



# Клиническая медицина

Оригинальное исследование  
УДК 616-234-002-003.218:613.84-055.1  
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-1>

## РАННИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БАЗАЛЬНОГО ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО СЕКРЕТА ПРИ ТАБАКОКУРЕНИИ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН

Вячеслав Анатольевич Добрых<sup>1</sup>, Татьяна Петровна Мамровская<sup>2✉</sup>, Ольга Павловна Белякова<sup>3</sup>,  
Ольга Александровна Дьяченко<sup>4</sup>, Елизавета Владимировна Медведева<sup>5</sup>,  
Дмитрий Владиславович Скрипилев<sup>6</sup>, Вадим Анатольевич Миногин<sup>7</sup>

<sup>1,2,4,6,7</sup> Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

<sup>1</sup>sdobrych@yandex.ru

<sup>2✉</sup>tatyanamamrovskaya@gmail.com

<sup>4</sup>medical89@mail.ru

<sup>6</sup>dima.skrpilev@mail.ru

<sup>7</sup>vadimminogin0071@mail.ru

<sup>2,3</sup>301 Военный клинический госпиталь, Хабаровск, Россия

<sup>3</sup>olga-belyakova@inbox.ru

**Аннотация.** У 177 здоровых мужчин в возрасте 18-28 лет проведено сравнительное исследование «респираторных» клинических симптомов и цитоморфологических свойств базального трахеобронхиального содержимого (БТС) при разном статусе табакокурения (ТК). Симптомы кашля и выделения мокроты отмечались у курящих обследованных в 16,7 % и 14,8 % случаев и отсутствовали у некурящих ( $p < 0,01$ ). Частота одышки у курящих также была выше, чем у некурящих (соответственно, 35,3 % и 17,6 % ( $p < 0,05$ )). В 83,3 % цитогрaмм некурящих обследованных выявлено преобладание нейтрофилов (Н) над другими неэпителиальными клетками (НК). Выраженность ТК по величине индекса пачка-лет (ИПЛ) до 3,0 сопровождалась нарастанием неэпителиального цитоза (НЦ), «выравниванием» количества Н и макрофагов (М) за счет прироста М. При увеличении ИПЛ более 3 в образцах БТС достоверно увеличилась частота нейтрофильного преобладания. ТК также ассоциировалось с нарастанием в БТС относительного содержания лимфоцитов и эозинофилов (Э). Появление Э в образцах БТС было связано с более низкими значениями ОФВ1. Скопления (СК) НК (5 и более в полях зрения (ПЗ)) были выявлены у курящих чаще, чем у некурящих (соответственно, в 37,0 % ( $n=340$ ), и 25,5 % ( $n=110$ ) ( $p < 0,01$ )). Корреляция чисел Н и М между собой в ПЗ была положительной и достоверной только для обследованных контрольной группы – ( $r=0,42$ ,  $p < 0,01$ )).

Таким образом, выявлена высокая распространенность абсолютного нейтрофилеза БТС у некурящих, свидетельствующая о большой частоте бессимптомно протекающего эндобронхита в изучаемой популяции. ИПЛ выше 3, вероятно, является рубежным значением начала формирования хронического нейтрофильного бронхита у молодых курящих мужчин.

**Ключевые слова:** курильщики молодого возраста, базальный трахеобронхиальный секрет, цитология эндобронхиального воспаления, эндобронхит курильщика

**Для цитирования:** Ранние клинические симптомы и цитоморфологические изменения базального трахеобронхиального секрета при табакокурении у молодых мужчин / В.А. Добрых, Т.П. Мамровская, О.П. Белякова и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 1. – С. 6-11. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-1>.



