ФГА). Большинство исследователей сообщает о снижении уровня антиген индуцированной пролиферации Т-лимфоцитов, а также пролиферации в ответ на митогены [21]. Однако имеются свидетельства и стимулирующего его эффекта на активность дендритных клеток, что определяет большую пролиферативную активность лимфоцитов как в микст культуре, так и в ответ на неспецифические митогены [18]. Отсутствие единства взглядов на эффект никотина на систему клеточного иммунитета и определило основную цель настоящего исследования.

**Цель.** Изучить влияние никотина на пролиферативную активность лимфоци-

тов периферической крови в ответ на ФГА у мужчин с ХОБЛ.

### Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2008 года, Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика – Good Clinical Practice (GCP) ГОСТ Р 52379-2005». На проведение исследования получено одобрение Локального Этического Комитета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Протокол № 10 от 14.05.2019). Все пациенты подписали форму информированного согласия.

Для решения поставленной цели в исследование были включены 52 пациента ХОБЛ I–IV ст. вне обострения (все пациенты мужчины, в возрасте  $69,7 \pm 3,2$  года, с длительным стажем табакокурения: индекс курения  $34,7 \pm 4,5$  пачка-лет). Критериями исключения из исследования были: бронхиальная астма, сочетание ХОБЛ и бронхиальной астмы, тяжелые соматические заболевания (сердечно-сосудистые, онкологические, дегенеративные и др.) в стадии декомпенсации.

В контрольную группу были отобраны 32 пациента, аналогичного пола и возраста ( $65,8 \pm 4,3$  пачка-лет), без значимого анамнеза курения ( $5,6 \pm 3,5$  пачка-лет) и заболеваний органов дыхания.

Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями GOLD 2023 [22]. Степень выраженности одышки и респираторных симптомов у пациентов с ХОБЛ определялась с использованием шкалы mMRC и опросника CAT. Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в таблицах 1–4.

Всем пациентам выполнялась спирометрия по правилам ATS/ERSc помощью портативного спирометра Spiro Scout (Великобритания) (табл. 4). Пролиферативную активность лимфоцитов в ответ

на неспецифический митогенфитогемагглютинин (ФГА П, № M022 в дозе 0,008 мг на культуру клеток), никотин и супрессорную активность клеток, синтезирующих циклооксигеназу (КС ЦОГ) определяли с помощью реакции бласт-

трансформации лимфоцитов периферической крови (морфологический метод оценки реакции). Никотин добавлялся к культуре клеток в разведении 1:1000, в объеме 0,1 мл (19 мкг) в сочетании с ФГА и без него.

**Таблица 1.** Клинико-функциональная характеристика обследуемых пациентов

Показатель, единицы измерения	Группа ХОБЛ (n = 52)	Контрольная группа (n = 32)	p
Возраст, лет	69,70 ± 3,20	65,80 ± 4,30	> 0,05
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,20 ± 3,40	29,40 ± 2,90	> 0,05
Индекс курения, пачка-лет	34,70 ± 4,50	5,60 ± 3,50	< 0,05
SpO <sub>2</sub> , %	93,50 ± 1,60	96,30 ± 1,90	> 0,05
Одышка по шкале mMRC, баллы	2,07 ± 0,75	1,02 ± 0,68	< 0,05
<b>Сопутствующие заболевания</b>			
Сахарный диабет, n (%)	1 (1,9%)	2 (6,3%)	> 0,05
Ожирение, n (%)	1 (1,9%)	2 (6,3%)	> 0,05
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	48 (92,3%)	28 (87,5%)	< 0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	40 (76,9%)	30 (93,8%)	< 0,05

*Примечания:* ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; SpO<sub>2</sub> — насыщение гемоглобина кислородом, определяемое при пульсоксиметрии, %; шкала mMRC — Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; p — при сравнении показателей пациентов контрольной группы

**Таблица 2.** Распределение пациентов группы с хронической обструктивной болезнью легких по стадиям GOLD, шкалам ABCD, CAT

<b>Распределение по шкале ABCD</b>	
A, n (%)	2 (3,8%)
B, n (%)	3 (5,8%)
E (C + D), n (%)	47 (90,4%)
<b>Стадия по GOLD</b>	
I, n (%)	2 (3,8%)
II, n (%)	3 (5,8%)
III, n (%)	19 (36,6%)
IV, n (%)	28 (53,8%)
Опросник CAT, баллы	31,2 ± 3,6

