

Модельный раствор сигаретного дыма: результаты апробации и валидации в провокационном полоскательном тесте

Т.Г. Гордиевич

Витебский государственный медицинский университет, Витебск

Cigarette smoke extract: results of testing and validation in a provocative rinsing test

T.H. Hardziyevich

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Цель исследования. Провести апробацию и валидацию орально-буккально-фарингеального полоскательного теста (ОБФПТ) с раствором сигаретного дыма (РСД).

Материал и методы. Обследованы 10 здоровых курящих респондентов без обструктивной патологии старше 35 лет. Среди обследуемых было 6 мужчин (60%) и 4 женщины (40%). Средний возраст участников составил $48,0 \pm 6,3$ лет. Индекс курения был равен $12,5 \pm 10,5$ пачка-лет. Участникам исследования проведена процедура курения сигареты и ОБФПТ с РСД (1:100, 1:10) с оценкой методом иммуноферментного анализа в ротовой жидкости (РЖ) уровня миелопероксидазы (МПО) до и после провокационных тестов.

Результаты. При проведении ОБФПТ с РСД (1:10) уровень МПО в РЖ достоверно не изменился в целом по группе здоровых курящих лиц без обструктивной патологии $1,82 \pm 0,6$ нг/мл ($p=0,2$), однако у 6 респондентов (60%) произошло достоверное увеличение уровня МПО в РЖ ($p=0,0006$). После проведения ОБФПТ с РСД (1:100) достоверных изменений уровня МПО в РЖ не обнаружено $1,74 \pm 0,5$ нг/мл ($p=0,2$). При проведении процедуры курения сигареты уровень МПО в РЖ достоверно увеличился по группе в целом и составил $1,95 \pm 0,4$ нг/мл ($p=0,005$). Достоверное повышение уровня МПО в РЖ произошло у 7 обследуемых курящих респондентов (70%) $2,02 \pm 0,4$ нг/мл ($p=0,0008$). Однонаправленное повышение уровня МПО в РЖ после процедуры курения сигареты и ОБФПТ с РСД как 1:10, так и 1:100 выявлено у 3 (30%) человек. После процедуры курения сигареты и ОБФПТ с РСД (1:10) у 7 (70%) из 10 обследованных обнаружено однонаправленное изменение уровня МПО в РЖ, а именно: у 6 (85,7%) респондентов произошло увеличение уровня МПО в РЖ, у 1 (14,3%) человека обнаружено снижение МПО в РЖ.

Заключение. ОБФПТ с РСД (1:10) с определением динамики уровня МПО в РЖ у здоровых курящих лиц без обструктивной патологии эквивалентен воздействию сигаретного дыма на слизистую оболочку ротовой полости при проведении процедуры курения (анализ Блэнда-Алтмана (средняя разность результатов)=0,13, корреляция Пирсона=0,89, чувствительность=70%, специфичность=40%), что позволяет использовать ОБФПТ с РСД (1:10) для моделирования воздействия сигаретного дыма на слизистую оболочку ротовой полости.

Summary

The purpose. The aim of the study was to test and validate the provocative rinsing test with a cigarette smoke extract (CSE). **Material and methods.** Ten healthy smokers over 35 years of age without obstructive pathology were examined. Six subjects (60%) were men and four (40%) were women. The average age of the participants was 48.0 ± 6.3 years. The smoking history was 12.5 ± 10.5 pack-years. Participants underwent a cigarette smoking procedure and a provocative rinsing test with a CSE (1:100, 1:10) with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to assess myeloperoxidase (MPO) levels in the saliva before and after the provocative tests.

