




Насирова Азиза Акбаровна

ассистент кафедры внутренних болезней
педиатрического факультета, PhD
Самаркандский государственный
медицинский университет
Самарканд, Узбекистан

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ФЕНОТИПАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

For citation: Nasirova A.A. CHARACTERISTICS OF THE IMMUNE REACTION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PHENOTYPES. Journal of cardiorespiratory research. 2023, vol 4, issue 1, pp.60-64

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7920026>

АННОТАЦИЯ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание дыхательной системы, которое развивается непрерывно и имеет возрастающую смертность.

Цель исследования: изучить особенности иммунного ответа при клинико-функциональном фенотипе ХОБЛ.

Материалы и методы. В проспективное сравнительное исследование было включено 75 пациентов (средний возраст $54,3 \pm 3,6$ года) со стабильным ХОБЛ на основании добровольного согласия пациентов. Диагноз ХОБЛ ставился согласно критериям Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2021). Среди обследованных больных было 25 больных с легким течением (ХОБЛ 1-й степени), 31 – со среднетяжелым течением (ХОБЛ 2-й степени) и 19 – с тяжелым течением (ХОБЛ 3-й степени). Контрольную группу составили 20 здоровых некурящих добровольцев (средний возраст $51,0 \pm 3,2$ года). **Полученные результаты.** При воспалительной реакции у пациентов с ХОБЛ идентифицированы различные типы иммунитета. Анализ цитокинового профиля в группах наблюдения показал, что у больных с бронхитическим фенотипом (1-я группа) в 63% случаев TNF был ниже в 2,3 раза на фоне 1,2-кратного ($p < 0,05$) снижения уровня IL-4 по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) и IFN увеличились в 2,5 раза ($p < 0,05$). Повышение уровня противовоспалительного цитокина IFN и снижение соотношения IFN/IL-17A IL-4 у части больных ХОБЛ с бронхитическим фенотипом свидетельствует об активации воспалительного процесса у больных.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, интерлейкин, Т-хелперы, объем форсированного выдыхаемого воздуха.

Nasirova Aziza Akbarovna

Assistant of the Department of Internal Medicine,
Faculty of Pediatrics, PhD
Samarkand State Medical University
Samarkand, Uzbekistan

CHARACTERISTICS OF THE IMMUNE REACTION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PHENOTYPES

ANNOTATION

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a disease of the respiratory system that develops continuously and has an increasing mortality rate.

The purpose of the study is to study the characteristics of the immune response in the clinical and functional phenotypes of COPD.

Materials and methods. A prospective comparative study included 75 patients (mean age 54.3 ± 3.6 years) with stable COPD on the basis of voluntary patient consent. COPD diagnosis Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2021). was carried out according to the criteria. Among those examined, 25 patients with a mild course (COPD 1st), 31 – with a medium-severe course (COPD 2nd), and 19 – with a severe course (COPD 3rd). there were patients. The control group consisted of 20 healthy non-smoking volunteers (mean age 51.0 ± 3.2). **Results.** Various types of immunity have been identified in the inflammatory response in patients with COPD. The analysis of the cytokine profile in the observation groups showed that in patients with a bronchitic phenotype (group 1) in 63% of cases, TNF was 2.3 times lower against the background of a 1.2-fold ($p < 0.05$) decrease in the level of IL-4 compared to the control group ($p < 0.05$) and IFN increased 2.5-fold ($p < 0.05$). An increase in the anti-inflammatory cytokine IFN and a decrease in the IFN/IL-17A ratio of IL-4 in some patients with COPD with a bronchitic phenotype indicate the activation of the inflammatory process in patients.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, interleukin, T-helper, forced exhaled air volume.

Nasirova Aziza Akbarovna
 Pediatriya fakulteti ichki kasalliklar k
 afedراسi assistenti, PhD
 Samarqand Davlat tibbiyot universiteti
 Samarqand, O'zbekiston

SURUNKALI OBSTRUKTIV O'PKA KASALLIGI FENOTIPLARIDA IMMUNITET REAKTSIYASINING XUSUSIYATLARI

ANNOTATSIYA

Surunkali obstruktiv o'pka kasalligi (O'SOK) doimiy ravishda rivojlanib boradigan va o'lim darajasi oshib boradigan nafas olish tizimining kasalligidir.

Tadqiqotning maqsadi O'SOKning klinik va funksional fenotiplarida immune javob reaksiyasining xususiyatlarini o'rganish.

Materiallar va usullar. Istiqbolli qiyosiy tadqiqot ixtiyoriy ravishda bemor roziligi asosida barqaror O'SOK bilan kasallangan 75 bemorni (o'rtacha yoshi 54,3±3,6 yosh) o'z ichiga oladi. O'SOK tashxisi Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2021). mezonlariga muvofiq amalga oshirildi. Tekshirilganlar orasida yengil kechishi bilan 25 bemor (O'SOK 1-dar), 31 – o'rta og'ir kechishi bilan (O'SOK 2-dar) va 19 – og'ir kechishi bilan (O'SOK 3-dar) bemorlar bor edi. Nazorat guruhi uchun 20 nafar sog'lom chekmaydigan o'z ixtiyori bilan ishtirok etganlardan iborat edi (o'rtacha yoshi 51,0±3,2).