*Примечания:* GOLD — Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; CAT — COPD Assessment Test™

**Таблица 3.** Распределение пациентов по наличию сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания	Группа ХОБЛ (n = 52)	Контрольная группа (n = 32)	p
Сахарный диабет, n (%)	1 (1,9%)	2 (6,3%)	> 0,05
Ожирение, n (%)	1 (1,9%)	2 (6,3%)	> 0,05
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	48 (92,3%)	28 (87,5%)	< 0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	40 (76,9%)	30 (93,8%)	< 0,05

*Примечание:* ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; p — при сравнении показателей пациентов контрольной группы

**Таблица 4.** Показатели спирометрии у пациентов группы с хронической обструктивной болезнью легких и контрольной группы

Показатель, единицы измерения	Группа ХОБЛ (n = 52)	Контрольная группа (n = 32)	p
ОФВ <sub>1</sub> % от должн.	40,50 ± 3,40	97,90 ± 2,30	< 0,001
ОФВ <sub>1</sub> , мл	1220 (850; 1485)	2758,60 ± 65,90	< 0,001
ФЖЕЛ, % от должн.	70,20 ± 2,08	106,80 ± 1,60	< 0,001
ФЖЕЛ, мл	1862 (1456; 2470)	3320 (2578; 3756)	< 0,001
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	65,60 (58,60; 68,80)	109 (95; 120)	< 0,001

*Примечание:* ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ<sub>1</sub>, % — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ, % — форсированная жизненная емкость легких; p — при сравнении показателей пациентов контрольной группы

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью программ Microsoft Excel 2013, Stat Soft Statistica 13.0. Признак считался нормально распределенным, если удовлетворял критерию Шапиро–Уилка ( $p > 0,05$ ). Признаки с нормальным распределением описывались как среднее значение и стандартное квадратическое отклонение, а с ненормальным — в виде медианы и интерквартильного размаха (Me[Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]). Для оценки различий показателей между двумя группами использовались t-критерий Стьюдента, модифицированный t-критерий Стьюдента, парный критерий Вилкоксона и U-критерий Манна–Уитни.

### Результаты

В результате проведенных исследований установлено снижение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ФГА у пациентов с ХОБЛ в сочетании с

заболеваниями сердца, по сравнению с аналогичными показателями больных с заболеваниями сердечно-сосудистой патологии без ХОБЛ. Это свидетельствует о нарушении реакций клеточного иммунитета, при этом у больных ХОБЛ наблюдается повышение активности клеток, синтезирующих ЦОГ, что указывает на наличие у них воспаления (табл. 5).

Добавление к культуре клеток одного никотина не приводило к их гибели и не способствовало увеличению числа трансформированных клеток. Добавление никотина к неспецифическому стимулятору (ФГА) по средним показателям в целом по группе также не приводило к заметным изменениям. Однако отдельный анализ пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ФГА позволил установить разнонаправленный характер действия никотина на пролиферативную активность клеток в ответ на митоген.

**Таблица 5.** Показатели функциональной активности клеток иммунитета

Показатели/Пациенты	Группа ХОБЛ (n = 52), Me[Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	Контрольная группа (n = 32) Me[Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	p
РБТЛ* лимфоцитов в ответ на ФГА	50,4 [44,2; 57,4]	55,0 [41,3; 61,1]	< 0,05
Индекс стимуляции лимфоцитов в ответ на ФГА + индометацин	1,2 [1,0; 1,3]	1,0 [0,9; 1,1]	< 0,001
Индекс супрессии в ответ на ФГА + никотин	1,0 [0,9; 1,1]	0,9 [0,9; 1,0]	< 0,01

*Примечание:* ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; \*РБТЛ реакция бласттрансформации лимфоцитов периферической крови; ФГА — фитогемагглютинин; p — при сравнении показателей пациентов контрольной группы