## EARLY CLINICAL SYMPTOMS AND CYTOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE BASAL TRACHEOBRONCHIAL SECRETION IN SMOKING IN YOUNG MEN

Vyacheslav A. Dobrykh<sup>1</sup>, Tatyana P. Mamrovskaya<sup>2</sup>✉, Olga P. Belyakova<sup>3</sup>, Olga A. Dyachenko<sup>4</sup>,  
Elizaveta V. Medvedeva<sup>5</sup>, Dmitry V. Skripilev<sup>6</sup>, Vadim A. Minogin<sup>7</sup>

<sup>1,2,4,6,7</sup>Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

<sup>1</sup>sdobrych@yandex.ru

<sup>2</sup>✉tatanamamrovskaya@gmail.com

<sup>4</sup>medical89@mail.ru

<sup>6</sup>dima.skripilev@mail.ru

<sup>7</sup>vadimminogin0071@mail.ru

<sup>2,3</sup>301 Military Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia

<sup>3</sup>olga-belyakova@inbox.ru

**Abstract.** In 177 healthy men aged 18-28 years, a comparative study of «respiratory» clinical symptoms and cytomorphological properties of basal tracheobronchial contents (BTC) was carried out with different smoking status (SS). Symptoms of cough and sputum production were observed in smokers examined in 16,7 % and 14,8 % of cases and were absent in non-smokers ( $p < 0,01$ ). The frequency of dyspnoea in smokers was also higher than in non-smokers (35,3 % and 17,6 %, respectively ( $p < 0,05$ )). In 83,3 % of cytograms of non-smokers examined revealed the predominance of neutrophils (N) over other non-epithelial cells (NC). The severity of tobacco smoking in terms of the pack-year index (PYI) up to 3.0 was accompanied by an increase in non-epithelial cytolysis (NEC), «leveling» the number of N and macrophages (M) due to an increase in M. With an increase in PYI over 3 in BTC samples, the frequency of neutrophilic predominance significantly increased. SS was also associated with an increase in the relative content of lymphocytes and eosinophils (E) in BTC. The appearance of E in BTC samples was associated with lower FEV1 values. Clusters (CL) of NC (5 or more in the field of view (FOV)) were detected in smokers more often than in non-smokers (respectively, in 37,0 % ( $n=340$ ) and 25,5 % ( $n=110$ ) ( $p < 0,01$ )). The correlation of N and M numbers between each other in the FOV was positive and significant only for the examined control group ( $r=0,42$ ,  $p < 0,01$ ).

Thus, a high prevalence of absolute BTC neutrophilia in non-smokers was revealed, indicating a high frequency of asymptomatic endobronchitis in the studied population. PYI above 3 is probably the threshold value for the onset of the formation of chronic neutrophilic bronchitis in young male smokers.

**Keywords:** young smokers, basal tracheobronchial secretion, cytology of endobronchial inflammation, smoker's endobronchitis

**For citation:** Early clinical symptoms and cytomorphological changes in the basal tracheobronchial secretion in smoking in young men / V.A. Dobrykh, et al. // Far Eastern medical journal. – 2023. – № 1. – P. 6-11. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-1>.

Клинические и патофизиологические эффекты воздействия на респираторную систему человека различного рода поллютантов, среди которых на первом месте стоит табачный дым, в целом, достаточно хорошо известны [1, 2, 3, 4, 5, 6]. В то же время симптоматика самых ранних проявлений поражения нижних дыхательных путей при формировании хронического бронхита, ХОБЛ, бронхоолита, бронхиальной астмы, бронхогенного рака, изучена крайне недостаточно, что связано, во многом, с ограниченными возможностями существующих методов неинвазивной диагностики начальных проявлений поражения слизистой нижних дыхательных путей в условиях клиники [1, 7]. Между тем, именно ранняя диагностика объективных симптомов поражения слизистой бронхов позволяет расширить возможности доклинического распознавания вышеуказанных заболеваний, их дифференцированного лечения и профилактики у большого числа пациентов.

Разработанный и, в дальнейшем, усовершенствованный нами неинвазивный способ получения у пациентов образцов базального трахеобронхиального секрета (БТС) дал, в частности, возможность проводить сравнительные количественные исследования характеристик клеток, ассоциированных с воспалением, в нативном содержимом трахеобронхиального дерева [8, 9].

Целью нашего исследования стала сравнительная оценка количества, частоты присутствия клеток мерцательного эпителия и неэпителиальных клеток, связанных с воспалением (нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы, лимфоциты) в образцах БТС у практически здоровых молодых мужчин в зависимости от особенностей их поведения применительно к ТК и сопоставление этих данных с рядом клинических «респираторных» симптомов.



