

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 576.8.097.5:616.24–002.2

Оригинальная статья

РАСТВОРИМЫЕ ФОРМЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ АНТИГЕНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ИХ СВЯЗЬ С НАРУШЕНИЯМИ ЛЕГОЧНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

Е. В. Макарова — ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, кандидат медицинских наук; **С. С. Пластинина** — ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, кандидат медицинских наук; **Н. А. Любавина** — ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, кандидат медицинских наук; **Г. Н. Варварина** — ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, кандидат медицинских наук; **Л. В. Тюрикова** — ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, кандидат медицинских наук; **С. Г. Сальцев** — ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, кандидат медицинских наук

SOLUBLE FORMS OF LEUKOCYTE DIFFERENTIATION ANTIGENS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND THEIR RELATION WITH PULMONARY VENTILATION DISORDERS

E. V. Makarova — Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences; **S. S. Plastinina** — Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant, Candidate of Medical Sciences; **N. A. Lyubavina** — Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences; **G. N. Varvarina** — Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences; **L. V. Tyurikova** — Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences; **S. G. Saltsev** — Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences.

Дата поступления — 28.10.2015 г.

Дата принятия в печать — 10.12.2015 г.

Макарова Е. В., Пластинина С. С., Любавина Н. А., Варварина Г. Н., Тюрикова Л. В., Сальцев С. Г. Растворимые формы дифференцированных лейкоцитарных антигенов при хронической обструктивной болезни легких и их связь с нарушениями легочной вентиляции. Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (4): 530–533.

Цель: изучить особенности содержания растворимых форм мембранных молекул лейкоцитов и их взаимосвязи с прогрессированием заболевания при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Материал и методы.** Обследовано 50 больных ХОБЛ. Всем больным проводилось общеклиническое обследование, спирометрия; сывороточное содержание антигенов sCD54, sCD50, sCD38, sCD25, sCD8, sCD95, sHLA I, sHLA-DR определяли иммуноферментным методом, результаты сравнивали с образцами сыворотки 30 здоровых доноров. **Результаты.** Выявлено снижение содержания содержания всех растворимых форм мембранных молекул лейкоцитов при тяжелом течении ХОБЛ. При более легких вариантах болезни отмечено повышение уровня дифференцированных молекул, что свидетельствовало об активации иммунных клеток в процессе иммунного ответа. **Заключение.** Обнаружены корреляционные связи между содержанием растворимых форм мембранных молекул и нарушениями легочной вентиляции, что подтвердило роль иммунокомпетентных клеток в патогенезе ХОБЛ.

Ключевые слова: растворимые формы мембранных молекул, ХОБЛ, обструктивные нарушения легочной вентиляции.

Makarova EV, Plastinina SS, Lyubavina NA, Varvarina GN, Tyurikova LV, Saltsev SG. Soluble forms of leukocyte differentiation antigens in chronic obstructive pulmonary disease and their relation with pulmonary ventilation disorders. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2015; 11 (4): 530–533.

Objective: to study the characteristics of soluble forms of leukocyte membrane molecules and their relationship with disease progression in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and Methods.** The study involved 50 patients with COPD. All the patients underwent physical examination, spirometry; serum concentration of antigens sCD54, sCD50, sCD38, sCD25, sCD8, sCD95, sHLA I, sHLA-DR was assessed by ELISA, and the results were compared with serum samples of 30 healthy donors. **Results.** The level of all soluble forms of membrane molecules of leukocytes decreased in patients with severe COPD. We have found the increased content of the differentiation molecules in patients with moderate COPD, indicating the activation of immune cells during the immune response. **Conclusion.** There was a correlation between the soluble forms of membrane molecules and impaired pulmonary ventilation, which confirmed the role of immune cells in the pathogenesis of COPD.

Key words: soluble forms of membrane molecules, COPD, bronchial obstruction.