Results. After conducting provocative rinsing test with CSE (1:10), the level of MPO in the saliva did not change significantly in the whole group of healthy smokers without obstructive pathology 1.82 ± 0.6 ng/ml ($p=0.2$), however, in 6 respondents (60%) there was a significant increase in the level of MPO in the saliva ($p=0.0006$). After conducting provocative rinsing test with RSD (1:100), no significant changes in the level of MPO in the saliva were found 1.74 ± 0.5 ng/ml ($p=0.2$). During the cigarette smoking procedure, the level of MPO in the saliva increased significantly in the group as a whole and amounted to 1.95 ± 0.4 ng/ml ($p=0.005$). A significant increase in the MPO level in the saliva was observed in 7 of the surveyed smoking respondents (70%) 2.02 ± 0.4 ng/ml ($p=0.0008$). A unidirectional increase in the MPO level in the saliva after the procedure of cigarette smoking and provocative rinsing test with CSE of both 1:10 and 1:100 was detected in 3 (30%) individuals. After the procedure of cigarette smoking and provocative rinsing test with CSE (1:10), a unidirectional change in the MPO level in the SF was found in 7 (70%) of 10 surveyed individuals, namely: in 6 (85.7%) respondents, an increase in the MPO level in the saliva was observed, and in 1 (14.3%) person, a decrease in MPO in the saliva was detected.

Conclusions. The provocative rinsing test with CSE (1:10) with the determination of changes in the MPO level in the saliva in healthy smokers without obstructive pathology is equivalent to the effect of cigarette smoke on the oral mucosa during the smoking procedure ((Bland-Altman plot (mean difference in results)=0.13, Pearson correlation=0.89, chi-square with Yates correction=1.0, sensitivity=70%, specificity=40%), which makes it possible to use the provocative rinsing test with CSE (1:10) to model the effect of cigarette smoke on the oral mucosa.

Ключевые слова

Раствор сигаретного дыма, курение, ротовая жидкость, миелопероксидаза, провокационное тестирование.

Раствор сигаретного дыма (РСД) широко используется для диагностики *in vivo* и *in vitro* гиперчувствительности. Было показано, что в дыхательных путях курящих лиц и на животных моделях, подвергшихся воздействию сигаретного дыма, наблюдается значительное увеличение числа нейтрофилов, макрофагов и дендритных клеток с последующим высвобождением из активированных клеток реактивных форм кислорода, цитокинов, ферментов (миелопероксидазы (МПО)), хемокинов, с активацией протеаз [1–3]. МПО в основном является продуктом нейтрофилов и хранится в их первичных (азурофильных) гранулах. Стимуляция РСД приводит к высвобождению МПО из нейтрофилов и запуску воспалительных реакций, способствующих развитию широкого спектра заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ), патологию сердечно-сосудистой системы и различные варианты рака [4,5]. Нейтрофилы курильщиков содержат более высокие уровни МПО, чем нейтрофилы некурящих [6], эти клетки врождённой иммунной системы, наряду с макрофагами постоянно прибывают в дыхательные пути под действием сигаретного дыма. А уровень МПО повышается в мокроте лиц с ХОБЛ, вместе с 3-хлортирозином, специфичным продуктом активности МПО [7]. Исследование препаратов, подавляющих активность МПО, на моделях животных с ХОБЛ, в результате показало предотвращение развития эмфиземы [8]. МПО является полезным неинвазивным биомаркером для оценки немедленного иммунного ответа на поллютанты и токсиканты.

В настоящее время существует потребность в моделировании воздействия РСД на организм человека для оценки эффектов контролируемого воздействия сигаретного дыма. Настоящее исследование направлено на оценку изменения уровня МПО – медиатора немедленного ответа врождённого иммунитета ротовой полости в неинвазивных биологических образцах (ротовая жидкость) после фиксированных количеств воздействия ингаляционных продуктов (модельных РСД в различных концентрациях и процедуры курения сигареты) с целью апробации и валидации метода орально-буккально-фарингеального полоскательного теста (ОБФПТ) с использованием РСД.

Keywords

Cigarette smoke extract, smoking, saliva, myeloperoxidase, provocative rinsing test.