### Материалы и методы

В данной работе подытожены результаты исследований, проводившихся на кафедре пропедевтики внутренних болезней ДВГМУ в 2008–2022 гг. Статус курения оценивали у 177 мужчин 18–28 лет в организованных коллективах военнослужащих (60 человек) и студентов 2–3 курсов медицинского университета (117 человек). У 82 из них (63 курящих, 19 некурящих), не страдавших верифицированными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, выполнен ретроспективный анализ ряда клинических «респираторных» симптомов (кашель, выделение мокроты, одышка) с помощью валидизированного опросника Борга-Ньюера [10], а также проведено исследование показателей ОФВ1, ОФВ6, отношения ОФВ1/ОФВ6 с помощью портативного микроspirometra Vitalograph.

Образцы базального трахеобронхиального секрета (БТС), были получены с помощью оригинального устройства «фарингеальная ловушка» [9]. В каждом из этих образцов после окраски по Романовскому-

Гимзе в 10 случайно выбранных полях зрения на светооптическом бинокулярном микроскопе при увеличении в 1 000 раз подсчитывали количество клеток мерцательного эпителия (МЭ), нейтрофилов (Н), макрофагов (М), лимфоцитов (Л) и эозинофилов (Э). Цитоморфологическое исследование образцов БТС проводил сертифицированный врач-цитолог, не посвященный в конкретные цели и задачи исследования. Цитограммы БТС были изучены, в целом, у 164 мужчин молодого возраста.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью универсального статистического пакета STADIA. Числовые показатели представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом ( $Q_n - Q_b$ ). Оценку достоверности различий осуществляли с использованием непараметрических критериев (различия сдвига и масштаба, согласия частот событий, ранговой корреляции Спирмена, метода углового преобразования Фишера, коэффициента вариации) [11].

### Результаты и обсуждение

Исследование показало высокую распространенность табакокурения в популяции молодых мужчин, зависящую от социального статуса: 48,3 % среди военнослужащих и 29,0 % среди студентов ( $P < 0,01$ ). Половина курящих студентов сочетали курение сигарет с использованием электронных бездымных систем (ЭС), а еще 9,4 % сообщили о периодическом курении только ЭС; среди военнослужащих использовали ЭС только 6 %. Показатели курительного поведения (средний возраст начала, длительность курения, количество выкуриваемых сигарет в день, индекс пачка/лет (ИПЛ), индекс курящего человека (ИКЧ) в указанных социальных группах достоверно не различались. Возраст начала курения молодых мужчин составил от 8 до 21 года (Me=17, 15–18). Следовательно, три четверти обследованных начинали курить еще в школьном возрасте. Стаж курения в указанной популяции составил от 1 до 12 лет (Me=3, 2–6). Количество выкуриваемых в день сигарет – от 1 до 20 (Me=6, 3–10). 35,5 % респондентов выкуривали, в среднем, меньше 5 сигарет в сутки, 50,8 % – от 5 до 14 сигарет в сутки и только 12,7 % являлись «злостными» курильщиками (15 и более сигарет в день).

ИПЛ в исследуемой популяции составил от 0 до 11 (Me=1,05, 0,45–2,5), ИКЧ от 12 до 240 (Me=84, 36–120). Таким образом, большинство обследованных молодых людей относятся к категориям «очень легкие» и «легкие» курильщики [12], и эта популяция представляла наибольший интерес для диагностики ранних изменений, связанных с ТК [14].

Среди некурящих молодых мужчин отсутствовали респонденты с симптоматикой кашля и выделения мокроты, в то время как у курящих указанные симптомы выявлялись в 16,7 % и 14,8 % случаев соответственно ( $p < 0,01$ ). О наличии одышки сообщали 17,6 % некурящих и 35,3 % курящих обследованных

( $p < 0,05$ ). Показатели ФВД (ОФВ1, ОФВ6, отношение ОФВ1/ОФВ6) у курящих и некурящих обследуемых достоверно не различались и, в среднем, находились в пределах нормальных значений.

