

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ, ИММУНОЛОГИЯ
УДК 612.0171-056.83
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-1-64-74>



ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МУКОЗАЛЬНОГО И СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА У КУРЯЩИХ ЛЮДЕЙ

ПЛЕШКО Р.И. ✉, КОЛОГРИВОВА Е.Н., ИВАНЬКО Ю.А., СИМОНОВА Е.Е.

Сибирский государственный медицинский университет
Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050, Россия

Основные положения

Планирование иммунологических исследований и сравнение результатов, полученных в разных возрастных когортах, должно учитывать привычку к употреблению табака. Влияние курения и продолжительности негативного воздействия компонентов табачного дыма на иммунологические параметры в большей степени проявляется на локальном уровне. Курение способствует созданию воспалительного фона на слизистой оболочке ротовой полости у молодых и усиливает ослабление её барьерных свойств у возрастных курильщиков с большим стажем курения.

Резюме

Цель. Оценить особенности местного и системного иммунитета у курильщиков разных возрастных групп для разработки более точных критериев планирования иммунологических исследований. **Материалы и методы.** Материалами исследования являлись венозная кровь и смывы из ротовой полости условно здоровых мужчин. В исследовании приняли участие 59 человек: 20 лиц в возрасте 18–25 лет и 39 лиц в возрасте 45–60 лет. В обеих возрастных группах были сформированы подгруппы курящих и некурящих. Средний стаж курения в первой возрастной группе составил 5 лет, во второй – 28 лет. В крови и клеточном осадке ротоглоточного секрета методом световой микроскопии подсчитывали общее количество лейкоцитов и соотношение различных типов клеток. Цитотоксическую способность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте. В плазме крови и надосадочной жидкости ротоглоточных смывов методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию интерлейкинов 8 и 18, а также sIgA и IgE. **Результаты.** Возрастные изменения затрагивают показатели как местного, так и системного иммунитета: на фоне ослабления местной защиты ротовой полости (уменьшение численности макрофагов, снижение концентрации IL-18 и sIgA в ротоглоточных смывах) наблюдается усиление системной продукции провоспалительных цитокинов (IL-8 и IL-18) и увеличение численности циркулирующих

в крови нейтрофилов. Курение оказывает существенное влияние на функционирование иммунной системы, причем изменения связаны с возрастом курильщиков и стажем курения. У лиц в возрасте от 18 до 25 лет (средний стаж курения 5 лет) в крови увеличивается число моноцитов и резко снижается концентрация IL-8, двукратно уменьшается численность лейкоцитов в ротоглоточных смывах. В группе курильщиков в возрасте от 45 до 60 лет на фоне существенного снижения локальной продукции на слизистой ротовой полости sIgA и IL-18 отмечена тенденция к увеличению содержания в крови IgE и значительное повышение в системном кровотоке содержания sIgA. **Заключение.** Влияние курения и продолжительности негативного воздействия компонентов табачного дыма на состояние местного и системного иммунитета у курильщиков разных возрастных групп в большей степени отражается на локальном уровне. Курение усиливает обусловленное возрастом ослабление барьерных свойств слизистой оболочки ротовой полости и проявляется системными сдвигами в иммунитете даже при малом стаже. При планировании иммунологических исследований и сравнении результатов, полученных в разных возрастных когортах, необходимо проводить тщательный отбор испытуемых, учитывая также и привычку к употреблению табака.

Корреспонденцию адресовать:

Плешко Раиса Ивановна, 634050, Россия, Томская область, г. Томск, Московский тр., д. 2, E-mail: raisap57@mail.ru
© Плешко Р.И. и др.

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии с разрешением Локального этического комитета Сибирского государственного медицинского университета (№ 7981, от 16 декабря 2019 г). Все обследованные проходили процедуру подписи информированного согласия на участие в научно-практическом исследовании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Плешко Р.И., Кологривова Е.Н., Иванько Ю.А., Симонова Е.Е. Возрастные особенности мукозального и системного иммунитета у курящих людей. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(1): 64-74. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-1-64-74>

Поступила:

11.04.2024

Поступила после доработки:

03.03.2025

Принята в печать:

11.03.2025

Дата печати:

31.03.2025

Сокращения

Ig – иммуноглобулин,

IL – интерлейкин,
sIgA – секреторный иммуноглобулин А,

НСТ-тест – тест восстановления нитросинего тетразолия.

ORIGINAL RESEARCH
PATHOPHYSIOLOGY, IMMUNOLOGY

AGE-RELATED FEATURES OF MUCOSAL AND SYSTEMIC IMMUNITY IN SMOKERS

RAISA I. PLESHKO ✉, ELENA N. KOLOGRIVOVA, YULIA A. IVANKO, EKATERINA E. SIMONOVA

Siberian State Medical University, Moskovskiy Tract, 2, Tomsk, 634050, Russia

HIGHLIGHTS

The planning of immunological studies in different age cohorts should consider tobacco use habits. Smoking status and the duration of exposure to tobacco smoke have a significant impact on immunological parameters. Smoking promotes an inflammatory environment in the oral mucosa among young individuals and exacerbates the weakening of its barrier function in older smokers.

