

УДК 616.24-008.811.6-036.12-08(.001.5)

DOI: 10.12737/article_5c127b9216afa6.51032791

РОЛЬ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.С.Целуйко¹, А.А.Яценко¹, Е.М.Устинов¹, Д.В.Леонов¹, В.А.Кушнарёв²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Общество с ограниченной ответственностью «Некст Ген Биосистем», 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 103

РЕЗЮМЕ

Существующие методы лечения больных хронической обструктивной болезнью легких недостаточно эффективны и ведут к прогрессированию заболевания с последующей инвалидизацией больного. На сегодняшний день одним из перспективных методов терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких является использование подходов регенеративной медицины, в частности, мезенхимальных стволовых клеток. В обзоре рассмотрены достижения научных групп, разрабатывающих подходы к терапии больных хронической обструктивной болезнью легких на основе применения мезенхимальных стволовых клеток, акцентировано внимание на проблемах патогенеза и возможных способах объяснения механизма действия мезенхимальных стволовых клеток, освещены вопросы безопасности применения мезенхимальных стволовых клеток.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, мезенхимальные стволовые клетки, легкие, регенерация, клеточная терапия.

SUMMARY

ROLE OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (REVIEW)

S.S.Tseluyko¹, A.A.Yatsenko¹, E.M.Ustinov¹, D.V.Leonov¹, V.A.Kushnarev²

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Medical Research Center "Next Gen Biosystem", 103 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Current methods of treatment of chronic obstructive pulmonary disease are not effective enough and lead to the progression of the disease and disability of the patient. One of the promising methods of chronic obstructive pulmonary disease therapy is the use of the possibilities of regenerative medicine, in particular, mesenchymal stem cells. The review demonstrates the achievements of research groups developing approaches to chronic obstructive pulmonary disease therapy based on mesenchymal stem cells. Our attention was focused on the problems and possible ways to show the mechanism of action of mesenchymal stem

cells. The issues of safety of mesenchymal stem cells application are also discussed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, mesenchymal stem cells, lungs, tissue repair, cellular therapy.

Заболевания респираторной системы являются актуальной проблемой современного здравоохранения [2]. За последние 20 лет показатель заболеваемости по данной группе нозологий существенно вырос. Это связывают с загрязнением атмосферы [36], отходами промышленного производства и повышением количества курящего населения [8]. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) привлекает своё внимание в связи с высоким уровнем встречаемости среди населения, поздней диагностикой и низкой эффективностью имеющихся видов лечения [38]. ХОБЛ характеризуется сужением мелких бронхов и повреждением альвеол, связанных с атипичным ответом на патогенные факторы. Результатом этого является дыхательная недостаточность, которая приводит к значительному снижению качества жизни пациентов с ХОБЛ [45]. По данным ВОЗ, ХОБЛ занимает четвёртое место в структуре причин смертности за 2015 год, с ежегодной летальностью до 3 млн человек [48]. Наилучшей стратегией предупреждения развития ХОБЛ является отказ от курения [37], так как курение и частицы, поступающие с табачным дымом, вызывают активацию таких патогенных процессов, как хроническое воспаление, нарушение работы антиоксидантной системы, окислительный стресс и запуск апоптоза [4, 16, 42]. В том случае, если заболевание уже развилось, то используются следующие терапевтические методы: лекарственные препараты [49, 53], хирургические вмешательства [31] и кислородная терапия [43]. Ряд исследований показывает, что данные подходы к лечению недостаточно эффективны и не ведут к полному выздоровлению, а только облегчают симптомы и замедляют прогрессирование болезни [7, 34, 48]. В связи с этим, активно ведётся разработка новых методов лечения ХОБЛ, основанных на применении таргетных лекарственных молекул и клеточной терапии, в частности, мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Эксперименты по применению МСК для лечения хронических заболеваний бронхолёгочной системы показывают перспективность терапевтического использования МСК в терапии ХОБЛ [12, 41, 46, 52]. МСК – плюрипотентные стволовые клетки, содержа-

щиеся, главным образом, в костном мозге, способные к дифференцировке в различные ткани. МСК выступают в качестве потенциального терапевтического агента при ХОБЛ в связи со своими биологическими свойствами и особенностями выделения: 1) доступность и простота получения из биологических тканей [21, 26, 40]; 2) выраженный противовоспалительный эффект [23]; 3) ускорение регенерации [29]. МСК обладают эффективными иммуносупрессивными свойствами, что позволяет использовать их в качестве как ауто-, так и аллогенного трансплантата [30]. В данном обзоре будут рассмотрены возможности использования и механизмы терапевтического действия МСК при лечении ХОБЛ.

Патогенез ХОБЛ

ХОБЛ является хроническим воспалительным заболеванием бронхолёгочной системы, характеризующимся специфическими морфологическими и патогенетическими изменениями. К основным патоморфологическим признакам ХОБЛ относят деструкцию бронхов малого калибра, хронический бронхит, эмфизему, расширение и дезорганизация альвеол. Данные проявления являются результатом таких патогенетических факторов, как хроническое воспаление, повышенный оксидативный стресс, дисбаланс в системе протеаз-антипротеаз [6].