Пациенты были разделены на три группы (табл. 6): у 1 группы пациентов добавление никотина не влияло на трансформацию лимфоцитов в ответ на ФГА, у 2 группы пациентов отмечалась стимуляция активности клеток, у 3 группы никотин подавлял активацию лимфоцитов в ответ на неспецифический митоген. Зависимости от статуса курильщика не отмечалось. В 1 группе уровень РБТЛ на ФГА и активность клеток, синтезирующих ЦОГ была в пределах нормальных величин (табл. 5). Эти пациенты имели невыраженные симптомы ХОБЛ ( $CAT < 10$ ,  $mMRC < 2$ ) и I–II степени тяжести нарушения бронхиальной проходимости. Во 2 группе отмечалось выраженное снижение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ФГА, а также повышение активности клеток, синтезирующих ЦОГ (у 13 пациентов), что свидетельствовало о

наличии выраженного воспаления. Клинические симптомы у 2 группы пациентов были выраженные ( $CAT \geq 10$ ,  $mMRC \geq 2$ ) имелась тяжелая и крайне тяжелая степень нарушения бронхиальной проходимости III и IV. В 3 группе никотин снижение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ФГА было незначительным и активность КС ЦОГ увеличивалась не столь значимо, как во 2 группе (табл. 7). В этой группе пациентов клинические симптомы были выраженные ( $CAT \geq 10$ ,  $mMRC \geq 2$ ), а степень тяжести нарушения бронхиальной проходимости умеренная и тяжелая II и III (табл. 6). У пациентов контрольной группы также отмечалось разнонаправленное действие никотина на пролиферативную активность лимфоцитов в ответ на ФГА: у 6 больных ответ на ФГА не изменялся при добавлении никотина, у 4 отмечена стимуляция, у 17 — супрессия.

**Таблица 6.** Пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на фитогемагглютинин у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Показатель/Пациенты	Группа 1 (n = 2)	Группа 2 (n = 37)	Группа 3 (n = 13)
Характеристика пролиферативной активности лимфоцитов	Нет реакции	Стимуляция активности	Подавление активности
Клинические симптомы ХОБЛ	невыраженные ( $CAT < 10$ , $mMRC < 2$ )	выраженные ( $CAT \geq 10$ , $mMRC \geq 2$ )	выраженные ( $CAT \geq 10$ , $mMRC \geq 2$ )
Стадия по GOLD	I–II	III–IV	II–III

*Примечания:* ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD — Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; CAT — COPD Assessment Test<sup>TM</sup>, mMRC — Modified Medical Research Council Dyspnea Scale

**Таблица 7.** Показатели функциональной активности клеток иммунитета пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от зависимости от реакции на никотин

Показатели/ Пациенты	1 группа Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	2 группа Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	p <sub>1-2</sub>	3 группа Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	p <sub>1-3</sub>
РБТЛ* лимфоцитов в ответ на ФГА	56,2 [44,2; 57,4]	45,0 [40,0; 49,8]	< 0,02	52,4 [48,0; 58,0]	< 0,36
Индекс стимуляции лимфоцитов в ответ на ФГА + индометацин	1,0 [0,9; 1,1]	1,2 [1,0; 1,4]	< 0,05	1,2 [1,0; 1,3]	< 0,06

*Примечания:* \*РБТЛ реакция бласт-трансформации лимфоцитов периферической крови; ФГА — фитогемагглютинин; p — при сравнении показателей пациентов контрольной группы

### Обсуждение

Иммуносупрессивный эффект табакокурения очевиден, о чем свидетельствуют наличие инфекции и онкологические заболевания бронхолегочной системы у курильщиков. Одним из показателей клеточного иммунитета является пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на неспецифические митогены. Однако, анализ результатов исследования пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ФГА у больных ХОБЛ свидетельствует об отсутствии единого мнения относительно состояния клеточного иммунитета у этой категории пациентов. Так, Silverman N. A., и др. [23] сообщают, что у лиц с большим стажем курения пролиферативная активность лимфоцитов не отличается от некурящих людей. Другие исследователи отмечают, что пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на ФГА выше у курильщиков [24]. Различие результатов настоящего исследования с данными других авторов, возможно обусловлено используемой дозой неспецифического митогена: в нашем исследовании к культуре клеток ФГА добавлялся в меньшей дозе, что позволяло выявить изменения клеточного иммунитета в более высоком проценте случаев.

Изучение влияния никотина на систему клеточного иммунитета *in vitro* ранее не проводилось, что не позволяет сопоставить результаты настоящего исследования с данными других исследователей. У большинства больных как с ХОБЛ, так и у пациентов контрольной группы никотин приводил к ожидаемому снижению пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ФГА.