Abstract

Aim. To evaluate the features of local and systemic immunity in smokers of different age groups. **Materials and Methods.** Here we collected venous blood and oropharyngeal swabs from conditionally healthy men. A total of 59 participants were included: 20 individuals aged 18–25 years and 39 individuals aged 45–60 years. Each age group was subdivided into smokers and non-smokers. The average smoking history was 5 years in the younger group and 28 years in the older group. Total leukocyte count and the proportions of different cell types in blood and oropharyngeal secretions were assessed using light microscopy. Neutrophil cytotoxic activity was evaluated using the nitro blue tetrazolium test. Concentrations of interleukin-8 (IL-8) and IL-18, IgA, and IgE were determined in blood plasma and supernatant from oropharyngeal swabs by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** Age-related changes affected both local and systemic immunity. A reduction in mac-

rophage numbers as well as IL-18 and IgA levels in oropharyngeal washes were accompanied by an increased production of pro-inflammatory cytokines IL-8 and IL-18 and a rise in circulating neutrophils. In individuals aged 18–25 years (with an average smoking history 5 years), an increase in blood monocytes and a sharp decrease in IL-8 level were observed, along with a twofold reduction in leukocytes in oropharyngeal washes. In smokers aged 45–60 years, there was a trend toward increased IgA and IgE plasma levels, alongside a significant decrease in IgA and IL-18 in the oral mucosa. **Conclusion.** The impact of smoking and the duration of exposure to tobacco smoke on the local and systemic immunity of smokers from different age groups is primarily reflected at the local level. Smoking exacerbates age-related weakening of the oral mucosal barrier properties and induces systemic immune shifts, even with a short smoking history.

Keywords: immunity, smoking, age

Corresponding author:

Prof. Raisa I. Pleshko, 2 Moskovskiy Tract, Tomsk, 634050, Russia,
E-mail: raisap57@mail.ru

Ethics statements. The study was conducted in accordance with the permission of the Local Bioethics Committee of the Siberian State Medical University (#7981 from 16 December 2019). A written informed consent was provided by all study participants.

Conflict of Interest. None declared.

Funding. None declared.

For citation: Raisa I. Pleshko, Elena N. Kologrivova, Yulia A. Ivanko, Ekaterina E. Simonova. Age-related features of mucosal and systemic immunity in smokers. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2025;10(1): 64–74. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-1-64-74>

Received:

11.04.2024

Received in revised form:

03.03.2025

Accepted:

11.03.2025

Published:

31.03.2025

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, на 7,5 млрд населения Земли приходится примерно 1 млрд курильщиков. При этом каждый 12-й житель Земли умирает от последствий курения. Согласно статистическим данным, в России общая смертность от заболеваний, связанных с курением, у мужчин составляет 30%, у женщин – 4% [1]. Широко известна тесная корреляция курения с развитием опухолевых заболеваний различной локализации и прежде всего дыхательной системы [2].

Помимо никотина, дым от сжигания табака и сигаретной бумаги содержит множество других химических веществ, которые потенциально могут нанести вред здоровью: окись углерода, активные формы азота, формальдегид, табачный деготь, полициклические ароматические углеводороды, кадмий, некоторые радиоактивные вещества, различные красители и ароматизаторы. Многие из компонентов табачного дыма представляют собой свободные радикалы, поэтому их проникновение в организм может повлечь за собой окислительный стресс и повреждение ДНК; некоторые из них являются также канцерогенами [1, 2].

Многочисленные исследования демонстрируют, что курение оказывает влияние на различные компоненты иммунной системы и играет двоякую роль в регуляции иммунных реакций, способствуя гиперстимуляции или ослаблению защитных функций иммунитета [3].

В ряде исследований было выявлено, что табакокурение влияет на выработку как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, а также выступает в качестве фактора риска развития и поддержания хронического воспаления в организме человека на системном уровне. Сигаретный дым может участвовать в запуске опухолевого процесса в органах дыхательной системы и играть немаловажную роль в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистых, респираторных, аутоиммунных заболеваний, а также аллергических реакций различного генеза, в том числе – бронхиальной астмы [4, 5].

Не оставляет сомнений и тот факт, что с возрастом состояние иммунной системы на местном и системном уровнях существенно меняется. Возрастные изменения могут проявляться в сдвиге субпопуляционного состава лимфоцитов, цитокинового баланса, концентрации различных классов иммуноглобулинов, количества рецепторных молекул на поверхности клеток

[6, 7, 8, 9]. Тем не менее, в доступной литературе отсутствуют систематизированные сведения о том, каким образом возраст курящего человека и стаж курения влияют на показатели системного и мукозального иммунитета, что послужило целью данного исследования.

Цель исследования

Оценить особенности местного и системного иммунитета у курильщиков разных возрастных групп для разработки более точных критериев планирования иммунологических исследований.

Материалы и методы

Во время проведения профилактического осмотра обследованы 59 условно здоровых мужчин двух возрастных групп: 18–25 лет (20 человек, из них 9 курящих и 11 некурящих) и 45–60 лет (39 человек: 19 – курящих, 20 – некурящих). Средний стаж курения в младшей возрастной группе составил 5 лет, в старшей – 28 лет.

Исследование проведено в соответствии с разрешением Локального этического комитета Сибирского государственного медицинского университета (№ 7981 от 16 декабря 2019 г.).

Все обследованные проходили процедуру подписи информированного согласия на участие в научно-практическом исследовании.

Критериями исключения являлись наличие в анамнезе злокачественных и доброкачественных новообразований, хронических воспалительных заболеваний рото- и носоглотки (тонзиллита, стоматита, гингивита, гайморита, синусита) и перенесенных в течение 3 недель до обследования острых воспалительных процессов, наличие аллергических заболеваний, нелеченых кариозных зубов и кровоточивости десен. У курящих уточняли стаж курения и интенсивность курения с подсчетом количества пачка/лет.