Из перечисленных факторов, наибольший патогенетический вес имеет хронический воспалительный процесс в паренхиме лёгкого. Воспаление при ХОБЛ выглядит как каскад непрерывно действующих патогенных факторов, например, сигаретного дыма, которые усиливают воспалительный ответ. В небольшом количестве случаев ХОБЛ возникает и у некурящих людей, природа воспалительного ответа в подобных случаях остаётся неясной. Для воспаления, ассоциированного с ХОБЛ, характерен определённый клеточный состав иммунного инфильтрата в тканях: нейтрофилы, макрофаги, а также повышенное число CD8+ лимфоцитов. Роль и причина повышения количества CD8+ лимфоцитов при ХОБЛ до конца неясна [6]. По некоторым данным, это связывают с нарушением работы регуляторных CD4+ лимфоцитов, что в итоге приводит к активации и хоумингу CD8+ лимфоцитов [14]. Помимо CD8+ клеток, важную роль играют нейтрофилы и макрофаги. Нейтрофилы являются основными клетками, разрушающими альвеолярные стенки. Под воздействием патогенных факторов нейтрофилы секретируют ферменты группы протеаз, которые способны разрушать коллаген и другие белки соединительной ткани стромы лёгкого, приводя к их разрушению и развитию эмфиземы [6]. Исследования показывают, что количество нейтрофилов в инфильтратах ткани лёгкого коррелирует со степенью развития эмфиземы [17]. Макрофаги принимают участие в индукции процесса воспаления путём секреции хемоаттрактантных молекул и воспалительных факторов, что вовлекает в воспалительный процесс большее количество нейтрофилов и других иммунокомпетентных клеток.

Гибель нейтрофилов в процессе реализации воспалительного ответа приводит к накоплению множества лизирующих ферментов и оксидантных молекул, нарушая баланс между антиоксидантами и оксидантами в пользу последних. Это выражается в избыточном образовании активных форм кислорода и оксида азота, что приводит к нарушению структуры белков, нуклеиновых кислот, клеточных мембран, снижению активности сурфактанта, что, в свою очередь, является причиной гибели клеток и повышения проницаемости сосудистого русла [3].

Дисбаланс в системе протеаз и антипротеаз, является следствием дефицита альфа-1-антрипсина, активации сывороточных протеаз, что приводит к разрушению стенок альвеол, паренхимы лёгкого и развитию эмфиземы [3].

Патофизиологические изменения во время ХОБЛ реализуются как на клеточном, так и на тканевом уровне. Обычно, началом служит изменение количества и состава слизи, секретируемой клетками респираторной системы, нарушением функции ресничек мерцательного эпителия, и, как следствие, мукоцилиарного транспорта. Все эти процессы, в дальнейшем сопровождаются потерей эластической тяги лёгких из-за разрушения альвеол, что, в совокупности с другими патологическими факторами, описанными выше, приводит к ограничению проходимости воздуха через дыхательные пути – бронхиальной обструкции, частично обратимой вначале болезни и необратимой на более поздних стадиях прогрессии заболевания [3].

Все перечисленное ранее, закономерно приводит к нарушению газообмена. На ранних этапах развивается гипоксемия, на более поздних – гиперкапния. Другими системными проявлениями являются: развитие лёгочной гипертензии, которая обуславливает развитие лёгочного сердца и правожелудочковой недостаточности. С прогрессированием ХОБЛ процессы воспаления также приобретают системный характер, вовлекается эндотелий сосудов и развиваются характерные системные эффекты [3].

Все вышесказанное позволяет нам понять сложность морфо- и патогенеза ХОБЛ. В связи с этим, одним из подходов к лечению является клеточная терапия, позволяющая оказать комплексный эффект на ткань лёгкого. Рассмотрим эти эффекты с точки зрения патогенеза ХОБЛ.

Применение МСК при ХОБЛ

За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в области регенеративной медицины и биологии стволовых клеток [5]. МСК представляют собой мультипотентные стволовые клетки, имеющие фибробласто-подобную морфологию и способность дифференцироваться в зависимости от микроокружения, культуральной среды и добавок к ней в остеобласты, фибробласты, адипоциты, хондробласты и миоциты [10]. В дополнение к их способности к дифференцировке, исследования МСК показывают их иммуномодулирующую и противовоспалительную активность, которые открывают возможность исполь-

зования МСК в качестве лечения при различных воспалительных заболеваниях, включая ХОБЛ [1]. МСК, выделенные из различных тканей, включая костный мозг, жировую ткань, или пуповинную кровь, как было показано, не обладают иммуногенностью и, таким образом, могут быть использованы для аллогенной или аутологичной клеточной терапии при различных заболеваниях. Неоднократно показано, что МСК обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим действием при различных типах повреждений тканей и воспалительных реакциях различной этиологии [1]. Известно, что МСК оказывают положительное действие на животных моделях многих видов лёгочных повреждений, включая индуцированную сигаретным дымом или индуцированную эластазой ХОБЛ/эмфизему [11, 19], индуцированный блеомицином фиброз [35], бронхолёгочную дисплазию [44], индуцированное гипервентиляцией повреждение легких [15] и бактериальную пневмонию [20]. Многие из этих доклинических данных подтверждают терапевтический потенциал МСК на животных моделях заболеваний человека, включая ХОБЛ. Основываясь на результатах доклинических исследований по применению МСК на животных моделях ХОБЛ, D.Weiss et al. [47] недавно завершили мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы II аллогенных инфузий МСК для пациентов с умеренной и тяжёлой ХОБЛ. Данное исследование было основано на гипотезе о том, что иммуномодулирующее действие МСК уменьшает лёгочное и, возможно, системное воспаление, связанное с ХОБЛ, тем самым улучшая функцию легких и оказывая положительное влияние на качество жизни больных. Однако результат этого клинического исследования был отрицательным и не показал достоверной эффективности введения МСК при ХОБЛ, несмотря на значительное снижение уровня С-реактивного белка в сыворотке у пациентов, получавших МСК. Также не было отмечено значительных различий в показателях функций легких или частоты обострений между пациентами, получившими МСК, и контролем [47]. Необходимы дальнейшие масштабные исследования, чтобы более подробно изучить потенциальные эффекты МСК на клинический результат у пациентов с ХОБЛ.