Установлено, что никотин не оказывает существенного действия на покоящиеся клетки, однако, совместное добавление к культуре клеток никотина с неспецифическим митогеном (ФГА) у большинства пациентов приводило к иммуносупрессии (табл. 5), что свидетельствует о его воздействии именно на процесс активации клеток.

Ряд исследователей сообщают о подавлении никотином пролиферативной

активности лимфоцитов в ответ на митоген (исследование проводилось на экспериментальной модели и никотин в организм животных поступал извне) [10, 21, 25]. Авторы объясняют это тем, что никотин тормозит входение Т-лимфоцитов в G0/G1 фазу деления клеток, так и тем, что никотин индуцирует Т-супрессоры. Возможно, этим и обусловлен вялотекущий патологический процесс у больных ХОБЛ, когда сигаретный дым (не никотин!) активизирует аутоиммунные реакции, способствующие прогрессивности патологического процесса, а никотин не позволяет аутоагрессии к матриксу альвеолярной стенки развернуться в полном объеме. С другой стороны, иммуносупрессивный эффект никотина может способствовать развитию инфекции, а также инициации злокачественных клеток, что обуславливает развитие рака легкого.

Особый интерес вызывает тот факт, что у трети пациентов добавление никотина совместно с ФГА к культуре клеток приводило к стимуляции адаптивного иммунитета. Механизм иммуностимуляции остается неясным и требует дальнейшего изучения.

Возможно, правомочно утверждение Oloris S. C. S., и др. [26], что никотин, в зависимости от времени и других привходящих условий может действовать и как фактор, улучшающий выживание лимфоцитов, и как фактор, индуцирующий апоптоз нормальных и трансформированных лимфоцитов. Значимость данного явления для течения заболевания и будет определять прогноз ХОБЛ.

Проведение сравнительного анализа результатов исследования функциональной активности клеток, синтезирующих циклооксигеназу не представляется возможным из-за отсутствия аналогичных исследований. Однако высокая активность их у больных ХОБЛ свидетельствует о наличии воспаления у этой категории пациентов, возможно оно обусловлено воспалением.

Таким образом, у большинства мужчин с ХОБЛ показано угнетение пролиферативной активности клеток в ответ на



неспецифический митоген и высокая активность клеток, продуцирующих циклооксигеназу. Это является доказательством того, что табакокурение оказывает иммунодепрессивное и провоспалительное действие на организм курящего. При этом отмечается корреляция низкой пролиферативной активности лимфоцитов с высокой активностью клеток, синтезирующих ЦОГ, что могло бы быть обусловлено инфекцией. Доказано иммунодепрессивное действие никотина *in vitro* на активированные клетки у большинства пациентов вне зависимости от диагноза, при этом, у части больных появление иммуностимулирующего эффекта никотина *in vitro* не находит объяснения и требует дальнейших исследований.

## Выводы

1. У мужчин с хронической обструктивной болезнью легких отмечается супрессия реакций клеточного иммунитета на фоне воспаления, о чем свидетельствуют снижение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на неспецифический митоген фитогемагглютинин и повышение активности клеток, синтезирующих циклооксигеназу.

2. Никотин *in vitro* не оказывает эффекта на покоящиеся клетки, но подавляет пролиферативную реакцию лимфоцитов в ответ на неспецифический митоген у большинства пациентов, однако у ряда больных он вызывает стимуляцию, причина которой остается неясной.