Влияние курения оценивалось на местном (оценка ротоглоточных смывов) и системном (гепаринизированная кровь) уровнях. Смывы из ротовой полости собирали утром натощак, при этом накануне обследуемые не должны были чистить зубы и курить. Для стандартизации показателей смывов обследуемые тщательно полоскали рот в течение 5 минут дистиллированной водой, по истечении 15 минут полоскали ротовую полость 5 мл физиологического раствора, который собирали в пробирку. В полученном смыве, а также в пробах крови, производили подсчет общего ко-

личества лейкоцитов с использованием камеры Горяева-Тома. Для подсчета цитогаммы готовили мазки крови и осадка, полученного в ходе центрифугирования ротоглоточных смывов в течение 10 минут при 2000 об./мин. Окрашивание мазков производилось с использованием красителя Романовского-Гимза. Результаты учитывали с использованием светового микроскопа Zeiss Primo Star (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия).

Оценка функциональной способности нейтрофилов крови осуществлялась по состоянию кислород-зависимой цитотоксичности с помощью спонтанного НСТ-теста [10]. Определение концентраций IL-8, IL-18, sIgA и IgE в плазме крови и надосадочной жидкости ротоглоточных смывов проводилось с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа на тест-системах ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Статистический анализ проводили с использованием электронных таблиц и пакета ста-

тистических программ (IBM SPSS Statistics, США). Результаты представлены в виде медиан (Me) и интерквартильного размаха ($Q_1:Q_3$). Для проверки значимости различий применялся критерий Манна-Уитни. Сравнение качественных показателей проводилось с использованием χ^2 критерия Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В связи с тем, что в исследовании принимали участие добровольцы разных возрастных групп, было принято решение в первую очередь оценить влияние возраста на анализируемые показатели у некурящих людей.

Анализ гемограммы показал, что у некурящих добровольцев в возрасте от 45 до 60 лет отмечается повышение относительного и абсолютного числа сегментоядерных нейтрофилов и снижение числа лимфоцитов по сравнению с группой лиц в возрасте 18–25 лет (таблица 1).

Показатель/Index	Возраст 18-25 лет/ Age 18-25 years; n=11	Возраст 45-60 лет/ Age 45-60 years; n=20	p
Лейкоцитарная формула крови / Leukocyte blood count			
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ Leukocytes, $10^9/\text{l}$	6,75 (6,1;7,25)	6,5 (5,25;7,15)	0,676
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	41 (35;57)	34 (24;35)	0,008
Палочкоядерные нейтрофилы, % Rod neutrophils, %	3 (1,5;3)	0 (0;1)	<0,001
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmented neutrophils, %	39 (33;51)	58 (51;63)	0,002
Эозинофилы, % Eosinophils, %	3 (2,5;7,5)	2 (1;5)	0,136
Моноциты, % Monocytes, %	7 (5;8,5)	7 (3;10)	0,980
Базофилы, % Basophils, %	0 (0;1)	0 (0;0)	0,069
Цитограмма ротоглоточных смывов / Cytogram of oropharyngeal swabs			
Общее количество лейкоцитов, $10^3/\text{л}$ Total leukocyte count, $10^3/\text{l}$	303 (234;375)	199 (119;447)	0,220
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	2 (0;1)	0 (0;0,75)	0,110
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmented neutrophils, %	80 (61;85)	96 (89,8;98)	0,001
Макрофаги, % Macrophages, %	14 (7;27)	3 (1,3;6,8)	0,001

Таблица 1. Лейкоцитарная формула крови и цитограмма ротоглоточных смывов некурящих людей разных возрастных групп (Me; $Q_1:Q_3$)

Table 1. Leukocyte blood count and cytogram of oropharyngeal swabs of non-smokers of different age groups (Me; $Q_1:Q_3$)

Примечание: здесь и далее n – число обследованных в группе, p – уровень значимости различий.

Note: hereinafter, n is the number of people examined in the group, p is the level of significance of the differences.

В цитограмме ротоглоточных смывов у людей старшей возрастной группы (45–60 лет) выявлено повышение содержания нейтрофилов и снижение доли макрофагов, по сравнению с группой добровольцев в возрасте от 18 до 25 лет (**таблица 1**).

При этом в разных возрастных группах кислород-зависимая цитотоксичность ней-

трофилов в НСТ-тесте статистически значимо не различалась: доля активных гранулоцитов составила 6,5 (5:11)% в группе 18–25 лет, и 10 (9:11)% у лиц возрасте 45–60 лет ($p = 0,162$). В то же время в плазме крови лиц старшей возрастной группы было выявлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-18 (**таблица 2**).

Таблица 2.
Концентрация цитокинов и sIgA в сыворотке крови и ротоглоточном смыве у некурящих людей разных возрастных групп (Me; Q1:Q3)

Table 2.
Concentration of cytokines and sIgA in serum and oropharyngeal lavage in non-smoking people of different age groups (Me; Q1:Q3)

Показатель / Index	Возраст 18-25 лет / Age 18-25 years; n=11	Возраст 45-60 лет / Age 45-60 years; n=20	p
Сыворотка крови / Serum			
IL-8, пг/мл IL-8 pg/ml	0,00 (0,00:7,06)	20,48 (7,77:34,47)	<0,001
IL-18, пг/мл IL-18, pg/ml	183,84 (155,92:227,58)	362,45 (289,28:434,65)	<0,001
Ротоглоточный смыв / Oropharyngeal swabs			
IL-8, пг/мл IL-8 pg/ml	144,50(95,19:195,65)	144,60(91,74:195,78)	0,943
IL-18, пг/мл IL-18, pg/ml	63,28 (30,45:85,27)	13,04(10,13:25,08)	0,004
sIgA, мг/л sIgA, mg/l	9,73(8,00:14,82)	1,72(1,09:3,29)	<0,001

С увеличением возраста в смывах из ротовой полости значительно снижалась концентрация IL-18, при этом концентрация IL-8 сохранялась на стабильном уровне (**таблица 2**). Снижение отмечено и для одного из важнейших показателей мукозального иммунитета – sIgA (**таблица 2**).