При введении МСК можно выделить следующие группы эффектов, влияющих на течение ХОБЛ: изменение воспалительного процесса, стабилизация системы протеиназ/антипротеаз, подавление апоптоза альвеолярных клеток и снижение оксидативного стресса в тканях легких.

Влияние на воспаление

Одним из механизмов действия МСК при эмфиземе, является подавление воспалительной реакции путём выделения растворимых противовоспалительных молекул и активации клеточных противовоспалительных путей [19]. Внутрилёгочное введение МСК в животной модели эмфиземы, индуцированной сигаретным дымом, показало положительное влияние на патогенез эмфиземы, частично путём снижения секреции

провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α , IL-1b, IL-6 и MCP-1 [19].

Снижение уровня протеаз

Ряд исследований показывает, что внутрилёгочное введение МСК уменьшает продукцию матриксных металлопротеаз ММП-9 и ММП-12 в легких крыс с эмфиземой, индуцированной сигаретным дымом. Угнетение происходит как на уровне экспрессии генетической информации, так и на уровне трансляции мРНК [19]. Хотя механизм данного эффекта ещё не полностью изучен, отчасти это объясняется ингибированием по механизму положительной обратной связи, предположительно связанному с высвобождением ФНО-альфа [13].

Снижение апоптоза в альвеолах

Блокирование сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) приводит к апоптозу альвеолярной клетки, снижению уровня экспрессии VEGF и VEGF-рецептора 2 (VEGFR2) как на уровне белка, так и на уровне и-РНК, что было показано у пациентов с эмфиземой и курильщиков [25]. МСК стимулируют секрецию VEGF [19, 48] и индукцию VEGFR2 [19], снижая уровень апоптоза, что было показано на животных моделях ХОБЛ, индуцированных папаином [51] и сигаретным дымом [19], путём стимулирующего влияния на VEGF-сигнальный путь. Альтернативный механизм, посредством которого МСК подавляет апоптоз альвеолярных клеток, предполагает изменение экспрессии апоптотических или антиапоптотических генов в этих клетках [51]. Данные показывают, что апоптотический ген Bax и антиапоптотический ген Bcl-2 подавляются и индуцируются, соответственно, после внутрилёгочного введения МСК при папаин-индуцированной модели эмфиземы у крыс [51]. Третий механизм снижения уровня альвеолярного апоптоза связан с тем, что МСК снижают уровень активированной каспазы-3 [27], которая, в свою очередь, является важнейшим звеном в активации внутриклеточного апоптоза.

Снижение уровня оксидативного стресса

Модуляция процессов, ведущих к изменению окислительного стресса с помощью МСК является актуальным направлением современных исследований. Например, ряд работ показывает увеличение выживаемости крыс при модели липополисахарид-индуцированного повреждения легких на фоне трансплантации МСК из костного мозга, что связано с уменьшением окислительного стресса в тканях [32]. Кроме того, МСК снижают уровень малонового диальдегида в легких, параллельно происходит увеличение синтеза гемоксигеназы-1, фермента с сильными антиоксидантными свойствами и цитопротекторными эффектами [18]. Известно, что трансплантация МСК из костного мозга уменьшает окислительный стресс в мозге крысы при модели «спонтанного удара» [9]. Дальнейшие исследования необходимы для понимания влияния МСК на окислительный стресс при эмфиземе и антиоксидательного механизма действия МСК в альвеолярных клетках. Другие данные говорят о том, что трансплантация МСК через хвостовую вену крысы

может остановить развитие эмфиземы в модели, индуцированной сигаретным дымом, путём дифференцировки вводимых МСК в альвеолярные эпителиальные клетки II типа и снижения уровня апоптоза и окислительного стресса [24].

Потенциал дифференцировки МСК в альвеоциты 2 типа

Положительные эффекты применения МСК при эмфиземе, связаны с их способностью дифференцироваться в альвеолярные клетки, хотя окончательный тип клеток не совсем известен. [22, 28, 33, 39, 50]. Дифференцировка МСК в альвеолярные эпителиальные клетки I и/или II типа была зарегистрирована на крысиных моделях эмфиземы, индуцированной липополисахаридом, и эмфиземы, индуцированной сигаретным дымом [51], вызванными блеомицином повреждениях легких [22, 28, 39]. Исследования китайской группой учёных механизмов дифференцировки МСК показали, что дифференцировка в альвеолярные эпителиальные клетки типа II при совместном их культивировании была связана с активацией канонического сигнального пути Wnt [33].

Заключение

В настоящее время не существует терапии, которая могла бы остановить прогрессирование ХОБЛ или снизить смертность от данного заболевания. Трансплантация МСК представляет собой потенциально перспективное лечение ХОБЛ в связи с положительным влиянием на воспаление в тканях, баланс в системе протеазы/антипротеазы, апоптоз, окислительный стресс или же в результате прямой дифференцировки МСК в клетки паренхимы легких. Основным препятствием для клинического применения МСК при ХОБЛ является нехватка данных о долгосрочной безопасности МСК у пациентов с ХОБЛ и достаточной эффективности клеточной терапии ХОБЛ в клинических исследованиях. Следует отметить, что имеющиеся клинические испытания не показали инфузионной токсичности, серьёзных побочных эффектов или связанных с лечением смертей в течение двухлетнего периода [47]. Необходимо провести более масштабные клинические испытания, чтобы более полно оценить эффективность и долгосрочную безопасность МСК у пациентов с ХОБЛ. Второй серьёзной проблемой для клинического применения МСК при ХОБЛ является то, что терапевтический подход к терапии неясен, и необходимы дополнительные исследования для определения необходимой дозы клеток, скорости инфузии и путей введения. Таким образом, хотя и существует несколько проблем, трансплантация МСК представляет собой потенциально перспективный подход к терапии ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Татарина О.С., Осипова Е.Ю., Румянцев С. А. Биологические свойства и возможности клинического использования мезенхимальных стволовых клеток // Онкогематология. 2009. Т.4, №4. С.33–44.
2. Пронина Е. Ю. Вершина айсберга: эпидемиология ХОБЛ (обзор литературы) // Вестник современной