Сравнительное исследование цитоморфологических свойств образцов БТС показало, что у здоровых некурящих мужчин клетки (кл) МЭ встречались в 66,7 % всех образцов. У курящих этот показатель был равен 68,2 %, у кашляющих – 80,0 % ( $p > 0,05$ ). Среднее число клеток МЭ в 10 полях зрения составило у некурящих 5,0, у курящих с ИКЧ менее 120 – 4,9, у курящих с ИКЧ более 120 – 7,1 ( $p = 0,05$ ). Достоверной связи числа клеток МЭ и показателя пачка-лет мы не установили. При наличии кашля среднее число клеток МЭ составило 6,2, что достоверно не отличалось от аналогичных показателей в других группах. Таким образом, выраженность десквамации клеток МЭ была прямо связана лишь с интенсивностью ТК.

Таблица – Сравнительные цитоморфологические характеристики неэпителиальных клеток образцов БТС у некурящих, асимптомно курящих и курящих кашляющих молодых мужчин (%)

Клеточный состав образцов БТС	Некурящие, n=16, 921 кл.	Курящие асимптомно, n=44, 4 784 кл.	Курящие с наличием кашля, n=19, 1 672 кл
Нейтрофилы, %	45,5	43,1	73,2**
Макрофаги, %	52,6	44,4*	14,8**
Эозинофилы, %	0	9,1*	9,8**
Лимфоциты, %	1,9	3,4	2,4
Цитоз (клеток, в среднем, в 10 пз)	36,7	47,5*	88,6**

Примечание. \* – достоверные различия долей (процентов) по методу углового преобразования Фишера между одинаковыми показателями при разном статусе ТК, \*\* – между одинаковыми показателями у обследованных с кашлем и без кашля ( $p < 0,05$ ).



Представленные в таблице 1 данные показывают, что уровень общего неэпителиального цитоза был выше у курящих, а асимптомное ТК, в целом, не сказывалось на относительном содержании каждого вида клеток воспаления за исключением Э. Кашель у курящих был ассоциирован с резким повышением неэпителиального цитоза за счет нарастания Н и, в меньшей степени, Э. При анализе индивидуальных цитограмм БТС численное преобладание Н над М выявлено у условно здоровых некурящих мужчин с частотой 83,3 % ( $p < 0,05$ ). Нейтрофильно-макрофагальный коэффициент у них составил в среднем 2,5. Эти данные не совпадают с имеющимися в литературе показателями цитограмм жидкости бронхоальвеолярного лаважа у здоровых некурящих людей, где отмечено преобладание М при низком содержании Н [1, 2]. Повышенные значения уровня Н (20 и больше в 10 п/з) чаще встречались у асимптомно курящих, чем у некурящих (соответственно, в 37,6 % и 18,2 %,  $p < 0,05$ ). Большое преобладание Н над М в цитограммах (в 10 и более раз) встречалось у курящих в 35,7 %, у некурящих – только в 9,1 % ( $p < 0,02$ ). Э в образцах БТС выявлены только у курящих – 9,1 % ( $p < 0,01$ ). Как следует из приведенных в таблице данных, у курящих был выше, чем у некурящих, уровень общего неэпителиального цитоза ( $p < 0,05$ ). Таким образом, прирост неэпителиальной клеточности БТС при асимптомном ТК происходил за счет увеличения нейтрофилов и эозинофилов и достоверного снижения числа макрофагов.

У курящих пациентов с симптоматикой кашля в образцах БТС средний общий неэпителиальный цитоз еще более повышался в сравнении с асимптомно курящими и составил 88,6 клеток ( $p < 0,05$ ). При кашле мы отметили значительное нарастание нейтрофилеза и эозинофилии, снижение относительного и абсолютного уровня макрофагов и тенденцию к увеличению числа лимфоцитов. Коэффициент нейтрофилы/макрофаги составил 7,6 ( $p < 0,05$ ).

Сравнивая параметры ТК с количеством Н и М в БТС, мы не обнаружили линейной корреляции числа этих клеток с параметрами ИКЧ и ИПЛ. Однако при показателе пачка-лет более 3 мы выявили более частое преобладание «нейтрофильной» реакции (соответственно, в 20,0 % и 0 % ( $p < 0,01$ ) (рисунок).