Вторым этапом исследования стал сравнительный анализ иммунологических параметров у курящих людей разных возрастных групп, отражающий совокупное влияние таких факторов, как возраст и длительность курения. Изменения со стороны клеточного состава крови у курильщиков в возрасте от 45 до 60 лет с большим стажем курения (в среднем 28 лет), в сравнении с группой курящих 18-25 лет и средним стажем курения около 5 лет, проявлялись в увеличении относительного содержания нейтрофилов и снижении абсолютного и относительного количества моноцитов (**таблица 3**).

В клеточном составе ротоглоточных смывов отмечались изменения, аналогичные выявленному в составе крови: в старшей возрастной группе отмечалось повышение в сравнении с группой молодых курильщиков относительного количества нейтрофилов и снижение относительного количества макрофагов (вышедших на поверхность слизистой оболочки моно-

цитов крови). Кроме того, в смывах курильщиков старшей возрастной группы практически не выявлялись лимфоциты (**таблица 3**).

Результаты НСТ теста у молодых курящих добровольцев составили 9 (6,5:10)% и не отличались от значений, характеризующих старшую возрастную группу курящих: 10 (6:11,5)%, $p = 0,436$. С увеличением возраста и стажа курения у курильщиков в крови отмечено и повышение концентрации исследованных нами провоспалительных цитокинов – IL-8 и IL-18 (**таблица 4**).

Высокое содержание в ротоглоточном смыве нейтрофилов у курящих в возрасте 45–60 лет ассоциировалось с повышением концентрации в этой жидкости IL-8, снижением концентрации IL-18 и sIgA (**таблица 4**).

На третьем этапе нами проводилась оценка влияния табакокурения на иммунную систему людей в пределах двух выделенных нами возрастных групп, при этом параметры курящих сравнивались с аналогичными показателями у некурящих этого же возраста. В **таблице 5** представлены только те параметры, в отношении которых были отмечены статистически значимые различия между группами курящих и некурящих.

В гемограмме молодых курильщиков наблюдалось повышение относительного количества

Показатель/Index	Возраст 18-25 лет/ Age 18-25 years; n=9	Возраст 45-60 лет/ Age 45-60 years; n=19	p
Лейкоцитарная формула крови / Leukocyte blood count			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l	6,10(5,35;8,25)	6,27 (5,77;7,81)	0,820
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	33 (25;38)	33 (26;39)	0,852
Палочкоядерные нейтрофилы, % Rod neutrophils, %	1 (0;2)	0 (0;0,75)	0,010
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmented neutrophils, %	50 (36;57)	56 (51;68)	0,033
Эозинофилы, % Eosinophils, %	4 (2;5)	1 (0;4)	0,086
Моноциты, % Monocytes, %	11 (10;20)	7,5 (2,8;8,8)	<0,001
Цитограмма ротоглоточных смывов / Cytogram of oropharyngeal swabs			
Общее количество лейкоцитов, 10 ³ /л Total leukocyte count, 10 ³ /l	145,0 (105,6;298,1)	171,3 (76,9;250,6)	0,626
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	13 (7;16)	0 (0;0)	<0,001
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmented neutrophils, %	71,0 (65,5;76,0)	95,5 (90,5;98,3)	<0,001
Макрофаги, % Macrophages, %	13 (8,3;27,5)	4 (1;6,8)	0,005
Эозинофилы, % Eosinophils, %	0 (0;0)	0 (0;1)	0,032

Таблица 3.
Лейкоцитарная
формула крови
и цитограмма рото-
глоточных смывов
курящих людей
разных возрастных
групп (Me; Q1;Q3)

Table 3.
Leukocyte blood
count and cytogram
of oropharyngeal
swabs of smoking
people of different
age groups (Me;
Q1;Q3)

Показатель/ Index	Возраст 18-25 лет; Age 18-25 years; n=9	Возраст 45-60 лет; Age 45-60 years; n=19	p
Сыворотка крови / Serum			
IL-8, пг/мл IL-8 pg/ml	6,16 (2,16;8,28)	11,28 (7,7;31,10)	0,010
IL-18, пг/мл IL-18, pg/ml	135,3 (46,9;254,02)	418,4 (380,1;472,3)	0,001
Ротоглоточный смыв / Oropharyngeal swabs			
IL-8, пг/мл IL-8 pg/ml	24,83 (14,11;54,46)	82,2 (54,11;222,62)	0,017
IL-18, пг/мл IL-18, pg/ml	53,59 (5,5; 86,38)	35,43 (15,12;53,51)	0,030
slgA, мг/л slgA, mg/l	9,80 (4,74;16,86)	1,73 (0,82;2,41)	0,005

Таблица 4.
Концентрация
цитокинов и slgA
в сыворотке крови
и ротоглоточном
смыве у курящих
людей разных воз-
растных групп (Me;
Q1;Q3)

Table 4.
Concentration of
cytokines and slgA
in serum and
oropharyngeal
lavage in smokers of
different age groups
(Me; Q1;Q3)

Таблица 5.
Особенности параметров системного и местного иммунитета у курящих и не курящих людей в разных возрастных группах (Me; Q1:Q3)