клинической медицины. 2011. Т.4, №3. С.18–23.

3. Респираторная медицина: Руководство: в 3 т. / под ред. А.Г.Чучалина. М.: Литтерра, 2017. Т. 1. 640 с.
4. Arja C., Surapaneni K.M., Raya P., Adimoolam C., Balisetty B., Kanala K.R. Oxidative stress and antioxidant enzyme activity in South Indian male smokers with chronic obstructive pulmonary disease // *Respirology*. 2013. Vol.18, №7. P.1069–1075. doi: 10.1111/resp.12118
5. Armstrong L., Lako M., Buckley N., Lappin T., Murphy M., Nolte J., Pittenger M., Stojkovic M. Editorial: our top 10 developments in stem cell biology over the last 30 years // *Stem cells*. 2011. Vol.30, №1. P.2–9. doi: 10.1002/stem.1007
6. Bagdonas E., Raudoniute J., Bruzauskaite I., Al-donyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2015. Vol.10. P.995–1013. doi:10.2147/COPD.S82518
7. Branson R., Johannigman J. Pre-hospital oxygen therapy // *Respir. Care*. 2012. Vol.58, №1. P.86–97. doi: 10.4187/respcare.02251
8. Burney P., Jithoo A., Kato B., Janson C., Mannino D., Nizankowska-Mogilnicka E., Studnicka M., Tan W., Bateman E., Koçabas A., Vollmer W., Gislason T., Marks G., Koul P., Gnatiuc L., Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty: a BOLD analysis // *Thorax*. 2014. Vol.69, №5. P.465–473. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204460
9. Caliό M., Marinho D., Ko G., Ribeiro R., Carbonel A., Oyama L., Ormanji M., Guirao T., Caliό P., Reis L., Simões M., Lisbόa-Nascimento T., Ferreira A., Bertocchini C. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells decreases oxidative stress, apoptosis, and hippocampal damage in brain of a spontaneous stroke model // *Free Radic. Biol. Med*. 2014. Vol.70. P.141–154. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.024
10. Caplan A. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine // *J. Cell. Physiol*. 2007. Vol.213, №2. P.341–347. doi: 10.1002/jcp.21200
11. Chen Y., Lan Y., Chen L., Huang T., Choo K., Cheng W., Lee H., Chong K. Mesenchymal stem cell-based HSP70 promoter-driven VEGFA induction by resveratrol alleviates elastase-induced emphysema in a mouse model // *Cell Stress Chaperones*. 2015. Vol.20, №6. P.979–989. doi: 10.1007/s12192-015-0627-7
12. Cheng S., Lin C., Yao C. mesenchymal stem cell administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease: state of the science // *Stem Cells Int*. 2017, Vol.1. P.1–14. doi: 10.1155/2017/8916570
13. Churg A., Wang R., Tai H., Wang X., Xie C., Dai J., Shapiro S., Wright J. Macrophage metalloelastase mediates acute cigarette smoke-induced inflammation via tumor necrosis factor- α release // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003. Vol.167, №8. P.1083–1089. doi: 10.1164/rccm.200212-1396OC
14. Cosio M.G., Majo J., Cosio M.G. Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD // *Chest*. 2002. Vol.121, №5 (Suppl), P.160S–165S. doi:10.1378/chest.121.5