## Список источников

1. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic 2019: offer help to quit tobacco use [Интернет]. Geneva: WHO; 2019. Доступно по: <https://www.who.int/teams/health-promotion/tobacco-control/who-report-on-the-global-tobacco-epidemic-2019>. Ссылка активна на 16.11.2022.
2. Фалетрова С.В., Коршунова Л.В., Бельских Э.С. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ожирением // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, № 3. С. 439–447. doi: [10.23888/HMJ201863439-447](https://doi.org/10.23888/HMJ201863439-447)
3. Абросимов В.Н., Косяков А.В., Дмитриева М.Н. Сравнительный анализ показателей кардиоинтервалометрии, эргорефлекса и данных 6-минутного шагового теста у больных хронической обструктивной болезнью легких // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2019. Т. 27, № 1. С. 49–58. doi: [10.23888/PAVLOVJ201927149-58](https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201927149-58)
4. Sandborn W.J., Tremaine W.J., Offord K.P., et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ann. Intern. Med. 1997. Vol. 126, No. 5. P. 364–371. doi: [10.7326/0003-4819-126-5-199703010-00004](https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-5-199703010-00004)
5. Lakhan S.E., Kirchgessner A. Anti-inflammatory effects of nicotine in obesity and ulcerative colitis // J. Transl. Med. 2011. Vol. 9. P. 129. doi: [10.1186/1479-5876-9-129](https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-129)
6. Van Duijn C.M., Hofman A. Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease // BMJ. 1991. Vol. 302, No. 6791. P. 1491–1494. doi: [10.1136/bmj.302.6791.1491](https://doi.org/10.1136/bmj.302.6791.1491)
7. Newhouse P.A., Raman R., Saykin A.J., et al. Long-term nicotine treatment of mild cognitive impairment (The MIND Study): Baseline characteristics and study progress // Alzheimer's Dement. 2023. Vol. 19, No. S7. P. e064697. doi: [10.1002/alz.064697](https://doi.org/10.1002/alz.064697)
8. Yang Y., Yang Y., Yang J., et al. Regulatory effect of nicotine on collagen-induced arthritis and on the induction and function of in vitro-cultured Th17 cells // Mod. Rheumatol. 2014. Vol. 24, No. 5. P. 781–787. doi: [10.3109/14397595.2013.862352](https://doi.org/10.3109/14397595.2013.862352)
9. Rakhecha B., Agnihotri P., Dakal T.C., et al. Anti-inflammatory activity of nicotine isolated from *Brassica oleracea* in rheumatoid arthritis // Biosci. Rep. 2022. Vol. 42, No. 4. P. BSR20211392. doi: [10.1042/BSR20211392](https://doi.org/10.1042/BSR20211392)
10. Zhang W., Lin H., Zou M., et al. Nicotine in Inflammatory Diseases: Anti-Inflammatory and Pro-Inflammatory Effects // Front. Immunol. 2022. Vol. 13. P. 826889. doi: [10.3389/fimmu.2022.826889](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.826889)
11. Harrison O.J., Foley J., Bolognese B.J., et al. Airway infiltration of CD4+ CCR6+ Th17 type cells associated with chronic cigarette smoke induced airspace enlargement // Immunol. Lett. 2008. Vol. 121, No. 1. P. 13–21. doi: [10.1016/j.imlet.2008.07.011](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2008.07.011)
12. Piaggieschi G., Rolla S., Rossi N., et al. Immune Trait Shifts in Association With Tobacco Smoking: A Study in Healthy Women // Front. Immunol. 2021. Vol. 12. P. 637974. doi: [10.3389/fimmu.2021.637974](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.637974)
13. Sopori M.L., Kozak W., Savage S.M., et al. Nicotine-induced modulation of T Cell function. Implications for inflammation and infection // Adv. Exp. Med. Biol. 1998. Vol. 437. P. 279–289. doi: [10.1007/978-1-4615-5347-2\\_31](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5347-2_31)
14. McAllister-Sistilli C.G., Caggiula A.R., Knopf S., et al. The effects of nicotine on the immune system