Table 5.
Features of the parameters of systemic and local immunity in smokers and non-smokers in different age groups (Me; Q1:Q3)

Показатель/ Index	Некурящие/ Non-smokers	Курящие/ Smokers	p
Возраст 18-25 лет; Age 18-25 years;			
	n = 11	n = 9	
Кровь, моноциты, % Blood, monocytes, %	7 (5;8,5)	11 (10;20)	0,010
Ротоглоточный смыв, общее количество лейкоцитов, 10 ³ /л Oropharyngeal swabs, total leukocyte count, 10 ³ /l	303 (0,234;0,375)	145 (0,106;0,298)	0,020
Ротоглоточный смыв, IL-8, пг/мл Oropharyngeal swabs IL-8 pg/ml	144,50(95,19;195,65)	24,83 (14,11;54,46)	0,017
Возраст 45-60 лет; Age 45-60 years;			
	n = 20	n = 19	
slgA в сыворотке крови, мг/л Serum, slgA, mg/l	3,92 (2,13-6,24)	8,44 (7,41-18,88)	0,001
IgE в сыворотке крови / Serum KE/мл	18,9 (4,6;42,7)	37,7 (13,9;92,9)	0,114
Ротоглоточный смыв, IL-18, пг/мл Oropharyngeal swabs, IL-18 pg/ml	13,04 (10,1;25,1)	35,4 (15,1;53,5)	0,014

моноцитов, а в смывах из ротовой полости было значительно снижено общее количество лейкоцитов и концентрация IL-8.

Показатели крови, характеризующие клеточный состав и концентрацию сывороточных цитокинов старшей возрастной группы (45–60 лет), практически не зависели от наличия или отсутствия вредной привычки. Различие заключалось в статистически значимом повышении концентрации sIgA в сыворотке крови по сравнению с группой некурящих, на фоне тенденции к увеличению концентрации сывороточного IgE (таблица 5). При этом у 21% курильщиков в возрасте 45–60 лет было отмечено превышение физиологических концентраций IgE, тогда как у всех некурящих этот показатель не выходил за пределы референсных значений. При исследовании ротоглоточных смывов выявлено, что у добровольцев старшего возраста наличие вредной привычки ассоциировалось с повышением содержания провоспалительного цитокина IL-18 (таблица 5).

Оценка цитотоксической способности нейтрофилов крови в НСТ-тесте не выявила статистически значимых различий между курящими и некурящими добровольцами в пределах двух возрастных групп.

Обсуждение

Поскольку целью настоящего исследования была оценка влияния курения на состояние местного и системного иммунитета у лиц старшей возрастной группы (45–60 лет), возникла необходимость вычленения вклада тех изменений, которые могут носить возрастной характер. Известно, что старение способствует развитию хронического воспаления в организме, в результате чего наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов [7, 8,]. В современной литературе феномен, когда стареющие клетки избыточно секретируют цитокины, создающие провоспалительный фон, получил название «ассоциированный со старением секреторный фенотип» [8, 9]. В настоящем исследовании это нашло

отражение в повышении концентрации провоспалительных цитокинов IL-18 и IL-8 в крови у лиц сформированной нами «старшей возрастной группы» (45–60 лет). Сложившийся цитокиновый фон может быть обусловлен как возрастающей антигенной стимуляцией, так и повышенным провоспалительным секреторным потенциалом стареющих клеток [9]. Одним из механизмов усиления с возрастом выработки провоспалительных цитокинов является увеличение экспрессии соответствующих паттерн-распознающих рецепторов. При этом нейтрофилы, несмотря на обусловленные возрастом функциональные изменения, сохраняют нормальную способность к хемотаксису и участвуют в поддержании хронического воспаления стареющего организма как на местном, так и на системном уровнях [7, 9]. Подтверждением этому могут быть результаты, свидетельствующие об увеличении в крови и ротоглоточных смывах числа сегментоядерных нейтрофилов на фоне повышения в системной циркуляции концентрации IL-8 (главного хемокина для нейтрофилов) у лиц старшей возрастной группы. Цитотоксический потенциал нейтрофилов, как следует из результатов НСТ-теста, с возрастом практически не меняется, что указывает на возможность усиления деструктивной роли этих клеток при повышении их численности в крови и на слизистых даже в отсутствии клинически выраженного воспаления. В то же время снижение количества макрофагов и концентрации IL-18 в смывах, выявленное в настоящем исследовании, может свидетельствовать о возрастных нарушениях в работе локального иммунитета слизистой оболочки ротовой полости. Об ослаблении защитной функции эпителиального барьера свидетельствует и существенное снижение в смывах старшей возрастной группы концентрации sIgA. Ряд исследователей указывают на то, что по мере старения организма происходит снижение локальной продукции sIgA и нарушение транспорта sIgA через эпителий на поверхность слизистых [9, 11]. Еще одной причиной уменьшения локальной продукции sIgA у людей старшей возрастной группы могут являться общие функциональные нарушения в В-клеточном звене иммунитета, которые проявляются дефектом в переключении синтеза иммуноглобулинов с IgM на синтез иммуноглобулинов других классов [7].