15. Curley G., Hayes M., Ansari B., Shaw G., Ryan A., Barry F., O'Brien T., O'Toole D., Laffey J. Mesenchymal stem cells enhance recovery and repair following ventilator-induced lung injury in the rat // *Thorax*. 2011. Vol.67, №6. P.496–501. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201059
16. Demedts I., Demoor T., Bracke K., Joos G., Brusselle G. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema // *Respir. Res.* 2006. Vol.7, №1. P.53–63. doi:10.1186/1465-9921-7-53
17. Finkelstein R., Fraser R., Ghezzi H., Cosio M. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. Vol.152, №5(Pt1). P.1666–1672. doi:10.1164/ajrccm.152.5.7582312
18. Fredenburgh L., Perrella M., Mitsialis S. The role of heme oxygenase-1 in pulmonary disease // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2007. Vol.36, №2. P.158–165. doi: 10.1165/rcmb.2006-0331TR
19. Guan X., Song L., Han F., Cui Z., Chen X., Guo X., Xu W. Mesenchymal stem cells protect cigarette smoke-damaged lung and pulmonary function partly via VEGF-VEGF receptors // *J. Cell. Biochem.* 2012. Vol.114, №2. P.323–335. doi: 10.1002/jcb.24377
20. Gupta N., Krasnodembskaya A., Kapetanaki M., Mouded M., Tan X., Serikov V., Matthay M. Mesenchymal stem cells enhance survival and bacterial clearance in murine *Escherichia coli* pneumonia // *Thorax*. 2012. Vol.67, №6. P.533–539. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201176
21. Gupta N., Su X., Popov B., Lee J., Serikov V., Matthay M. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice // *J. Immunol.* 2007. Vol.179, №3. P.1855–1863. doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1855
22. Huang K., Wu X.M., Wang X.Y., Kang X.W., Xiao J.L., Li Z.G., Lu P. The effect of marrow mesenchymal stem cell transplantation on pulmonary fibrosis in rats // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2012. Vol.35, №9. P.659–664.
23. Iyer S., Rojas M. Anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cells: novel concept for future therapies // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2008. Vol.8, №5. P.569–581. doi:10.1517/14712598.8.5.569
24. Jin Z., Wang Q., Bi H., Zhou K., He L., He X., Wu Q., Pan X. Effects and possible mechanisms of mesenchymal stem cell transplantation on emphysema in rats // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015. Vol.95, №22. P.1731–1735.
25. Kanazawa H., Yoshikawa J. Elevated oxidative stress and reciprocal reduction of vascular endothelial growth factor levels with severity of COPD // *Chest*. 2005. Vol.128, №5, P.3191–3197. doi: 10.1378/chest.128.5.3191
26. Katsha A., Ohkouchi S., Xin H., Kanehira M., Sun R., Nukiwa T., Saijo Y. Paracrine factors of multipotent stromal cells ameliorate lung injury in an elastase-induced emphysema model // *Mol. Ther.* 2011. Vol.19, №1. P.196–203. doi: 10.1038/mt.2010.192
27. Kim S., Lee J., Kim H., Park M., Huh J., Ro J., Oh Y., Lee S., Lee Y. Mesenchymal stem cell-conditioned media recovers lung fibroblasts from cigarette smoke-induced damage // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2012. Vol.302, №9. P.L891–L908. doi: 10.1152/ajplung.00288.2011
28. Kotton D.N., Ma B.Y., Cardoso W.V., Sanderson E.A., Summer R.S., Williams M.C., Fine A. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium // *Development*. 2001. Vol.128, №24. P.5181–5188.
29. Krampera M., Pasini A., Pizzolo G., Cosmi L., Romagnani S., Annunziato F. Regenerative and immunomodulatory potential of mesenchymal stem cells // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006. Vol.6, №4. P.435–441. doi: 10.1016/j.coph.2006.02.008
30. Le Blanc K., Pittenger M. Mesenchymal stem cells: progress toward promise // *Cytotherapy*. 2005. Vol.7, №1. P.36–45. doi:10.1080/14653240510018118
31. Lederer D., Arcasoy S. Update in surgical therapy for chronic obstructive pulmonary disease // *Clin. Chest. Med.* 2007. Vol.28, №3. P.639–653. doi:10.1016/j.ccm.2007.05.004
32. Li J., Li D., Liu X., Tang S., Wei F. Human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce systemic inflammation and attenuate LPS-induced acute lung injury in rats // *J. Inflamm. (Lond)*. 2012. Vol.9, №1. P.33–43. doi:10.1186/1476-9255-9-33
33. Liu A., Liu L., Chen S., Yang Y., Zhao H., Liu L., Guo F., Lu X., Qiu H. Activation of canonical wnt pathway promotes differentiation of mouse bone marrow-derived MSCs into type II alveolar epithelial cells, confers resistance to oxidative stress, and promotes their migration to injured lung tissue in vitro // *J. Cell. Physiol.* 2013. Vol.228, №6. P.1270–1283. doi: 10.1002/jcp.24282
34. Martinez F., Chang A. Surgical therapy for chronic obstructive pulmonary disease // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol.26, №2. P.167–191. doi: 10.1055/s-2005-869537
35. Moodley Y., Atienza D., Manuelpillai U., Samuel C., Tchongue J., Ilancheran S., Boyd R., Trounson A. Human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce fibrosis of bleomycin-induced lung injury // *Am. J. Pathol.* 2009. Vol.175, №1. P.303–313. doi: 10.2353/ajpath.2009.080629
36. Nascimento L.F., Vieira L.C., Mantovani K.C., Moreira D.S. Air pollution and respiratory diseases: ecological time series // *Sao Paulo Med. J.* 2016. Vol.134, №4. P.315–321. doi: 10.1590/1516-3180.2015.0237250216
37. Osthoff M., Jenkins C., Leuppi J. Chronic obstructive pulmonary disease – a treatable disease // *Swiss Med. Wkly.* 2013. Vol.143. P.w13777. doi: 10.4414/smw.2013.13777
38. Putcha N., Drummond M.B., Wise R.A., Hansel N.N. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, influence on outcomes, and management // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol.36, №4. P.575–591. doi: 10.1055/s-0035-1556063
39. Rojas M., Xu J., Woods C., Mora A., Spears W., Roman J., Brigham K. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2005. Vol.33, №2. P.145–152. doi:

10.1165/rcmb.2004-0330OC

40. Shigemura N., Okumura M., Mizuno S., Imanishi Y., Matsuyama A., Shiono H., Nakamura T., Sawa Y. Lung tissue engineering technique with adipose stromal cells improves surgical outcome for pulmonary emphysema // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2006. Vol.174, №11. P.1199–1205. doi: 10.1164/rccm.200603-406OC

41. Tseluyko S.S., Kushnarev V.A. Regenerative biological medicine: achievements and prospects // *Amur Medical Journal.* 2016. Vol.1, №13. P.7–15.