Введение. В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) продолжает оставаться одной из ведущих проблем клинической медицины. Высока распространенность ХОБЛ в мире: от 7,8 до 19,7% [1]. В Российской Федерации распространенность ХОБЛ, по данным одного из эпидемиологических исследований, составила 14,5% (18,7% у мужчин и 11,2% у женщин старше 30 лет) [2]. Имеется тенденция роста смертности при ХОБЛ, что составляет в Российской Федерации 16,2 случая на 100 тыс. человек в год. Неблагоприятное прогрессирующее течение хронических респираторных заболеваний в значительной мере определяется нарушениями иммунологической реактивности организма [3]. Современным направлением в изучении ХОБЛ является исследование роли иммунокомпетентных клеток, участвующих в хроническом воспалении при ХОБЛ. Иммунокомпетентные клетки, участвующие в хроническом воспалении при ХОБЛ, несут на своей поверхности мембранные антигены, которые характеризуют направление их дифференцировки [4]. Дифференцировочные молекулы могут иметь растворимые формы, которые обнаруживаются в сыворотке крови и, с одной стороны, отражают уровень мембранной экспрессии антигена, а с другой — способны к модуляции иммунного ответа [5]. Роль растворимых форм мембранных молекул в патогенезе ХОБЛ в настоящее время активно изучается, однако число работ по изучению этой проблемы крайне мало, а полученные данные противоречивы. Недостаточно представлено исследований, посвященных изучению характера взаимосвязей между уровнем данных молекул и нарушениями легочной вентиляции у больных ХОБЛ при различной степени тяжести заболевания.

Цель: изучить особенности содержания растворимых форм мембранных молекул и их взаимосвязи с прогрессированием заболевания при хронической обструктивной болезни легких.

Материал и методы. Обследовано 50 больных ХОБЛ в стадии обострения, находящихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении городской клинической больницы № 10 г. Нижнего Новгорода: 36 мужчин (72%) и 14 женщин (28%), в возрасте от 35 до 79 лет, с продолжительностью болезни от 1 года до 40 лет (Me=15 [7; 20]), стажем курения от 1 года до 66 лет (Me=35 [18; 40]). При диагностике ХОБЛ руководствовались критериями GOLD [1] и Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких [2].

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, спирометрия, определение уровня растворимых форм дифференцировочных молекул. Выраженность одышки оценивали по шкале mMRC в баллах [1]. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось с использованием аппарата «Flow sceep» (фирма «JAEGER», Германия). Оценивались следующие постбронходилатационные показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), максимальный экспираторный поток на уровне 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС50 и МОС75).

Определение уровня растворимых форм мембранных молекул проводили на базе Научно-исследовательского центра молекулярной биологии

и биомедицины Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского (директор Центра — профессор Новиков В.В.) иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител серии ИКО и поликлональных антител, специфичных к мембранным антигенам мононуклеарных клеток крови человека, в сыворотке крови больных. Забор образцов крови осуществлялся в день поступления до начала терапии. Концентрацию растворимых форм мембранных антигенов определяли с помощью микропланшетного фотометра для иммуноферментного анализа СТАТ-ФАКС-2100 при длине волны 450 и 630 нм; полученные данные выражали в условных единицах (усл.ед./мл). При оценке сывороточного уровня растворимых дифференцировочных молекул клеток иммунной системы образцы сыворотки крови больных сопоставлялись с результатами обследования контрольной группы, в которую вошли 30 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту.

Больные получали стандартную комплексную терапию: бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикоиды, по показаниям — системные глюкокортикоиды, антибиотики, муколитики, оксигенотерапию.

Математическая обработка результатов проводилась при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0, с использованием критериев ранговой корреляции Спирмана, критериев Стьюдента, Манна — Уитни, Вилкоксона, хи-квадрат. При нормальном распределении данные представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±σ), при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы и перцентилей Me [25p;75p]. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты. С учетом клинических особенностей больные были разделены на две группы: группу 1 составили 20 больных, в группу 2 вошли 30 пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Клинические особенности больных ХОБЛ в разных группах

Клинические особенности	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=30)	p
Длительность ХОБЛ, лет Me [25p;75p]	12,5 [10;20]	20 [9;30]	0,24
Длительность курения, лет Me [25p;75p]	9 [0;30] 0–50	35 [0;40] 0–66	0,049
Частота обострений в год, M±σ	1,3±0,5	2,3±0,7	0,0009
Повышение температуры тела, % больных	62%	37%	0,24
Одышка > 2 баллов, % больных	66%	93%	0,04
Нейтрофильный лейкоцитоз, % больных	не было	47%	0,02
Рентгенологические изменения в легких, % больных	33%	76%	0,04
Койко-день, M±σ	15±2,3	17±2,8	0,03

У пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й группой в анамнезе отмечена большая приверженность к курению и более частые обострения заболевания; увеличено число больных, имеющих одышку в покое и при незначительной физической нагрузке (3–4 балла). У этих больных при поступлении чаще вы-

Содержание растворимых дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости в сыворотке больных ХОБЛ и доноров, Ме [25p;75p]