При сравнительном анализе параметров местного и системного иммунитета у куриль-

щиков были отмечены практически те же тенденции, которые характерны для некурящих добровольцев. В крови у лиц старшей возрастной группы повышенное содержание нейтрофилов ассоциировалось с увеличением концентрации IL-8 и IL-18, а в ротоглоточных смывах увеличение количества нейтрофилов было сопряжено со снижением концентрации IL-18 и sIgA. Особенности возрастных изменений со стороны показателей крови у курящих состояли в снижении числа моноцитов, в ротоглоточных смывах – в уменьшении количества лимфоцитов и повышении концентрации IL-8. По нашему мнению, решающим фактором, определяющим сходный характер изменений большинства исследованных в данной работе параметров у курящих и некурящих людей старшей возрастной группы (45–60 лет) в сравнении с курящими и некурящими молодыми людьми (18–25 лет), был подход, исходно направленный на формирование однородных когорт для исследования. В основе этого подхода было максимально полное исключение фоновых процессов и патологических состояний, сопровождающихся острым или хроническим воспалением. Хорошо известно, что курение является главным поведенческим фактором развития таких неинфекционных заболеваний, как ишемический инсульт, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, онкологические заболевания и др. Доказано, что сердечно-сосудистые и респираторные заболевания, а также некоторые виды рака, возникающие в результате курения табака, изначально характеризуются развитием хронического системного воспаления [12]. При формировании группы курящих «старшего возраста» в настоящем исследовании были исключены лица, у которых на фоне длительного курения уже проявились негативные «воспалительные» последствия этой вредной привычки. Таким образом, в исследование были включены индивиды, иммунная система которых оказалась максимально адаптированной к неблагоприятным влияниям табачного дыма, т.е. были отобраны самые «здоровые» курильщики. Схожий характер изменений в группах курящих и некурящих лиц может также говорить об однонаправленности влияния на иммунитет старения и табакокурения. В связи с этим особое внимание было уделено сравнительному анализу различий между курящими и некурящими внутри каждой возрастной группы.

По результатам выполненного исследования можно сделать вывод, что дебют курения в молодом возрасте провоцирует целый ряд изменений, способных негативно сказаться в будущем. Одним из таких признаков является увеличение в крови молодых курильщиков числа моноцитов (предшественников тканевых макрофагов – активных участников хронического воспаления), что согласуется с результатами других авторов, отмечающих изменение фагоцитарных реакций у курящих людей [11, 13]. В частности, сообщается об увеличении численности альвеолярных макрофагов в мокроте у курильщиков на фоне снижения их функциональной активности [14]. Результаты настоящего исследования показали, что у молодых курящих добровольцев отмечалось также статистически значимое снижение в ротоглоточных смывах общего количества лейкоцитов и IL-8 – одного из важнейших хемокинов для нейтрофилов, что свидетельствует о нарушении у них процесса естественной эмиграции лейкоцитов на поверхность слизистой оболочки ротоглотки и ослаблении местного защитного барьера.

У людей старшей возрастной группы (45–60 лет) на фоне длительного курения наблюдалось повышение содержания IL-18 в ротоглоточных смывах в сравнении с некурящими этого же возраста. Увеличение концентрации IL-18 является отражением его усиленной локальной продукции на слизистой оболочке ротовой полости макрофагами и эпителиоцитами в ходе субклинического хронического воспалительного процесса, обусловленного негативным влиянием продуктов курения [15, 16]. Особого внимания заслуживает выявленное в данной работе повышение концентрации sIgA в периферической крови (на фоне обусловленного возрастными изменениями существенно сниженного содержания этого изотипа иммуноглобулинов в ротоглоточном смыве) у курильщиков с большим стажем. Известно, что дисфункция мукозального барьера на любом уровне способна привести к воспалению и повреждению ткани, нарушению механизмов локальной продукции sIgA, что и может приводить к выходу его в системный кровоток и повышению концентрации в крови [3, 17].

Увеличение концентрации сывороточного IgE у лиц с длительным стажем курения также может быть связано с несостоятельностью слизистого барьера. Некоторые авторы отмечают более высокий уровень циркулирующего IgE у

активных курильщиков и связывают его с индексом курильщика [1]. Другие, напротив, говорят об отсутствии прямого влияния курения на содержание этого изотипа иммуноглобулинов, а различие в его концентрации объясняют лишь возрастными изменениями в иммунной системе [4]. В ряде исследований показано, что вследствие воздействия табачного дыма сенсibilизация к табаку выявлялась чаще, чем клинические проявления атопии [1]. По результатам проведенного исследования наблюдалась тенденция к повышению концентрации IgE в крови у курящих людей, при этом на этапе отбора контингента были исключены участники с наличием манифестных аллергических заболеваний. Данные результаты могут быть объяснены повышенной проницаемостью слизистого барьера для многих потенциально аллергенных молекул на фоне негативного влияния компонентов дыма, но не исключено и влияние возрастного фактора.

Заключение

Полученные результаты подтверждают, что возрастные изменения затрагивают компоненты как местного, так и системного иммунитета. С увеличением возраста и под влиянием длительной антигенной стимуляции в иммунной системе могут изменяться количественные и функциональные характеристики одновременно нескольких параметров: на фоне ослабления местной защиты ротовой полости (снижение концентрации sIgA) наблюдается усиление продукции провоспалительных цитокинов, увеличение численности циркулирующих в крови нейтрофилов и их хемотаксиса в ткани. Все эти возрастные изменения могут способствовать формированию хронического воспаления и стать причиной повышенной восприимчивости организма к инфекциям, обусловленной измененным ответом на условно-патогенные микроорганизмы.