Данные, приведенные на рисунке показывают, что частота нейтрофильного преобладания была выше у некурящих (при малом цитозе) ( $p < 0,05$ ). В диапазоне величин 0,1-3 пачка/лет число случаев нейтрофильного или макрофагального преобладания было практически равным. У курящих мужчин с ИПЛ более 3 пачка/лет во всех случаях выявлено преобладание нейтрофилов над макрофагами в БТС при более высоких значениях общего цитоза по сравнению с ранее описанными группами.

Мы предполагаем, что более высокая частота случаев небольшого нейтрофилеза у некурящих молодых мужчин в организованных коллективах отражает

«фоновую» распространенность в этой популяции слабо выраженного воспаления слизистой дыхательных путей в связи с возможной инфекцией, действием неидентифицированных поллютантов, либо фарингеально-ларингеальным рефлюксом. Влияние компонентов табачного дыма на начальном этапе ТК вызывает стандартную защитную макрофагальную реакцию, которая в дальнейшем (по нашим данным, при показателе пачка/лет, превышающем 3) сменяется нейтрофилезом БТС, очевидно, связанным с эндобронхиальным воспалением. То есть, величина показателя пачка/лет равная 3 у данного контингента обследуемых показала себя как точка начала хронического эндобронхита, связанного с ТК.

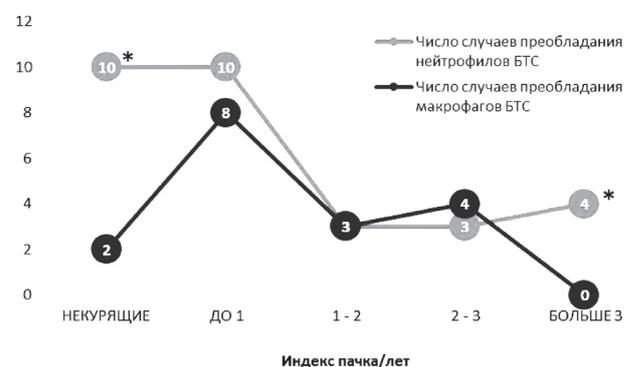


Рис. Число случаев преобладания в цитограмме БТС нейтрофилов и макрофагов в зависимости от показателя ИПЛ

Примечание. \* достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по критерию углового преобразования Фишера.

В отличие от ИПЛ связей факта преобладания в БТС Н или М с параметрами интенсивности или стажа ТК по отдельности не было найдено. Интенсивность ТК, в условиях его относительно умеренного и непродолжительного действия по критерию ИКЧ, также влияла на показатели цитограмм. У много курящих с ИКЧ > 120 высокий цитоз и высокий нейтрофилез образцов БТС (более 200 клеток в 10 п/з) встречались чаще, чем у мало курящих (ИКЧ < 120 ( $p < 0,02$ )). Уровень М, Л и частота их высоких значений с интенсивностью асимптомного ТК достоверно не были связаны. Сходным образом при значении индекса пачка лет более 2 высокие величины числа Н (200 и выше в 10 полях зрения) встречались чаще, чем при низких значениях ИПЛ (соответственно, 20,0 % и 0 % ( $p < 0,02$ ), что, вероятно, также указывает на начало формирования эндобронхита уже при небольшой активности табакокурения. Таким образом, умеренное бессимптомное ТК (индекс пачка-лет 2-3) у молодых мужчин способствовало увеличению в цитограммах БТС общей клеточности, числа Н и Л и формированию преобладания в образцах БТС нейтрофилов, что, вероятно, может быть основанием для раннего диагностирования у них бессимптомно протекающего эндобронхита.

Сопоставление связи состава цитограмм и значений ФВД у наших обследованных показало, что наличие Э в БТС связано с увеличением частоты



более низких значений ОФВ1 (менее 106 %) ( $p < 0,01$ ). Факт курения электронных сигарет также был связан со снижением частоты высоких значений ОФВ1 ( $p < 0,01$ ). Таким образом, сочетание курения и присутствия Э в БТС было ассоциировано с начальными спирографическими проявлениями бронхиальной обструкции.