Антиген, усл.ед./мл	Доноры	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=30)	p (1-2)
sCD54 суммарный	65 [62;69]	73 [63;109] *	34 [10;44] *	p=0,0006
sCD54 олигомерный	155 [142;235]	110 [98;213]	67 [39;77] *	p=0,01
sCD50	354 [336;368]	346 [310;456]	268 [172;286] *	p=0,002
sCD38 суммарный	172 [144;256]	200 [85;260]	158 [108;173] *	p=0,16
sCD38 олигомерный	257 [238;269]	120 [60;220] *	114 [89;211] *	p=0,86
sCD25	400 [385;420]	449 [401;601] *	352 [294;393] *	p=0,04
sCD8	376 [351;386]	405 [383;452]	300 [257;327] *	p=0,01
sCD95 суммарный	376 [350;397]	311 [290;1014]	221 [146;332] *	p=0,049
sCD95 олигомерный	250 [238;260]	193 [182;201]	148 [65;180] *	p=0,047
sHLA I	991 [974;1089]	1054 [768;1262]	729 [448;921] *	p=0,04
sHLA-DR	100 [96;107]	138 [74;193]	83 [58;93] *	p=0,049

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми донорами.

являлся нейтрофильный лейкоцитоз, а также определялись рентгенологические изменения (признаки эмфиземы легких, усиление и деформация легочного рисунка, уплощение купола диафрагмы, расширение ретростернального пространства). В стационаре средний койко-день у пациентов 2-й группы был продолжительнее. В лечении этим больным чаще назначались системные глюкокортикоиды (в 53% случаев) по сравнению с 1-й группой (в 10% случаев); различия частот достоверны при $p=0,04$. Также 30% больных 2-й группы требовалось назначение двух и более курсов антибактериальной терапии, что было достоверно чаще, чем в 1-й группе, где больные получили не более одного курса антибиотиков ($p=0,049$).

При исследовании функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ выявлялась бронхиальная обструкция: умеренно выраженная в 1-й группе и резко выраженная во 2-й группе. Средние значения показателей ФВД (% от должных величин) в 1-й группе составили: ОФВ₁— $66 \pm 13\%$, ФЖЕЛ — $79 \pm 25\%$, МОС50— $47 \pm 24\%$, МОС75— $42 \pm 22\%$; во 2-й группе: ОФВ₁— $41 [37;48]\%$, ФЖЕЛ — $62 \pm 16\%$; МОС50— $18 [16;31]\%$, МОС75— $16 [11;25]\%$. Различия между группами достоверны при $p < 0,05$. Таким образом, 2-я группа пациентов имела более тяжелое течение ХОБЛ и более высокую степень ограничения скорости воздушного потока по сравнению 1-й группой.

При анализе содержания растворимых форм дифференцировочных молекул выявлены следующие закономерности (табл. 2). У пациентов 1-й группы уровень антигенов sCD54 суммарного и sCD25 был повышен, а олигомерной фракции sCD38 снижен по сравнению с контрольной группой. У больных 2-й группы содержание всех исследованных антигенов было ниже, чем у доноров, а концентрации суммарного sCD54 антигена, антигенов sCD25 и sCD38 также достоверно отличалось при сравнении с 1-й группой.

Обсуждение. При ХОБЛ были выявлены изменения со стороны растворимых форм мембранных молекул иммунных клеток, зависящие от тяжести течения заболевания и степени бронхиальной обструкции.

Уровень растворимых молекул адгезии (суммарного и олигомерного sCD54, sCD50) был ниже у больных 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы и донорами. Низкий уровень растворимых форм молекул адгезии приводит к нарушению формирования иммунного синапса, хемотаксиса фагоцитов, уменьшению их адгезии, перемещению их через эндотелий, снижению освобождения от инвазии микроорганизмов через фагоцитоз [6, 7], что ведет к снижению эффективности борьбы с возбудителем воспалительного процесса при тяжелой форме ХОБЛ. В 1-й группе отмечалось достоверное увеличение суммарного sCD54 по сравнению с донорами и пациентами 2-й группы, что, вероятнее всего, объясняется активизацией процессов адгезии и миграции клеток в зоне воспаления на более ранних стадиях болезни.