При планировании иммунологических исследований и сравнении результатов, полученных в разных возрастных когортах, необходимо проводить тщательный отбор испытуемых, учитывая также и привычку к употреблению табака. Согласно результатам настоящего исследования, влияние курения и продолжительности негативного воздействия компонентов табачного дыма на исследованные иммунологические параметры в большей степени проявляется на локальном уровне. Курение способ-

ствует созданию воспалительного фона на слизистой оболочке ротовой полости у молодых и усиливает ослабление её барьерных свойств у возрастных курильщиков с большим стажем

курения. Развитие при этом хронического воспаления может способствовать запуску других патологических процессов, включая аллергические, аутоиммунные и опухолевые.

Вклад авторов

Р.И. Плешко – концепция и дизайн исследования, анализ данных и их интерпретация; подготовка к публикации.

Е.Н. Кологривова – написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

Ю.А. Иванько – получение и анализ данных, их интерпретация; написание первого варианта статьи.

Е.Е. Симонова – статистическая обработка; работа с литературными источниками.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contributions

Raisa I. Pleshko – performed literature search and analysis; collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

Elena N. Kologrivova – wrote the manuscript, editing, approval of the final version.

Iulia A. Ivanko – acquisition and analysis of data, their interpretation; writing the first draft of the article.

Ekaterina E. Simonova – statistical processing, work with literary sources.

All authors approved the final version of the article.

Литература :

1. Девяткова Е.А., Минаева Н.В., Тарасова М.В. Курение и респираторные аллергические заболевания. *Российский аллергологический журнал*. 2022;19(3):378-387. <https://doi.org/10.36691/RJA1551>
2. Talhout R., Schulz T., Florek E., Van Benthem J., Wester P., Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2011;8(2):613-628. <https://doi.org/10.3390/ijerph8020613>
3. Мальцева Н.В., Лапутенко Т.А., Архипова С.В., Смирнова А.Ш., Лыкова О.Ф., Горбатовский Я.А., Мещерякова О.А. Циркуляторный секреторный иммуноглобулин А при септических заболеваниях. *Медицинская иммунология*. 2018;20(5):711-720. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-5-711-720>
4. Jarvis D., Luczynska C., Chinn S., Burney P. The association of age, gender and smoking with total IgE and specific IgE. *Clin. Exp. Allergy*. 1995;25(11):1083-1091. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1995.tb03255.x>
5. Gonçalves R.B., Coletta R.D., Silvério K.G., Benevides L., Casati M.Z., da Silva J.S., Nociti F.H. Jr. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm. Res*. 2011;60(5):409-424. <https://doi.org/10.1007/s00011-011-0308-7>
6. Fuentes E., Fuentes M., Alarcón M., Palomo I. Immune System Dysfunction in the Elderly. *An. Acad. Bras. Cienc.* 2017;89(1):285-299. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720160487>
7. Preshaw P.M., Henne K., Taylor J.J., Valentine R.A., Conrads G. Age-related changes in immune function (immune senescence) in caries and periodontal diseases: A systematic review. *J. Clin. Periodontol*. 2017;44(18):153-177. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12675>
8. Ventura M.T., Casciaro M., Gangemi S., Buquicchio R. Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation. *Clin. Mol. Allergy*. 2017;15(21):126-136. <https://doi.org/10.1186/s12948-017-0077-0>
9. Ramos Jesus F., Correia Passos F., Miranda Lopes Falcão M., Vincenzo Sarno Filho M., Neves da Silva I.L., Santiago Moraes A.C., Lima Costa Neves M.C., Baccan G.C. Immunosenescence and Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *J. Clin. Med*. 2024;13(12):3449. <https://doi.org/10.3390/jcm13123449>
10. Покровский В.И., Нароев Б.С. *НСТ-тест нейтрофильных лейкоцитов и его клиническое значение*. Метод. указания. Нальчик: Кабардино-Балкарский гос. Университет: 1983. <https://doi.org/10.1177/155798831560>
11. Daloe M.H., Avan A., Mirhazef S.R., Kavousi E., Hasanian-Mehr M., Darroudi S., Tajfard M., Tayefi M., Qazizade H., Mohammadi A., Ferydouni N., Ebrahimi M., Ghayour-Mobarhan M. Impact of Cigarette Smoking on Serum Pro-and Anti-Inflammatory Cytokines and Growth Factors. *Am. J. Mens. Health*. 2017;11(4):1169-1173.
12. Wang H., Chen H., Fu Y., Liu M., Zhang J., Han S., Tian Y., Hou H., Hu Q. Effects of Smoking on Inflammatory-Related Cytokine Levels in Human Serum. *Molecules*. 2022;27(12):3715. <https://doi.org/10.3390/molecules27123715>
13. Qiu F., Liang C.L., Liu H., Zeng Y.Q., Hou S., Huang S., Lai X., Dai Z. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget*. 2017;8(1):268-284. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13613>
14. Чумоватов Н.В., Еремеев В.В., Эргешов А.Э. Влияние табачного дыма и никотина на иммунный ответ при туберкулезе и других заболеваниях легких. *Медицинская иммунология*. 2022;24(3):455-462. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-EOT-2484>
15. Pedersen K.M., Bak M., Sørensen A.L., Zwisler A.D., Ellervik C., Larsen M.K., Hasselbalch H.C., Tolstrup J.S. Smoking is associated with increased risk of myeloproliferative neoplasms: A general population-based cohort study. *Cancer Med*. 2018;7(11):5796-5802. <https://doi.org/10.1002/cam4.1815>
16. Kuschner W.G., D'Alessandro A., Wong H., Blanc P.D. Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. *Eur. Respir. J*. 1996;9(10):1989-1994. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09101989>
17. Мальцева Н.В., Лыкова О.Ф., Морозова А.В., Архипова С.В., Горбатовский Я.А. Сывороточный секреторный иммуноглобулин А и полиморфизм Gln223Arg гена рецептора лептина при алкогольной и неалкогольной жировой болезнях печени. *Медицинская иммунология*. 2014;16(5):465-472. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-465-472>