42. Siedlinski M., Postma D., van Diemen C., Blokstra A., Smit H., Boezen H. Lung function loss, smoking, vitamin c intake, and polymorphisms of the glutamate-cysteine ligase genes // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2008. Vol.178, №1. P.13–19. doi: 10.1164/rccm.200711-1749OC

43. Stoller J., Panos R., Krachman S., Doherty D., Make B. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial // *Chest.* 2010. Vol.138, №1. P. 179–187. doi:10.1378/chest.09-2555

44. Tropea K., Leder E., Aslam M., Lau A., Raiser D., Lee J., Balasubramaniam V., Fredenburgh L., Alex Mitsialis S., Kourembanas S., Kim C. Bronchioalveolar stem cells increase after mesenchymal stromal cell treatment in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2012. Vol.302, №9. P.L829–L837. doi: 10.1152/ajplung.00347.2011

45. Vestbo J., Hurd S., Agustí A., Jones P., Vogelmeier C., Anzueto A., Barnes P., Fabbri L., Martinez F., Nishimura M., Stockley R., Sin D., Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2013. Vol.187, №4. P.347–365. doi: 10.1164/rccm.201204-0596PP

46. Wecht S., Rojas M. Mesenchymal stem cells in the treatment of chronic lung disease // *Respirology.* 2016. Vol.21, №8. P.1366–1375. doi: 10.1111/resp.12911

47. Weiss D., Casaburi R., Flannery R., LeRoux-Williams M., Tashkin D. A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD // *Chest.* 2013. Vol.143, №6. P.1590–1598. doi: 10.1378/chest.12-2094

48. Wong A., Dutly A., Sacher A., Lee H., Hwang D., Liu M., Keshavjee S., Hu J., Waddell T. Targeted cell replacement with bone marrow cells for airway epithelial regeneration // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2007. Vol.293, №3. P.L740–L752. doi:10.1152/ajplung.00050.2007

49. Woods J., Wheeler J., Finch C., Pinner N. Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol.9. P.421–430. doi: 10.2147/COPD.S51012

50. Zhao Y., Xu A., Xu Q., Zhao W., Li D., Fang X., Ren Y. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for treatment of emphysemic rats // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014. Vol.7, №4. P.968–972.

51. Zhen G., Liu H., Gu N., Zhang H., Xu Y., Zhang Z. Mesenchymal stem cells transplantation protects against rat pulmonary emphysema // *Front. Biosci.* 2008. №13.

P.3415–3422. doi: 10.2741/2936

52. Zhen G., Xue Z., Zhao J., Gu N., Tang Z., Xu Y., Zhang Z. Mesenchymal stem cell transplantation increases expression of vascular endothelial growth factor in papain-induced emphysematous lungs and inhibits apoptosis of lung cells // *Cytotherapy.* 2010. Vol.12, №5. P.605–614. doi: 10.3109/14653241003745888

53. Zhou Y., Zhong N., Li X., Chen S., Zheng J., Zhao D., Yao W., Zhi R., Wei L., He B., Zhang X., Yang C., Li Y., Li F., Du J., Gui J., Hu B., Bai C., Huang P., Chen G., Xu Y., Wang C., Liang B., Li Y., Hu G., Tan H., Ye X., Ma X., Chen Y., Hu X., Tian J., Zhu X., Shi Z., Du X., Li M., Liu S., Yu R., Zhao J., Ma Q., Xie C., Li X., Chen T., Lin Y., Zeng L., Ye C., Ye W., Luo X., Zeng L., Yu S., Guan W., Ran P. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol.377, №10. P.923–935. doi: 10.1056/NEJMoa1700228

REFERENCES

1. Tatarinova O.S., Osipova E.Yu., Roumiantsev S.A. Mesenchymal stem cells biological properties and possibilities of clinical use. *Onkogematologiya* 2009; 4(4):33–44 (in Russian).

2. Pronina E.Yu. Top of the iceberg – epidemiology of COPD (literature overview). *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2011; 4(3):18–23 (in Russian).

3. Chuchalin A.G., editor. *Respiratory Medicine.* Moscow: Litterra; 2017 (in Russian).

4. Arja C., Surapaneni K.M., Raya P., Adimoolam C., Balisetty B., Kanala K.R. Oxidative stress and antioxidant enzyme activity in South Indian male smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2013; 18(7):1069–1075. doi: 10.1111/resp.12118

5. Armstrong L., Lako M., Buckley N., Lappin T., Murphy M., Nolte J., Pittenger M., Stojkovic M. Editorial: our top 10 developments in stem cell biology over the last 30 years. *Stem cells* 2011; 30(1):2–9. doi: 10.1002/stem.1007

6. Bagdonas E., Raudoniute J., Bruzauskaite I., Al-donyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10:995–1013. doi:10.2147/COPD.S82518

7. Branson R., Johannigman J. Pre-hospital oxygen therapy. *Respir. Care* 2012; 58(1):86–97. doi: 10.4187/respcare.02251

8. Burney P., Jithoo A., Kato B., Janson C., Mannino D., Nizankowska-Mogilnicka E., Studnicka M., Tan W., Bateman E., Koçabas A., Vollmer W., Gislason T., Marks G., Koul P., Gnatiuc L., Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty: a BOLD analysis. *Thorax* 2014; 69(5):465–473. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204460

9. Calió M., Marinho D., Ko G., Ribeiro R., Carbonel A., Oyama L., Ormanji M., Guirao T., Calió P., Reis L., Simões M., Lisboa-Nascimento T., Ferreira A., Bertoncini C. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells decreases oxidative stress, apoptosis, and hippocampal damage in brain of a spontaneous stroke model. *Free Radic. Biol. Med.* 2014; 70:141–154. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.024