Материал и методы

Проспективное когортное исследование выполнено на кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета (ВГМУ). Исследование одобрено комитетом по этике ВГМУ. Все респонденты собственноручно подписали информированное согласие. Исследование проводили в течение 3 дней. При первом посещении (1 день) обследуемым выполняли спирометрическое исследование с бронходилатационным тестом согласно стандартным методам и ОБФПТ с РСД (1:100), во второй визит, спустя 24 часа (2 день) проводили ОБФПТ с РСД (1:10), в третий визит (3 день) проводили процедуру курения сигареты.

Характеристика пациентов

Обследовано 10 респондентов без обструктивной патологии старше 35 лет, являющихся курильщиками в настоящее время с нормальными показателями по данным спирометрического исследования (объёмом форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) >80%, показателем отношения $ОФВ_1$ к форсированной жизненной ёмкости лёгких ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) >70%, постбронходилатационным $ОФВ_1$ ($ОФВ_1$ постБД) менее 12% (200 мл), $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ постБД >70%). Среди обследуемых было 6 мужчин (60%) и 4 женщины (40%). Средний возраст участников составил $48,0 \pm 6,3$ лет. Индекс курения (пачка-лет) был равен $12,5 \pm 10,5$. Индекс массы тела ($ИМТ$) = $27,7 \pm 5,8$ кг/м².

Приготовление РСД

Приготовление РСД проводили на собственном запатентованном устройстве [9]. Для получения РСД были использованы классические сигареты торговой марки «Kent» стандартного размера, с содержанием никотина 0,7 мг/сигарета, смол 8 мг/сигарета, что эквивалентно содержанию никотина и смол в эталонных сигаретах Университета Кентукки (3R4F) (среднее содержание смолы – 9,5 мг/сигарета, никотина – 0,73 мг/сигарета) [10]. Курение сигарет для тестирования проводилось согласно стандарту ГОСТ ИСО 3402-2003/ГОСТ Р ИСО 3402-2002 «Табак и табачные изделия – Атмосферы для кондиционирования и испытаний». РСД стандартизировали по уровню никотина на базе

химико-фармацевтической лаборатории ВГМУ, содержание никотина в РСД составило от 0,029 до 0,031 мг/мл [11].

Методика выполнения ОБФПТ

Провокационный ОБФПТ и процедуру курения сигареты проводили в утренние часы, натощак, до чистки зубов. Все участники исследования исключали алкогольные напитки за 24 часа до обследования. В течение 12 часов до начала процедур респонденты не употребляли кофеин, продукты с гликемическим индексом от 50 единиц и выше, не курили. Активные физические упражнения не выполняли за 1 час до эксперимента. За 72 часа до начала испытаний участникам было сказано не использовать противоаллергические лекарственные средства I поколения, за 7 суток не принимать антигистаминные препараты II поколения и глюкокортикостероиды системного действия.

Проведение провокации

Обследуемые ополаскивали ротовую полость 50 мл бутилированной питьевой воды в течение 2 минут. Через 10 минут собирали ротовую жидкость (РЖ) в микропробирки 1,5 мл типа «Эппендорф» (исходная проба № 0). После ополаскивали ротовую полость 50 мл РСД в разведении 1:10/1:100 (на буферном растворе хлорида натрия 0,9%) в течение 2 минут или проводили процедуру курения сигареты. Через 30 минут собирали РЖ в микропробирки (проба № 1). Полученные образцы РЖ немедленно центрифугировали с центробежным ускорением 5300 g в течение 10 минут и стерилизовали фильтрованием через мембранные фильтры диаметром 0,2 мкм. Забирали супернатант для последующего анализа.

Протокол проведения процедуры курения сигарет

Для процедуры курения использовали сигареты марки «Kent» стандартного размера, с содержанием никотина 0,7 мг/сигарета, смол 8 мг/сигарета.

За основу протокола курения сигареты была принята процедура стандартизации топографии затяжек (Kenneth A Perkins, Joshua L Karelitz, 2015).