- // Psychoneuroendocrinology. 1998. Vol. 23, No. 2. P. 175–187. doi: [10.1016/s0306-4530\(97\)00080-2](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(97)00080-2)
15. Wang D., Zhou R.–B., Yao Y.–M., et al. Stimulation of 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor by Nicotine Increases Suppressive Capacity of Naturally Occurring CD4+CD25+ Regulatory T Cells in Mice In Vitro // *J. Pharm. Exp. Therap.* 2010. Vol. 335, No. 3. P. 553–561. doi: [10.1124/jpet.110.169961](https://doi.org/10.1124/jpet.110.169961)
16. Nouri–Shirazi M., Guinet E. Evidence for the immunosuppressive role of nicotine on human dendritic cell functions // *Immunol.* 2003. Vol. 109, No. 3. P. 365–373. doi: [10.1046/j.1365-2567.2003.01655.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2003.01655.x)
17. Middlebrook A.J., Martina C., Chang Y., et al. Effects of nicotine exposure on T cell development in fetal thymus organ culture: arrest of T cell maturation // *J. Immunol.* 2002. Vol. 169, No. 6. P. 2915–2924. doi: [10.4049/jimmunol.169.6.2915](https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.6.2915)
18. Aicher A., Heeschen C., Mohaupt M., et al. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions // *Circulation.* 2003. Vol. 107, No. 4. P. 604–611. doi: [10.1161/01.cir.000047279.42427.6d](https://doi.org/10.1161/01.cir.000047279.42427.6d)
19. Givi M.E., Folkerts G., Wagenaar G.T., et al. Cigarette smoke differentially modulates dendritic cell maturation and function in time // *Respir. Res.* 2015. Vol. 16. P. 131. doi: [10.1186/s12931-015-0291-6](https://doi.org/10.1186/s12931-015-0291-6)
20. Wang H., Peng W., Weng Y., et al. Imbalance of Th17/Treg cells in mice with chronic cigarette smoke exposure // *Int. Immunopharmacol.* 2012. Vol. 14, No. 4. P. 504–512. doi: [10.1016/j.intimp.2012.09.011](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.09.011)
21. De Rosa M.J., Dionisio L., Agriello E., et al. Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor modulates lymphocyte activation // *Life Sci.* 2009. Vol. 85, No. 11–12. P. 444–449. doi: [10.1016/j.lfs.2009.07.010](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.07.010)
22. 2023 GOLD REPORT. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report [Интернет]. Доступно по: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>. Ссылка активна на 16.11.2022.
23. Silverman N.A., Potvin C., Alexander J.C. Jr, et al. In vitro lymphocyte reactivity and T-cell levels in chronic cigarette smokers // *Clin. Exp. Immunol.* 1975. Vol. 22, No. 2. P. 285–292.
24. Jubri Z., Latif A.A., Top A.G., et al. Perturbation of cellular immune functions in cigarette smokers and protection by palm oil vitamin E supplementation // *Nutr. J.* 2013. Vol. 12. P. 2. doi: [10.1186/1475-2891-12-2](https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-2)
25. Kalra R., Singh S.P., Pena–Philippides J.C., et al. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of nicotine administered by patch in an animal model // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004. Vol. 11, No. 3. P. 563–568. doi: [10.1128/CDLI.11.3.563-568.2004](https://doi.org/10.1128/CDLI.11.3.563-568.2004)
26. Oloris S.C.S., Frazer–Abel A.A., Jubala C.M., et al. Nicotine-mediated signals modulate cell death and survival of T lymphocytes // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2010. Vol. 242, No. 3. P. 299–309. doi: [10.1016/j.taap.2009.10.020](https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.10.020)

## References

1. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic 2019: offer help to quit tobacco use [Internet]. Geneva: WHO; 2019. Available at: <https://www.who.int/teams/health-promotion/tobacco-control/who-report-on-the-global-tobacco-epidemic-2019>. Accessed: 2022 November 16.
2. Faletrova SV, Korshunova LV, Belskikh ES. Clinical and functional features of chronic obstructive lung disease in patients with obesity. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3): 439–47. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ201863439-447](https://doi.org/10.23888/HMJ201863439-447)
3. Abrosimov VN, Kosyakov AV, Dmitrieva MN. Comparative analysis of parameters of cardiointervalometry, ergoreflex and data of 6 minute walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(1):49–58. (In Russ). doi: [10.23888/PAVLOVJ201927149-58](https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201927149-58)
4. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126(5):364–71. doi: [10.7326/0003-4819-126-5-199703010-00004](https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-5-199703010-00004)
5. Lakhan SE, Kirchgessner A. Anti-inflammatory effects of nicotine in obesity and ulcerative colitis. *J Transl Med*. 2011;9:129. doi: [10.1186/1479-5876-9-129](https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-129)
6. Van Duijn CM, Hofman A. Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease. *BMJ*. 1991;302(6791):1491–4. doi: [10.1136/bmj.302.6791.1491](https://doi.org/10.1136/bmj.302.6791.1491)
7. Newhouse PA, Raman R, Saykin AJ, et al. Long-term nicotine treatment of mild cognitive impairment (The MIND Study): Baseline characteristics and study progress. *Alzheimer's Dement*. 2023; 19(S7):e064697. doi: [10.1002/alz.064697](https://doi.org/10.1002/alz.064697)
8. Yang Y, Yang Y, Yang J, et al. Regulatory effect of nicotine on collagen-induced arthritis and on the induction and function of in vitro-cultured Th17 cells. *Mod Rheumatol*. 2014;24(5):781–7. doi: [10.3109/14397595.2013.862352](https://doi.org/10.3109/14397595.2013.862352)
9. Rakhecha B, Agnihotri P, Dakal TC, et al. Anti-inflammatory activity of nicotine isolated from *Brassica oleracea* in rheumatoid arthritis. *Biosci Rep*. 2022;42(4):BSR20211392. doi: [10.1042/BSR20211392](https://doi.org/10.1042/BSR20211392)
10. Zhang W, Lin H, Zou M, et al. Nicotine in Inflammatory Diseases: Anti-Inflammatory and