В связи с тем, что БТС, как любая вязкоупругая жидкость, обладает способностью частично сохранять свою структуру при механических деформациях, мы предприняли попытку оценки топических признаков, происходящих в субстрате межклеточных взаимодействий, путем сопоставления чисел наиболее часто встречающихся кинетически активных клеток-нейтрофилов и макрофагов в каждом из полей зрения микроскопа у обследованных при разном статусе ТК [8, 14].

Коэффициент парной корреляции ( $r$ ) этих клеток составил у некурящих мужчин 0,42 ( $n=206$  кл.,  $p < 0,05$ ). В группах курильщиков ( $n=554$  кл.) с ИК менее 120 корреляционные топические связи практически отсутствовали – ( $r=0,09$  ( $p > 0,05$ )). В подгруппе много курящих обследованных (ИК более 120) была найдена достоверная взаимная корреляция этих кле-

ток ( $r=0,25$  ( $n=164$  кл.), ( $p < 0,05$ )). Таким образом, заметная положительная корреляционная связь числа Н и М («топический синергизм») у некурящих молодых мужчин при неинтенсивном ТК сменялась признаками дезорганизации – практическим исчезновением топических проявлений межклеточных корреляционных связей. Более интенсивное ТК сопровождалось восстановлением достоверных корреляций: нейтрофилы и макрофаги снова выступали как топические агонисты. У пациентов, имевших симптом кашля, заметных достоверных нейтрофильно-макрофагальных корреляционных связей также не было выявлено ( $r=-0,10$  ( $n=160$ ) ( $p > 0,05$ )). У мало курящих пациентов  $r$  был равен  $-0,16$  ( $p > 0,05$ ), что означало практическое отсутствие влияния фактора неинтенсивного ТК у этих обследованных на топические характеристики Н и М.

Частота встречающихся при просмотре в полях зрения клеток только одного типа (чаще нейтрофилов) как косвенного проявления неоднородности и «топического антагонизма» клеток не выявила различий между группами и составила у некурящих мужчин 25,0 %, у мало курящих – 38,9 %, у много курящих мужчин – 40,0 %, ( $p$  везде  $> 0,05$ ).

#### Выводы

1. Распространенность ТК среди мужчин молодого возраста в организованных коллективах достигает 48,3 % и зависит от их социального статуса. При невысоких средних показателях длительности и интенсивности курения от 15 до 35 % обследованных отмечают наличие респираторных симптомов.

2. У практически здоровых некурящих молодых мужчин в цитограммах базального ТБС в 83,3 % отмечалось преобладание нейтрофилов над другими клетками, что свидетельствует, вероятно, о большой распространенности в данной популяции латентного воспаления трахеи и бронхов.

3. Бессимптомное непродолжительное курение ассоциировано у молодых мужчин с увеличением общей клеточности БТС за счет макрофагов и эозинофилов в разных соотношениях. Симптоматика кашля связана со значительным нарастанием количества нейтрофилов.

4. При достижении индекса пачка/лет значений 3 и более в цитограммах наблюдается достоверное преобладание нейтрофилов, что можно связать с началом формирования у этих пациентов хронического эндобронхита курящего человека.

#### Список источников

1. Гамбарян М.Г. Хронические респираторные заболевания и потребление табака // Медицинский совет. – 2016. – № 17. – С. 144-152.
2. Есипова И.К. Легкое в норме. – Новосибирск: Наука, 1975. – 67 с.
3. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2003. – 432 с.
4. Колосов В.П., Добрых В.А., Одириев А.Н., Луценко М.Т. Диспергационный и мукоцилиарный транспорт при болезнях органов дыхания. – Владивосток: Дальнаука, 2011. – 275 с.
5. Краснова Ю.Н. Влияние табачного дыма на органы дыхания // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 6. – С. 11-16.
6. Мамровская Т.П., Добрых В.А., Чернышов Е.С. Устройство для получения базального трахеобронхиального секрета // Патент РФ № 2743844 С1, 2021.
7. Респираторная медицина: руководство / Под. ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. – Т. 1. – 430 с.
8. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Кашель. – М.: Медицинское информационное агентство, 2013. – 168 с.
9. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови (пер с англ.). – М.: БИНОМ, 2000. – 448 с.
10. Grant S., Aitchison T., Henderson E., Christie J., Zare S., McMurray J., Dargie H. A Comparison of the Reproducibility and the Sensitivity to Change of Visual Analogue Scales, Borg Scales, and Likert Scales in Normal Subjects During Submaximal Exercise // Chest. – 1999. – Vol. 116, № 5. – P. 1208-1217.