В качестве предиктора, инициирующего снижение молекул адгезии у больных с тяжелым течением болезни, можно рассматривать значительные нарушения легочной вентиляции, что подтверждается положительными корреляциями между суммарным sCD54 и параметрами ФВД: ОФВ₁ ($r=0,6$, $p=0,02$), МОС50 ($r=0,63$, $p=0,03$), МОС25 ($r=0,7$, $p=0,04$). Кроме этого, воздействие никотина способствовало ингибированию молекул адгезии [8]: продолжительность курения во 2-й группе была в 3,9 раз выше, чем в 1-й группе.

Достоверное снижение сывороточного уровня олигомерного sCD38, являющегося известным активационным маркером иммунологических реакций [9], у пациентов 2-й группы по сравнению с донорами, по-видимому, указывает на уменьшение его мембранной экспрессии, угнетение межклеточных взаимодействий в процессе иммунного ответа у больных с тяжелой формой болезни.

Выявленное снижение уровня sCD25 у пациентов 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы и донорами свидетельствовало об угнетении активности Т-лимфоцитов в ходе иммунного ответа при тяжелой ХОБЛ. Одновременно с этим нарушаются процессы сдерживания гиперактивации иммунной системы, что может способствовать чрезмерной деструкции легочной ткани и ассоциироваться с тяжелым течением болезни.

Повышенный уровень sCD25 и суммарного sCD38 у пациентов 1-й группы по сравнению с донорами отражает высокую интенсивность активации Т-клеточной функции у пациентов на более ранних стадиях болезни [10], что одновременно по механизму отрицательной обратной связи адекватно тормозит гиперактивацию иммунной системы.

Уровень sCD8 и sHLA I у больных ХОБЛ 2-й подгруппы был достоверно ниже по сравнению со здоровыми лицами и пациентами 1-й подгруппы. Снижение sCD8 и sHLA I отражает уменьшение мембранной экспрессии этих молекул, нарушение модуляции Т-клеток, угнетение цитотоксического звена иммунитета и процессов апоптоза клеток. Растворимый CD8 продуцируется активированными цитотоксическими Т-клетками и служит маркером их активации. Было показано, что растворимые мономеры HLA I способны вызывать *in vitro* антиген-зависимую активацию CD8⁺ клеток [11], участвующих в регуляции иммунного ответа. Снижение уровня данных молекул у больных ХОБЛ, вероятнее всего, свидетельствует о нарушении механизмов супрессии избыточного иммунного ответа при тяжелом течении болезни. При этом у пациентов 1-й группы наблюдалось достоверное повышение содержания sCD8 и тенденция к увеличению sHLA I, что позволяет сделать предположение об активации цитотоксического пула клеток, а также иммунных механизмов супрессии у пациентов с более легким течением заболевания. Изменения сывороточного содержания растворимых молекул CD8, HLA I и их комплексов, ассоциированные с тяжестью ХОБЛ, были выявлены и другими авторами [12], что может указывать на участие этих молекул в патогенезе бронхообструктивных нарушений.

Следует отметить, что именно sCD8 и sHLA I в наибольшей степени были связаны с выраженностью obstructивных и рестриктивных нарушений легочной вентиляции. Уровни антигенов sCD8 и sHLA I были достоверно связаны с показателями бронхиальной обструкции и рестрикции, что подтверждалось полученными положительными корреляциями между параметрами ОФВ₁, МОС50, ЖЕЛ и содержанием sCD8 ($r=0,57$, $p=0,03$; $r=0,65$, $p=0,04$; $r=0,62$, $p=0,04$ соответственно), а также положительными корреляциями между растворимыми формами молекул главного комплекса гистосовместимости I класса и ОФВ₁ ($r=0,47$, $p=0,009$), МОС50 ($r=0,53$, $p=0,01$), МОС25 ($r=0,56$, $p=0,01$).

Выявленное уменьшение sHLA-DR в сыворотке крови больных ХОБЛ 2-й группы является, вероятно, свидетельством слабости гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа, реализуемого с участием CD4⁺ Т-лимфоцитов. Содержание растворимых форм sHLA-DR достоверно коррелировало с показателями бронхиальной обструкции: МОС50 ($r=0,5$, $p=0,03$) и МОС25 ($r=0,63$, $p=0,0001$).

В нашем исследовании выявлено снижение уровня обеих фракций sCD95 у пациентов 2-й группы, тогда как в 1-й группе не было обнаружено достоверных изменений концентрации sCD95. Низкий уровень сывороточного модулятора апоптоза sCD95 может способствовать усилению программируемой гибели иммунокомпетентных клеток у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ. Обструктивные нарушения легочной вентиляции способствовали усилению запрограммированной гибели клеток: обнаружены положительные корреляции между суммарным sCD95 и ОФВ₁ ($r=0,52$, $p=0,048$), МОС50 ($r=0,61$, $p=0,05$); а также между олигомерным sCD95 и ОФВ₁ ($r=0,43$, $p=0,045$).