- Pro-Inflammatory Effects. *Front Immunol.* 2022; 13:826889. doi: [10.3389/fimmu.2022.826889](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.826889)
11. Harrison OJ, Foley J, Bolognese BJ, et al. Airway infiltration of CD4+ CCR6+ Th17 type cells associated with chronic cigarette smoke induced airspace enlargement. *Immunol Lett.* 2008; 121(1):13–21. doi: [10.1016/j.imlet.2008.07.011](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2008.07.011)
12. Piaggese G, Rolla S, Rossi N, et al. Immune Trait Shifts in Association With Tobacco Smoking: A Study in Healthy Women. *Front Immunol.* 2021; 12:637974. doi: [10.3389/fimmu.2021.637974](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.637974)
13. Sopori ML, Kozak W, Savage SM, et al. Nicotine-induced modulation of T Cell function. Implications for inflammation and infection. *Adv Exp Med Biol.* 1998;437:279–89. doi: [10.1007/978-1-4615-5347-2\\_31](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5347-2_31)
14. McAllister–Sistilli CG, Caggiula AR, Knopf S, et al. The effects of nicotine on the immune system. *Psychoneuroendocrinology.* 1998;23(2):175–87. doi: [10.1016/s0306-4530\(97\)00080-2](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(97)00080-2)
15. Wang D, Zhou R–B, Yao Y–M, et al. Stimulation of 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor by Nicotine Increases Suppressive Capacity of Naturally Occurring CD4+CD25+ Regulatory T Cells in Mice In Vitro. *J Pharm Exp Therap.* 2010; 335(3):553–61. doi: [10.1124/jpet.110.169961](https://doi.org/10.1124/jpet.110.169961)
16. Nouri–Shirazi M, Guinet E. Evidence for the immunosuppressive role of nicotine on human dendritic cell functions. *Immunol.* 2003;109(3): 365–73. doi: [10.1046/j.1365-2567.2003.01655.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2003.01655.x)
17. Middlebrook AJ, Martina C, Chang Y, et al. Effects of nicotine exposure on T cell development in fetal thymus organ culture: arrest of T cell maturation. *J Immunol.* 2002;169(6):2915–24. doi: [10.4049/jimmunol.169.6.2915](https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.6.2915)
18. Aicher A, Heeschen C, Mohaupt M, et al. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions. *Circulation.* 2003; 107(4):604–11. doi: [10.1161/01.cir.0000047279.42427.6d](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000047279.42427.6d)
19. Givi ME, Folkerts G, Wagenaar GT, et al. Cigarette smoke differentially modulates dendritic cell maturation and function in time. *Respir Res.* 2015;16:131. doi: [10.1186/s12931-015-0291-6](https://doi.org/10.1186/s12931-015-0291-6)
20. Wang H, Peng W, Weng Y, et al. Imbalance of Th17/Treg cells in mice with chronic cigarette smoke exposure. *Int Immunopharmacol.* 2012; 14(4):504–12. doi: [10.1016/j.intimp.2012.09.011](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.09.011)
21. De Rosa MJ, Dionisio L, Agriello E, et al. Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor modulates lymphocyte activation. *Life Sci.* 2009;85 (11–12):444–9. doi: [10.1016/j.lfs.2009.07.010](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.07.010)
22. 2023 GOLD REPORT. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report [Internet]. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>. Accessed: 2022 November 16.
23. Silverman NA, Potvin C, Alexander JC Jr, et al. In vitro lymphocyte reactivity and T-cell levels in chronic cigarette smokers. *Clin Exp Immunol.* 1975;22(2):285–92.
24. Jubri Z, Latif AA, Top AG, et al. Perturbation of cellular immune functions in cigarette smokers and protection by palm oil vitamin E supplementation. *Nutr J.* 2013;12:2. doi: [10.1186/1475-2891-12-2](https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-2)
25. Kalra R, Singh SP, Pena–Philippides JC, et al. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of nicotine administered by patch in an animal model. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004;11(3): 563–8. doi: [10.1128/CDLI.11.3.563-568.2004](https://doi.org/10.1128/CDLI.11.3.563-568.2004)
26. Oloris SC, Frazer–Abel AA, Jubala CM, et al. Nicotine-mediated signals modulate cell death and survival of T lymphocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;242(3):299–309. doi: [10.1016/j.taap.2009.10.020](https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.10.020)