11. Husten C.G. How should we define light or intermittent smoking? Does it matter? // *Nicotine Tob Res.* – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 111-21. doi: 10.1093/ntr/ntp010. Epub 2009 Feb 20. PMID: 19246425; PMCID: PMC2658911.
12. Schane R.E., Ling P.M., Glantz S.A. Health effects of light and intermittent smoking: a review. *Circulation.* 2010. – Vol. 121, № 13. – P. 1518-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.904235. PMID: 20368531; PMCID: PMC2865193.
13. Won-Jun Choi, Ji-Won Lee, A Ra Cho, Yong-Jae Lee Dose-dependent toxic effect of cotinine-verified tobacco smoking on systemic inflammation in apparently healthy men and women: a nationwide population-based study // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 503.
14. Xinwei Huang, Xi Mu, Li Deng, et al. The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2019. – № 14. – P. 1139-1158.

### References

1. Gambaryan M.G. Chronic respiratory diseases and tobacco consumption // *Medical Council.* – 2016. – № 17. – P. 144-152.1. *Respiratory medicine (manual)* // Under. ed. A.G. Chuchalina. – M.: GEOTAR-MEDIA, 2007. – Vol. 1. – P. 430.
2. Esipova I.K. *The normal lung.* – Novosibirsk: Nauka, 1975. – P. 67.
3. Zaitsev V.M., Lifyandsky V.G., Marinkin V.I. *Applied Medical Statistics.* – St. Petersburg: FOLIANT, 2003. – P. 432.
4. Kolosov V.P., Dobrykh V.A., Odireev A.N., Lutsenko M.T. Dispersion and mucociliary transport in respiratory diseases. – Vladivostok: Dalnauka, 2011. – P. 275.
5. Krasnova Yu.N. Influence of tobacco smoke on the respiratory organs // *Siberian medical journal.* – 2015. – № 6. – P. 11-16.
6. Mamrovskaya T.P., Dobrykh V.A., Chernyshov E.S. Device for obtaining basal tracheobronchial secretion // RF Patent No. 2743844 C1, 2021.
7. Sinopalnikov A.I., Klyachkina I.L. *Cough.* – M.: Medical Information Agency, 2013. – P. 168.
8. Schiffman F.J. *Pathophysiology of blood* (translated from English). – M.: BINOM, 2000. – P. 448.
9. Grant S., Aitchison T., Henderson E., Christie J., Zare S., McMurray J., Dargie H. A Comparison of the Reproducibility and the Sensitivity to Change of Visual Analogue Scales, Borg Scales, and Likert Scales in Normal Subjects During Submaximal Exercise // *Chest.* – 1999. – Vol. 116, № 5. – P. 1208-1217.
10. Husten C.G. How should we define light or intermittent smoking? Does it matter? // *Nicotine Tob Res.* – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 111-21. doi: 10.1093/ntr/ntp010. Epub 2009 Feb 20. PMID: 19246425; PMCID: PMC2658911.
11. Schane R.E., Ling P.M., Glantz S.A. Health effects of light and intermittent smoking: a review. *circulation.* – 2010. – Vol. 121, № 13. – P. 1518-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.904235. PMID: 20368531; PMCID: PMC2865193.
12. Won-Jun Choi, Ji-Won Lee, A Ra Cho, Yong-Jae Lee Dose-dependent toxic effect of cotinine-verified tobacco smoking on systemic inflammation in apparently healthy men and women: a nationwide population-based study // *Int // J. Environ. Res. public health.* – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 503.
13. Xinwei Huang, Xi Mu, Li Deng, et al. The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2019. – № 14. – P. 1139-1158.

**Вклад авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Contribution of the authors:** the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

**Статья принята к публикации** 10.12.2022.

**The article was accepted for publication** 10.12.2022.