На первом этапе всем участникам проведён устный инструктаж с незажжённой сигаретой, в процессе проведения процедуры курения перед всеми испытуемыми находилась пошаговая инструкция на бумажном носителе.

Перед началом процедуры участникам было сказано держать пламя зажигалки на кончике

сигареты до тех пор, пока бумага не загорится, и подуть на кончик сигареты, чтобы убедиться, что она полностью загорелась, прежде чем начать процедуру затяжки.

Процедура курения осуществлялась пошагового в соответствии с этапами. Этап 1 «Подготовьтесь (2 секунды), этап 2 «Поднесите зажжённую сигарету к губам» (2 секунды), этап 3 «Сделайте затяжку» (2 секунды), этап 4 «Вдохните и задержите дыхание» (2 секунды) и этап 5 «Выдохните» (2 секунды), после чего подождите 20 секунд для следующей запланированной затяжки и повторите цикл, начиная с этапа 3. Весь процесс выкуривания сигареты занимал не более 5 минут. Таким образом потребление табачного дыма из сигареты обеспечивалось на уровне около 50 мл за затяжку, что соответствует затяжкам *ad libitum* (без ограничений) [12].

Проводили иммуноферментный анализ полученных образцов на иммуноферментном анализаторе Ф-300 «Витязь» (Республика Беларусь) при длине волны 450 нм с определением уровня МПО в РЖ до и после ОБФПТ с РСД (1:100, 1:10)/процедуры курения сигареты, согласно инструкции производителя набора ИФА Cloud-CloneCorp (США).

Обработка и представление результатов

Для обработки и представления данных использовали программное обеспечение «Statistica», «Excel», «MedCalc». Данные, имеющие нормальное распределение (критерий Шапиро-Уилка $>0,05$), отражали в виде среднего значения \pm стандартное отклонение. Т-значение Стьюдента использовали для оценки различий, если распределение носило характер нормального, критерий Вилкоксона применяли при ненормальном распределении данных. Корреляционные связи между переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона, критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса. Аналитический метод Блэнда-Алтмана использовали для оценки сопоставимости методов.

Были рассчитаны значения чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Уровень МПО в РЖ до проведения процедуры курения сигареты по группе респондентов в целом составил $1,713 \pm 0,4$ нг/мл (таблица 1) без достоверных различий с уровнем МПО в РЖ, полученном до ОБФПТ с РСД (1:10) $1,637 \pm 0,4$ нг/мл ($p=0,6$) и до проведения ОБФПТ с РСД (1:100) $1,570 \pm 0,4$ нг/мл ($p=0,4$).

Таблица 1. Уровень миелопероксидазы (нг/мл) в ротовой жидкости до/после орально-буккально-фарингеального полоскательного теста с раствором сигаретного дыма (1:10, 1:100)/процедуры курения сигареты

Здоровые курильщики без обструктивной патологии (n=10)						
Пациент (№ п/п)	Уровень МПО в РЖ до/после процедуры курения сигареты		Уровень МПО в РЖ до/после ОБФПТ с РСД (1:10)		Уровень МПО в РЖ до/после ОБФПТ с РСД (1:100)	
	до	после	до	после	до	после
	1	1,865	2,432 ↑	1,670	2,377 ↑	1,752
2	2,096	2,259 ↑	1,889	2,334 ↑	1,923	1,862 =
3	1,072	1,549 ↑	0,981	1,586 ↑	1,036	1,154 =
4	2,217	2,177 =	1,969	1,731 ↓	2,051	1,687 ↓
5	1,637	1,942 ↑	1,504	1,955 ↑	1,428	1,782 ↑
6	1,955	2,031 =	2,165	1,410 ↓	1,934	1,859 =
7	1,583	2,039 ↑	1,684	1,928 ↑	1,492	1,572 =
8	2,174	2,481 ↑	2,226	2,833 ↑	1,896	2,856 ↑
9	1,213	1,403 ↑	1,056	1,084 =	0,939	1,384 ↑
10	1,314	1,089 ↓	1,227	0,964 ↓	1,245	1,301 =

Примечание: МПО – миелопероксидаза; ОБФПТ – орально-буккально-фарингеальный полоскательный тест; РСД – раствор сигаретного дыма, РЖ – ротовая жидкость.