## Дополнительная информация

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Этика.** Использованы данные пациента в соответствии с письменным информированным согласием.

### Информация об авторах:

Асфандиярова Наиля Сайфуллаевна — д-р мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, старший научный сотрудник, SPIN: 1095-4892, <https://orcid.org/0000-0002-2025-8119>, e-mail: [n.asfandiyarova2010@yandex.ru](mailto:n.asfandiyarova2010@yandex.ru)

Пономарева Ирина Борисовна — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В. Я. Гармаша, SPIN: 3984-1944, <https://orcid.org/0000-0002-0273-4388>, e-mail: [docib@yandex.ru](mailto:docib@yandex.ru)

Урысьев Олег Михайлович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В. Я. Гармаша, SPIN: 7903-4609, <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>, e-mail: [uryasev08@yandex.ru](mailto:uryasev08@yandex.ru)

**Funding.** The authors declare no funding for the study.

**Ethics.** The data is used in accordance with the informed consent of patient.

### Information about the authors:

Nailya S. Asfandiyarova — MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice, Senior Researcher, SPIN: 1095-4892, <https://orcid.org/0000-0002-2025-8119>, e-mail: [n.asfandiyarova2010@yandex.ru](mailto:n.asfandiyarova2010@yandex.ru)

Irina B. Ponomareva — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V. Y. Garmash, SPIN: 3984-1944, <https://orcid.org/0000-0002-0273-4388>, e-mail: [docib@yandex.ru](mailto:docib@yandex.ru)

Oleg M. Uryas'yev — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor V. Y. Garmash, SPIN: 7903-4609, <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>, e-mail: [uryasev08@yandex.ru](mailto:uryasev08@yandex.ru)

*Куликов Сергей Алексеевич* — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В. Я. Гармаша, SPIN: 4190-8127, <https://orcid.org/0000-0001-8264-6689>, e-mail: [Kulikov\\_sergey88@mail.ru](mailto:Kulikov_sergey88@mail.ru)

*Ермачкова Анна Николаевна* — врач-терапевт, SPIN: 7073-2120, <https://orcid.org/0000-0002-2770-3414>, e-mail: [anna.vyunova@bk.ru](mailto:anna.vyunova@bk.ru)

**Вклад авторов:**

*Асфандиярова Н. С.* — концепция и дизайн исследования, литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание текста, редактирование.

*Пономарева И. Б.* — концепция и дизайн исследования, литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание текста, редактирование.

*Урясьев О. М.* — литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала.

*Куликов С. А.* — литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала.

*Ермачкова А. Н.* — литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала.

Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Sergey A. Kulikov* — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V. Y. Garmash, SPIN: 4190-8127, <https://orcid.org/0000-0001-8264-6689>, e-mail: [Kulikov\\_sergey88@mail.ru](mailto:Kulikov_sergey88@mail.ru)

*Anna N. Ermachkova* — MD, Doctor-Therapist, SPIN: 7073-2120, <https://orcid.org/0000-0002-2770-3414>, e-mail: [anna.vyunova@bk.ru](mailto:anna.vyunova@bk.ru)

**Contribution of the authors:**

*Asfandiyarova N. S.* — concept and design of study, literary search, participation in research, material processing, statistical data processing, analysis and interpretation of data, writing the text, editing.

*Ponomareva I. B.* — concept and design of study, literary search, participation in research, material processing, statistical data processing, analysis and interpretation of data, writing the text, editing.

*Uryas'yev O. M.* — literary search, participation in research, material processing.

*Kulikov S. A.* — literary search, participation in research, material processing.

*Ermachkova A. N.* — literary search, participation in research, material processing.

Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article all authors.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.