10. Caplan A. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J. Cell. Physiol.* 2007; 213(2):341–347. doi: 10.1002/jcp.21200
11. Chen Y., Lan Y., Chen L., Huang T., Choo K., Cheng W., Lee H., Chong K. Mesenchymal stem cell-based HSP70 promoter-driven VEGFA induction by resveratrol alleviates elastase-induced emphysema in a mouse model. *Cell Stress Chaperones* 2015; 20(6):979–989. doi: 10.1007/s12192-015-0627-7
12. Cheng S., Lin C., Yao C. mesenchymal stem cell administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease: state of the science. *Stem Cells Int.* 2017; 1:1–14. doi: 10.1155/2017/8916570
13. Churg A., Wang R., Tai H., Wang X., Xie C., Dai J., Shapiro S., Wright J. Macrophage metalloelastase mediates acute cigarette smoke-induced inflammation via tumor necrosis factor- α release. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167(8):1083–1089. doi: 10.1164/rccm.200212-1396OC
14. Cosio M.G., Majo J., Cosio M.G. Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD. *Chest* 2002; 121(5 Suppl):160S–165S. doi:10.1378/chest.121.5
15. Curley G., Hayes M., Ansari B., Shaw G., Ryan A., Barry F., O'Brien T., O'Toole D., Laffey J. Mesenchymal stem cells enhance recovery and repair following ventilator-induced lung injury in the rat. *Thorax* 2011; 67(6):496–501. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201059
16. Demedts I., Demoor T., Bracke K., Joos G., Brusselle G. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respir. Res.* 2006; 7(1):53–63. doi:10.1186/1465-9921-7-53
17. Finkelstein R., Fraser R., Ghezzi H., Cosio M. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152(5 Pt1):1666–1672. doi:10.1164/ajrccm.152.5.7582312
18. Fredenburgh L., Perrella M., Mitsialis S. The role of heme oxygenase-1 in pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2007; 36(2):158–165. doi: 10.1165/rcmb.2006-0331TR
19. Guan X., Song L., Han F., Cui Z., Chen X., Guo X., Xu W. Mesenchymal stem cells protect cigarette smoke-damaged lung and pulmonary function partly via VEGF-VEGF receptors. *J. Cell. Biochem.* 2012; 114(2):323–335. doi: 10.1002/jcb.24377
20. Gupta N., Krasnodembskaya A., Kapetanaki M., Mouded M., Tan X., Serikov V., Matthay M. Mesenchymal stem cells enhance survival and bacterial clearance in murine *Escherichia coli* pneumonia. *Thorax* 2012; 67(6):533–539. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201176
21. Gupta N., Su X., Popov B., Lee J., Serikov V., Matthay M. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J. Immunol.* 2007; 179(3):1855–1863. doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1855
22. Huang K., Wu X.M., Wang X.Y., Kang X.W., Xiao J.L., Li Z.G., Lu P. The effect of marrow mesenchymal stem cell transplantation on pulmonary fibrosis in rats. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2012; 35(9):659–664.
23. Iyer S., Rojas M. Anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cells: novel concept for future therapies. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2008; 8(5):569–581. doi:10.1517/14712598.8.5.569
24. Jin Z., Wang Q., Bi H., Zhou K., He L., He X., Wu Q., Pan X. Effects and possible mechanisms of mesenchymal stem cell transplantation on emphysema in rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015; 95(22):1731–1735.
25. Kanazawa H., Yoshikawa J. Elevated oxidative stress and reciprocal reduction of vascular endothelial growth factor levels with severity of COPD. *Chest* 2005; 128(5):3191–3197. doi: 10.1378/chest.128.5.3191
26. Katsha A., Ohkouchi S., Xin H., Kanehira M., Sun R., Nukiwa T., Saijo Y. Paracrine factors of multipotent stromal cells ameliorate lung injury in an elastase-induced emphysema model. *Mol. Ther.* 2011; 19(1):196–203. doi: 10.1038/mt.2010.192
27. Kim S., Lee J., Kim H., Park M., Huh J., Ro J., Oh Y., Lee S., Lee Y. Mesenchymal stem cell-conditioned media recovers lung fibroblasts from cigarette smoke-induced damage. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2012; 302(9): L891–L908. doi: 10.1152/ajplung.00288.2011
28. Kotton D.N., Ma B.Y., Cardoso W.V., Sanderson E.A., Summer R.S., Williams M.C., Fine A. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium. *Development* 2001; 128(24):5181–5188.
29. Krampera M., Pasini A., Pizzolo G., Cosmi L., Romagnani S., Annunziato F. Regenerative and immunomodulatory potential of mesenchymal stem cells. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006; 6(4):435–441. doi: 10.1016/j.coph.2006.02.008
30. Le Blanc K., Pittenger M. Mesenchymal stem cells: progress toward promise. *Cytotherapy.* 2005; 7(1):36–45. doi:10.1080/14653240510018118
31. Lederer D., Arcasoy S. Update in surgical therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest. Med.* 2007; 8(3):639–653. doi:10.1016/j.ccm.2007.05.004
32. Li J., Li D., Liu X., Tang S., Wei F. Human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce systemic inflammation and attenuate LPS-induced acute lung injury in rats. *J. Inflamm. (Lond)* 2012; 9(1):33–43. doi:10.1186/1476-9255-9-33
33. Liu A., Liu L., Chen S., Yang Y., Zhao H., Liu L., Guo F., Lu X., Qiu H. Activation of canonical wnt pathway promotes differentiation of mouse bone marrow-derived MSCs into type II alveolar epithelial cells, confers resistance to oxidative stress, and promotes their migration to injured lung tissue in vitro. *J. Cell. Physiol.* 2013; 228(6):1270–1283. doi: 10.1002/jcp.24282
34. Martinez F., Chang A. Surgical therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 26(2):167–191. doi: 10.1055/s-2005-869537
35. Moodley Y., Atienza D., Manuelpillai U., Samuel C., Tchongue J., Ilancheran S., Boyd R., Trounson A. Human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce fibrosis of bleomycin-induced lung injury. *Am. J. Pathol.* 2009; 175(1):303–313. doi: 10.2353/ajpath.2009.080629
36. Nascimento L.F., Vieira L.C., Mantovani K.C., Moreira D.S. Air pollution and respiratory diseases: ecological time series. *Sao Paulo Med. J.* 2016; 134(4):315–