После процедуры курения сигареты уровень МПО достоверно увеличился в РЖ по группе в целом и составил $1,95 \pm 0,4$ нг/мл ($p=0,005$). Достоверное повышение уровня МПО произошло у 7 обследуемых респондентов (70%) $2,02 \pm 0,4$ нг/мл ($p=0,0008$), у 2 человек (20%) уровень МПО не изменился, у 1 человека (10%) снизился.

При проведении ОБФПТ с РСД (1:10) уровень МПО в РЖ достоверно не изменился в целом по группе $1,82 \pm 0,6$ нг/мл ($p=0,2$), однако у 6 респондентов (60%) произошло достоверное увеличение уровня МПО в РЖ $2,17 \pm 0,4$ нг/мл ($p=0,0006$), у 2 человек (20%) изменений уровня МПО не обнаружено, у 2 человек (20%) уровень МПО в РЖ снизился.

После проведения ОБФПТ с РСД (1:100) достоверных изменений уровня МПО в РЖ не обнаружено $1,740 \pm 0,5$ нг/мл ($p=0,2$). У 4 человек (40%) уровень МПО после ОБФПТ с РСД (1:100) увеличился $1,98 \pm 0,7$ нг/мл, однако по группе не достиг пороговых статистически значимых различий ($p=0,06$), у 5 человек (50%) не изменился, а у 1 человека (10%) снизился.

Однонаправленное повышение уровня МПО после процедуры курения сигареты и ОБФПТ с РСД как 1:10, так и 1:100 выявлено у 3 (30%) человек. После процедуры курения сигареты и ОБФПТ с РСД (1:10) у 7 (70%) из 10 обследованных обнаружено однонаправленное изменение уровня МПО в РЖ, а именно: у 6 (85,7%) респондентов произошло увеличение уровня МПО в РЖ, у 1 (14,3%) человека обнаружено снижение МПО в РЖ.

Достоверных различий по уровню МПО в РЖ после процедуры курения сигареты и ОБФПТ с РСД (1:10) получено не было ($p=0,6$), также не было найдено достоверных различий по изменению уровня МПО после процедуры курения и ОБФПТ с РСД (1:100) ($p=0,3$).

Проведён корреляционный анализ показателей уровня МПО в РЖ, полученных после провокационных тестов с процедурой курения сигареты и ОБФПТ с РСД (1:10, 1:100). Коэффициент корреляции Пирсона (r) был равен 0,89 (сильная положительная линейная связь), между уровнем МПО, полученным после процедуры курения сигареты и ОБФПТ с РСД 1:10. Коэффициент корреляции Пирсона между уровнем МПО, полученным после процедуры курения сигареты и ОБФПТ с РСД 1:100, был равен 0,8 (сильная положительная линейная связь).

Обнаружена сильная положительная линейная взаимосвязь между ОБФПТ с РСД 1:10 и 1:100, $r=0,81$, что указывает на мультиколлинеарность и затрудняет определение индивидуального влияния каждого тестируемого метода на результат. Для устранения избыточности данных, точной интерпретации результатов исследования, мы исключили одну из коррелирующих переменных – ОБФПТ с РСД 1:100, который имел более низкий коэффициент корреляции с целевым показателем (процедурой курения сигареты).

Нами определена чувствительность (Se) и специфичность (Sp) ОБФПТ с РСД 1:10 с определением динамики уровня МПО в РЖ у здоровых

курильщиков без обструктивной патологии, $Se=70\%$, $Sr=40\%$, уровень значимости критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса был равен 1,0 при сравнении результатов изменения уровня МПО после процедуры курения сигареты и ОБФПТ с РСД 1:10, что указывает на отсутствие статистических различий между изучаемыми методами.