References:

1. Devyatkov EA, Minaeva NV, Tarasova MV. Smoking and respiratory allergic diseases. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal*. 2022;19(3):378-387. (In Russ.). <https://doi.org/10.36691/RJA1551>
2. Talhout R, Schulz T, Florek E, Van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(2):613-628. <https://doi.org/10.3390/ijerph8020613>
3. Mal'tseva NV, Laputenko TA, Arkhipova SV, Smirnova AS, Lykova OF, Gorbatsvskiy YaA, Meshcheryakova OA. Circulating secretory immunoglobulin A in septic disorders. *Meditinskaya immunologiya*. 2018;20(5):711-720. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-5-711-720>
4. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Burney P. The association of age, gender and smoking with total IgE and specific IgE. *Clin Exp Allergy*. 1995;25(11):1083-1091. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1995.tb03255.x>
5. Gonçalves RB, Coletta RD, Silvério KG, Benevides L, Casati MZ, da Silva JS, Nociti FH Jr. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm Res*. 2011;60(5):409-424. <https://doi.org/10.1007/s00011-011-0308-7>

6. Fuentes E, Fuentes M, Alarcón M, Palomo I. Immune System Dysfunction in the Elderly. *An Acad Bras Cienc*. 2017;89(1):285-299. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720160487>
7. Preshaw PM, Henne K, Taylor JJ, Valentine RA, Conrads G. Age-related changes in immune function (immune senescence) in caries and periodontal diseases: A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2017;44(18):153-177. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12675>
8. Ventura MT, Casciaro M, Gangemi S, Buquicchio R. Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation. *Clinical and Molecular Allergy*. 2017;15(21):126-136. <https://doi.org/10.1186/s12948-017-0077-0>
9. Ramos Jesus F, Correia Passos F, Miranda Lopes Falcão M, Vincenzo Sarno Filho M, Neves da Silva IL, Santiago Moraes AC, Lima Costa Neves MC, Baccan GC. Immunosenescence and Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2024;13(12):3449. <https://doi.org/10.3390/jcm13123449>
10. Pokrovskii VI, Nagoev BS. *NST-test neitrofilnykh leukocitov i ego klinicheskoe znachenie*. Metod. ukazaniya. Nalchik: Kabardino-Balkarskii gos. Universitet; 1983. (In Russ.).
11. Daloe MH, Avan A, Mirhafez SR, Kavousi E, Hasanian-Mehr M, Darroudi S, Tajfard M, Tayefi M, Qazizade H, Mohammadi A, Ferydouni N, Ebrahimi M, Ghayour-Mobarhan M. Impact of Cigarette Smoking on Serum Pro-and Anti-Inflammatory Cytokines and Growth Factors. *Am J Mens Health*. 2017;11(4):1169-1173. <https://doi.org/10.1177/1557988315601724>
12. Wang H, Chen H, Fu Y, Liu M, Zhang J, Han S, Tian Y, Hou H, Hu Q. Effects of Smoking on Inflammatory-Related Cytokine Levels in Human Serum. *Molecules*. 2022;27(12):3715. <https://doi.org/10.3390/molecules27123715>
13. Qiu F, Liang CL, Liu H, Zeng YQ, Hou S, Huang S, Lai X, Dai Z. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget*. 2017;8(1):268-284. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13613>
14. Chumovatonov NV, Ereemeev VV, Ergeshov AE. Effect of tobacco smoke and nicotine on immune response in tuberculosis infection and other lung diseases. *Meditinskaya immunologiya*. 2022;24(3):455-462. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-EOT-2484>
15. Pedersen KM, Bak M, Sørensen AL, Zwisler AD, Ellervik C, Larsen MK, Hasselbalch HC, Tolstrup JS. Smoking is associated with increased risk of myeloproliferative neoplasms: A general population-based cohort study. *Cancer Med*. 2018;7(11):5796-5802. <https://doi.org/10.1002/cam4.1815>
16. Kuschner WG, D'Alessandro A, Wong H, Blanc PD. Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. *Eur Respir J*. 1996;9(10):1989-1994. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09101989>
17. Mal'tseva NV, Lykova OF, Morozova AV, Arkhipova SV, Gorbatsvskii YaA. Serum secretory immunoglobulin A and Gln223Arg polymorphism of the LEPR gene in alcoholic and non-alcoholic fatty liver diseases. *Meditinskaya immunologiya*. 2014;16(5):465-472. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-465-472>

Сведения об авторах

Плешко Раиса Ивановна ✉, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры морфологии и общей патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. **ORCID:** 0000-0002-6476-9826

Кологривова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. **ORCID:** 0000-0003-1639-4676

Иванько Юлия Алексеевна, ординатор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. **ORCID:** 0009-0003-5003-2713

Симонова Екатерина Евгеньевна, лаборант кафедры морфологии и общей патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. **ORCID:** 0009-0005-6068-2335

Authors

Prof. Raisa I. Pleshko ✉, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University. **ORCID:** 0000-0002-6476-9826

Prof. Elena N. Kolodrivova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University. **ORCID:** 0000-0003-1639-4676

Dr. Yulia A. Ivanko, MD, Clinical Resident, Siberian State Medical University. **ORCID:** 0009-0003-5003-2713

Mrs. Ekaterina E. Simonova, Laboratory Assistant, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University. **ORCID:** 0009-0005-6068-2335