321. doi: 10.1590/1516-3180.2015.0237250216
37. Osthoff M., Jenkins C., Leuppi J. Chronic obstructive pulmonary disease – a treatable disease. *Swiss Med. Wkly* 2013; 143:w13777. doi: 10.4414/smw.2013.13777
38. Putcha N., Drummond M.B., Wise R.A., Hansel N.N. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, influence on outcomes, and management. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 36(4):575–591. doi: 10.1055/s-0035-1556063
39. Rojas M., Xu J., Woods C., Mora A., Spears W., Roman J., Brigham K. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2005; 33(2):145–152. doi: 10.1165/rcmb.2004-0330OC
40. Shigemura N., Okumura M., Mizuno S., Imanishi Y., Matsuyama A., Shiono H., Nakamura T., Sawa Y. Lung tissue engineering technique with adipose stromal cells improves surgical outcome for pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174(11):1199–1205. doi: 10.1164/rccm.200603-406OC
41. Tseluyko S.S., Kushnarev V.A. Regenerative biological medicine: achievements and prospects. *Amur Medical Journal* 2016; 1(13):7–15.
42. Siedlinski M., Postma D., van Diemen C., Blokstra A., Smit H., Boezen H. Lung function loss, smoking, vitamin c intake, and polymorphisms of the glutamate-cysteine ligase genes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178(1):13–19. doi: 10.1164/rccm.200711-1749OC
43. Stoller J., Panos R., Krachman S., Doherty D., Make B. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010; 138(1):179–187. doi:10.1378/chest.09-2555
44. Tropea K., Leder E., Aslam M., Lau A., Raiser D., Lee J., Balasubramaniam V., Fredenburgh L., Alex Mitsialis S., Kourembanas S., Kim C. Bronchioalveolar stem cells increase after mesenchymal stromal cell treatment in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2012; 302(9):L829–L837. doi: 10.1152/ajplung.00347.2011
45. Vestbo J., Hurd S., Agustí A., Jones P., Vogelmeier C., Anzueto A., Barnes P., Fabbri L., Martinez F., Nishimura M., Stockley R., Sin D., Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187(4):347–365. doi: 10.1164/rccm.201204-0596PP
46. Wecht S., Rojas M. Mesenchymal stem cells in the treatment of chronic lung disease. *Respirology* 2016; 21(8):1366–1375. doi: 10.1111/resp.12911
47. Weiss D., Casaburi R., Flannery R., LeRoux-Williams M., Tashkin D. A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD. *Chest* 2013;143(6):1590–1598. doi: 10.1378/chest.12-2094
48. Wong A., Dutly A., Sacher A., Lee H., Hwang D., Liu M., Keshavjee S., Hu J., Waddell T. Targeted cell replacement with bone marrow cells for airway epithelial regeneration. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2007; 293(3):L740–L752. doi:10.1152/ajplung.00050.2007
49. Woods J., Wheeler J., Finch C., Pinner N. Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9:421-430. doi: 10.2147/COPD.S51012
50. Zhao Y., Xu A., Xu Q., Zhao W., Li D., Fang X., Ren Y. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for treatment of emphysemic rats. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014; 7(4):968–972.
51. Zhen G., Liu H., Gu N., Zhang H., Xu Y., Zhang Z. Mesenchymal stem cells transplantation protects against rat pulmonary emphysema. *Front. Biosci.* 2008; 13:3415–3422. doi: 10.2741/2936
52. Zhen G., Xue Z., Zhao J., Gu N., Tang Z., Xu Y., Zhang Z. Mesenchymal stem cell transplantation increases expression of vascular endothelial growth factor in papain-induced emphysematous lungs and inhibits apoptosis of lung cells. *Cytotherapy* 2010; 12(5):605–614. doi: 10.3109/14653241003745888
53. Zhou Y., Zhong N., Li X., Chen S., Zheng J., Zhao D., Yao W., Zhi R., Wei L., He B., Zhang X., Yang C., Li Y., Li F., Du J., Gui J., Hu B., Bai C., Huang P., Chen G., Xu Y., Wang C., Liang B., Li Y., Hu G., Tan H., Ye X., Ma X., Chen Y., Hu X., Tian J., Zhu X., Shi Z., Du X., Li M., Liu S., Yu R., Zhao J., Ma Q., Xie C., Li X., Chen T., Lin Y., Zeng L., Ye C., Ye W., Luo X., Zeng L., Yu S., Guan W., Ran P. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(10):923–935. doi: 10.1056/NEJMoa1700228

Поступила 23.05.2018

Контактная информация

Сергей Семенович Целуйко,

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой гистологии и биологии,

Амурская государственная медицинская академия,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: agma.agma@ya.ru

Correspondence should be addressed to

Sergey S. Tseluyko,

MD, PhD, DSc, Professor;

Head of Department of Histology and Biology,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: agma.agma@ya.ru