Для оценки сопоставимости и эквивалентности методов, а именно: процедуры курения сигареты и ОБФПТ с РСД (1:10, 1:100) использовали аналитический метод Блэнда-Алтмана. При сравнении процедуры курения сигареты и ОБФПТ с РСД (1:10) обнаружено, что средняя разность результатов (систематическая ошибка) равна 0,13 (близка к 0) – методы не имеют систематического смещения (рис. 1), различия между данными распределены от -0,422 до 0,682, при этом 95% точек находятся внутри приемлемых границ согласия.

При сравнении процедуры курения сигареты и ОБФПТ с РСД (1:100) средняя разность составила 0,2 (рисунок 2) – систематическое смещение больше (дальше от 0), чем при сравнении процедуры курения сигареты и с РСД (1:10), различия между данными распределены от -0,362 до 0,773, при этом часть показателей находится за пределами приемлемых границ согласия.

Таким образом, по результатам анализа Блэнда-Алтмана установлено, что процедура курения сигареты и ОБФПТ с РСД (1:10) с определением изменения уровня МПО в РЖ у здоровых курящих лиц без обструктивной патологии являются сопоставимыми и (эквивалентными) взаимозаменяемыми методами, что позволяет использовать ОБФПТ с РСД 1:10 для моделирования воздействия сигаретного дыма на слизистую оболочку ротовой полости.

Обсуждение результатов и выводы

Ротовую жидкость как неинвазивный биологический субстрат используют для диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, гематологических, инфекционных, иммунологических и аутоиммунных патологий [13]. В нашем исследовании мы показали, что после фиксированного воздействия сигаретного дыма в процедуре курения сигареты и ОБФПТ с РСД (1:10, 1:100) происходит активация нейтрофилов с выбросом МПО в РЖ, полученные нами данные согласуются с результатами других авторов [14,15], что позволяет рассматривать МПО в качестве полезного неинвазивного биомаркера немедленного нейтрофильного ответа врожден-

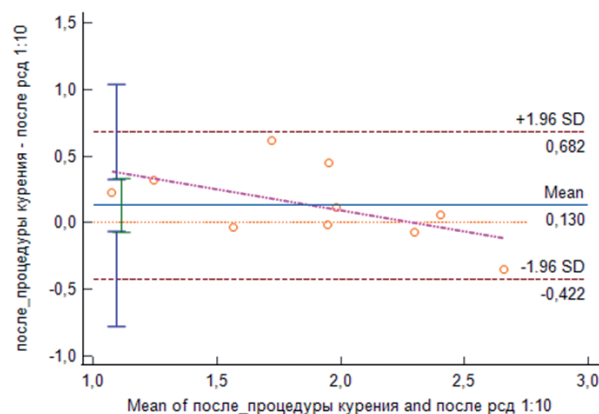


Рис. 1. Диаграмма рассеивания для оценки сопоставимости процедуры курения сигареты и орально-буккально-фарингеального полоскательного теста с раствором сигаретного дыма (1:10) с определением изменения уровня миелопероксидазы в ротовой жидкости до и после провокационных тестов

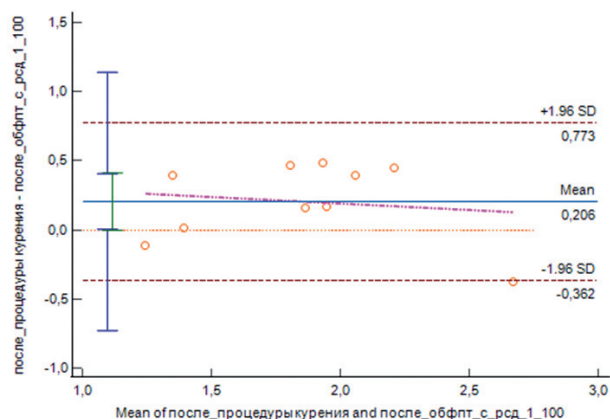


Рис. 2. Диаграмма рассеивания для оценки сопоставимости процедуры курения сигареты и орально-буккально-фарингеального полоскательного теста с раствором сигаретного дыма (1:100) с определением изменения уровня миелопероксидазы в ротовой жидкости до и после провокационных тестов

ного иммунитета ротовой полости на сигаретный дым и токсиканты.