Заключение. У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ выявлено снижение содержания всех раство-

римых форм мембранных молекул, что свидетельствовало о нарушениях на различных этапах иммунного ответа. Обнаружены корреляционные связи между содержанием растворимых форм мембранных молекул и нарушениями легочной вентиляции, что подтвердило роль иммунокомпетентных клеток в патогенезе ХОБЛ. Снижение содержания растворимых форм мембранных молекул можно рассматривать в качестве предиктора прогрессирующего течения ХОБЛ. У больных со среднетяжелым течением ХОБЛ отмечалась тенденция к повышению суммарного антигена sCD54, антигенов sCD25 и sCD8, что, возможно, свидетельствовало об активации иммунного ответа на более ранних стадиях болезни.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (Updated 2015). <http://www.goldcopd.com> (10 Oct 2015)
2. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aysanov ZR, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Pul'monologiya 2014; 3: 15–54. Russian (Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2014; 3: 15–54.)
3. Kudelya LM, et al. Sostoyanie sistemnogo i mestnogo immuniteta u bol'nykh pozdney astmoy. Pul'monologiya 2003; 5: 24–31. Russian (Куделя Л.М. и др. Состояние системного и местного иммунитета у больных поздней астмой. Пульмонология 2003; 5: 24–31.)
4. Meyl D, Brostoff Dzh, Rot DB, Roytt A. Immunologiya / per. s angl. Pod red. Koval'chuk LV, Pevnitskogo LA, Khromovoy SS, Gankovskoy LV. M.: Logosfera, 2007; 496 p. Russian (Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А. Иммунология / пер. с англ. под ред. Л.В. Ковальчук, Л.А. Певницкого, С.С. Хромовой, Л.В. Ганковской. М.: Логосфера, 2007; 496 с.)
5. Novikov VV, Karaulov AV, Baryshnikov AYU. Rastvorimye formy membrannykh belkov kletok immunoj sistemy. M.: MIA, 2008; 249 c. Russian (Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных белков клеток иммунной системы. М.: МИА, 2008; 249 с.)
6. Novikov VV, Babaev AA, Kravchenko GA, et al. Rastvorimye assotsiaty molekul adgezii CD54 i CD18 v syvorotke krovi cheloveka. Immunologiya 2008; 29 (4): 220–223. Russian (Новиков В.В., Бабаев А.А., Кравченко Г.А. и др. Растворимые ассоциаты молекул адгезии CD54 и CD18 в сыворотке крови человека. Иммунология 2008; 29 (4): 220–223.)
7. Montoya MC. Role of ICAM-3 in the initial interaction of T lymphocytes and APCs. Nat Immunol 2002; 3 (2): 159–68.
8. Lyubavina NA, Makarova EV, Men'kov NV, et al. Osobennosti klinicheskogo techeniya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v zavisimosti ot prodolzhitel'nosti kureniya i sostoyaniya immunnogo otveta patsientov. Pul'monologiya 2013; 4: 52–55. Russian (Любавина Н.А., Макарова Е.В., Меньков Н.В. и др. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких в зависимости от продолжительности курения и состояния иммунного ответа пациентов. Пульмонология 2013; 4: 52–55.)
9. Tirumurugaan KG, Kang BN, Panettieri RA, et al. Regulation of the cd38 promoter in human airway smooth muscle cells by TNF- α and dexamethasone. Respiratory Research 2008; 9: 26.
10. Zhu X. Peripheral T cell functions correlate with the severity of chronic obstructive pulmonary disease. J Immunol 2009; 182 (5): 3270–3277.
11. Allard M, Oger R, Benlalam H, et al. Soluble HLA-I/peptide monomers mediate antigen-specific CD8 T cell activation through passive peptide exchange with cell-bound HLA-I molecules. J Immunol 2014; 192 (11): 5090–7.
12. Kubysheva NI, Postnikova LB, Evsegneeva IV, et al. Uchastie rastvorimykh molekul HLA I klassa, CD8 i ikh kompleksov v razvitiy khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. Immunologiya 2010; 2: 97–100. Russian (Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Евсегнеева И.В. и др. Участие растворимых молекул HLA I класса, CD8 и их комплексов в развитии хронической обструктивной болезни легких. Иммунология 2010; 2: 97–100.)