Нами впервые апробирована и валидирована методика ОБФПТ с РСД с оценкой уровня МПО до и после воздействия компонентов сигаретного дыма на слизистую ротовой полости.

В настоящее время нет стандартизации и валидации методов получения РСД. Анализируя публикации с конца 90-х годов до настоящего времени, не зарегистрировано стандарт-

ных устройств по получению РСД [16–18]. В большинстве случаев научно-исследовательские коллективы использовали примитивные подручные средства имитации курения. Мы впервые предложили использовать аппарат, позволяющий стандартизировать процесс «курения». Разработанное и запатентованное устройство для получения РСД [9] не имеет отечественных аналогов, доступно для использования, позволяет генерировать водный РСД, который можно использовать для научно-исследовательских и диагностических целей. Запатентованное отечественное устройство не требует закупки дорогостоящих импортных аналитических курительных машин, что является экономически выгодным. Стоимость составных частей устройства для получения РСД и расходных материалов к нему не превышает 1500 белорусских рублей. Время, затраченное на генерацию и сбор сигаретного дыма, составляет 30 минут.

Синхронность реакции с отсутствием статистических различий позволяет использовать метод получения РСД [11] для приготовления РСД и его использование в моделировании воздействия курения в эксперименте.

Выводы

1. После ОБФПТ с РСД (1:10) ($p=0,04$) и процедуры курения сигареты ($p=0,005$) происходит повышение уровня МПО в РЖ у здоровых

курильщиков без обструктивной патологии. ОБФПТ с РСД (1:100) не приводит к достоверным изменениям уровня МПО в РЖ у здоровых курильщиков без обструктивной патологии ($p=0,2$).

2. Однонаправленное повышение уровня МПО после процедуры курения сигареты и ОБФПТ с РСД (1:10 и 1:100) выявлено у 3 (30%) из 10 здоровых курящих респондентов без обструктивной патологии. У 7 (70%) из 10 обследованных курящих респондентов без обструктивной патологии наблюдается однонаправленное изменение уровня МПО в РЖ после процедуры курения сигареты и ОБФПТ с РСД (1:10), у 6 (85,7%) респондентов происходит увеличение уровня МПО в РЖ, у 1 (14,3%) человека – снижение МПО в РЖ.
3. ОБФПТ с РСД (1:10) с определением изменения уровня МПО в РЖ у здоровых курящих лиц без обструктивной патологии эквивалентен воздействию сигаретного дыма на слизистую оболочку ротовой полости при проведении процедуры курения (анализ Блэнда-Алтмана (средняя разность результатов)=0,13, корреляция Пирсона=0,89, чувствительность=70%, специфичность=40%), что позволяет использовать ОБФПТ с РСД (1:10) для моделирования воздействия сигаретного дыма на слизистую оболочку ротовой полости.

Литература

1. Robays L.J., Maes T., Joos G.F., et al. Between a cough and a wheeze: Dendritic cells at the nexus of tobacco smoke-induced allergic airway sensitization. *Mucosal Immunol.* 2009;2:206–219.
2. Macnee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2007;28:479–513.
3. Cosio M.G., Saetta M., Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:2445–2454.
4. Ross CL, Galloway-Phillipps N, Armstrong PC, et al. Protocol for a human in vivo model of acute cigarette smoke inhalation challenge in smokers with COPD: monitoring the nasal and systemic immune response using a network biology approach. *BMJ Open* 2015;5:e005750. doi:10.1136/bmjopen-2014-005750.
5. Van der Veen, Betty S., de Winther, et al. Myeloperoxidase: Molecular Mechanisms of Action and Their Relevance to Human Health and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2009;11(11):2899–2937.
6. Churg A, Marshall CV, Sin DD, et al. Late intervention with a myeloperoxidase inhibitor stops progression of experimental chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jan 1;185(1):34–43.
7. O'Donnell C, Newbold P, White P, et al. 3-Chlorotyrosine in sputum of COPD patients: relationship with airway inflammation. *COPD* 2010;7:411–417.
8. Churg A, Marshall CV, Sin DD, et al. Late intervention with a myeloperoxidase inhibitor stops progression of experimental chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(1):34–43.
9. Устройство для получения водного раствора сигаретного дыма: полез. модель : пат. BY 11866 / Д.К. Новиков, О.В. Ищенко, Т.Г. Юпатова, и др. – Оpubл. 30.12.2018.
10. Gerber A, Hofen-Hohloch AV, Schulze J, et al. Tobacco smoke particles and indoor air quality (ToPIQ-II) - a modified study protocol and first results. *J Occup Med Toxicol.* 2015 Feb 15;10:5. doi:10.1186/s12995-015-0047-8. PMID: 25717342; PMCID: PMC4339475.
11. Ищенко О.В., Хаитов М.Р., Гордиевич Т.Г., и др. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2025;1:76–80. doi:10.14427/jipai.2025.1.76.
12. Perkins KA, Karelitz JL. A Procedure to Standardize Puff Topography During Evaluations of Acute Tobacco or Electronic Cigarette Exposure. *Nicotine Tob Res.* 2020 Apr 21;22(5):689–698. doi:10.1093/ntr/nty261. PMID: 30590778; PMCID: PMC7171283.
13. Nijakowski K, Jankowski J, Gruszczynski D, et al. Salivary Alterations of Myeloperoxidase in Patients with Systemic Diseases: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 28;24(15):12078. doi:10.3390/ijms241512078. PMID: 37569455; PMCID: PMC10418962.
14. Dutta J, Singh S, Greeshma MV, et al. Diagnostic Challenges and Pathogenetic Differences in Biomass-Smoke-Induced versus Tobacco-Smoke-Induced COPD: A Comparative Review.

Diagnostics (Basel). 2024 Sep 27;14(19):2154. doi:10.3390/diagnostics14192154. PMID: 39410558; PMCID: PMC11475549.

15. van der Vaart H, Postma DS, Timens W, et al. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax*. 2004 Aug;59(8):713-721. doi:10.1136/thx.2003.012468. PMID: 15282395; PMCID: PMC1747102.

16. Gellner CA, Reynaga DD, Leslie FM. Cigarette Smoke Extract: A Preclinical Model of Tobacco Dependence. *Curr Protoc Neurosci*. 2016 Oct 3;77:9.54.1-9.54.10. doi:10.1002/cpns.14. PMID: 27696362; PMCID: PMC5113292.

17. Yunchao Su, Weihong Han, Carlos Giraldo, et al. Block, Effect of Cigarette Smoke Extract on Nitric Oxide Synthase in Pulmonary Artery Endothelial Cells, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 1998;19(5):819–825.

18. Ishii T, Matsuse T, Igarashi H, et al. Tobacco smoke reduces viability in human lung fibroblasts: protective effect of glutathioneS-transferase P1. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2001 Jun;280(6):L1189-1195. doi:10.1152/ajplung.2001.280.6.L1189. PMID: 11350797.

Сведения об авторе

Гордиевич Татьяна Геннадьевна – старший преподаватель кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». E-mail: tatyana.gordievich@gmail.com. ORCID: 0009-0007-1772-0839.

Поступила 26.01.2026.