Natijalar. O'SOK bilan og'rigan bemorlarda yallig'lanish reaksiyasida immunitetning har xil turlari aniqlangan. Kuzatuv guruhlarida sitokin profilini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, bronxitik fenotipi (1-guruh) bo'lgan bemorlarda 63% hollarda nazorat guruhiga nisbatan IL-4 darajasining 1,2 baravar ($p < 0,05$) pasayishi fonida TNF 2,3 baravar ($p < 0,05$) va IFN 2,5 baravar ($p < 0,05$) ko'paygan. Bronxitik fenotipli O'SOK bilan og'rigan bemorlarning bir qismida aniqlangan yallig'lanishga qarshi sitokin IFN ning ko'payishi va IFN/IL-17A nisbatining IL-4 ning pasayishi bemorlarda yallig'lanish jarayonining faollashishini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: Surunkali obstruktiv o'pka kasalligi, interleykin, T-helper, majburiy chiqarilgan havo hajmi.

Kirish. Surunkali obstruktiv o'pka kasalligi (O'SOK) doimiy ravishda rivojlanib boradigan va o'lim darajasi oshib boradigan nafas olish tizimining kasalligidir. Kasallikning patogenezdagi muhim jihati shundaki o'pka va o'pkadan tashqari ko'rinishlari asosida mahalliy va tizimli surunkali yallig'lanish rivojlanishi yotadi. Tizimli yallig'lanish rivojlanishida va orttirilgan immunitet reaksiyalarini o'z ichiga olgan murakkab immunopatologik jarayon xarakteriga ega. O'SOK bilan og'rigan bemorlarda mahalliy yallig'lanishning rivojlanishi T-helper (Th) yallig'lanish immunokompetent hujayralarining faollashishi bilan birga keladi, ularning populyatsiyasiga Th1-, Th2-, Th17-turlari va boshqalar kiradi. Immunitet reaksiyasini shakllantirishda sitokinar muhim rol o'ynaydi, ular T-helper immunitet reaksiyasi hujayralarining og'ishi uchun sharoit yaratadi, yallig'lanish jarayonining tabiati va natijasini aniqlaydi. Tug'ma va adaptiv immunitetning o'zaro bog'liqligi nuqtai nazaridan olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, O'SOK bilan og'rigan bemorlarda immun javobning qutblanishi Th1 yoki Th2 yo'lga yo'naltirilishi mumkin [6], ammo Th1 va Th17 immun javob turlari ham rivojlanishi mumkin [5, 7, 15].

O'SOKda klinik ko'rinishlarning o'zgaruvchanligi, patologik jarayonning qo'zishida bronxial obstruksiya kasallikning klinik va funksional variantlari yoki fenotiplarini ajratish uchun asos bo'ldi [12, 14, 17]. Bemorda surunkali bronxit va o'pka emfizemasi mavjudligidir kasallikning o'ziga xos xususiyati hisoblanadi. Ushbu komponentlarning har birining har bir alohida klinik holatda havo oqimining cheklanishini shakllantirishdagi nisbiy hissassi sezilarli darajada farq qiladi. Surunkali bronxit yoki o'pka emfizemasining ustunligi kasallikning klassik fenotiplari – bronxit yoki emfizemaning shakllanishini belgilaydi [1, 11, 16].

Klinik va rentgenologik ko'rinishlarning farqi O'SOK fenotiplarida yallig'lanish rivojlanishining hujayra mexanizmlari o'rtasidagi farqni taxmin qilishga imkon beradi. Biroq, O'SOK fenotiplarida immunopatogeneznining o'ziga xos xususiyatlari haqida ma'lumotlar kam. Ilgari o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, immunitet reaksiyasi turi kasallikning og'irligi bilan bog'liq [4]. Ushbu masala bo'yicha bazi ilmiy ishlarda, kasallikning bronxitik va emfizematoz fenotiplarining immunitet holati immunitet tanqisligi va autoimmun kasallik fenotiplari sifatida ko'rib chiqishni taklif qilingan [10]. Shu munosabat bilan, kasallikning turli klinik va funksional fenotiplari bilan immunitet tizimining javobini o'rganish dolzarb bo'lib qoladi, bu yallig'lanishning rivojlanish mexanizmlarini aniqlashga imkon beradi va O'SOKni davolash va oldini olishni optimallashtiradi.

Tadqiqotning maqsadi O'SOKning klinik va funksional fenotiplarida immune javob reaksiyasining xususiyatlarini o'rganish.

Materiallar va usullar. Istiqbolli qiyosiy tadqiqot ixtiyoriy ravishda bemor roziligi asosida barqaror O'SOK bilan kasallangan 75 bemorni (o'rtacha yoshi 54,3±3,6 yosh) o'z ichiga oladi. O'SOK tashxisi

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2021). mezonlariga muvofiq amalga oshirildi. Tekshirilganlar orasida yengil kechishi bilan 25 bemor (O'SOK 1-dar), 31 – o'rta og'ir kechishi bilan (O'SOK 2-dar) va 19 – og'ir kechishi bilan (O'SOK 3-dar) bemorlar bor edi. Nazorat guruhi uchun 20 nafar sog'lom chekmaydigan o'z ixtiyori bilan ishtirok etganlardan iborat edi (o'rtacha yoshi 51,0±3,2).

Bemorlarning klinik va funksional tadqiqoti tasdiqlangan so'rovnomaviy George kasalxonasi (St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)) va CAT (COPD Assessment Test) testi yordamida asosiy kasallik belgilarini baholashni o'z ichiga oladi. Tashqi nafas olish funksiyasi spirometrik ko'rsatkichlar bo'yicha baholandi: o'pkaning majburiy hayotiy hajmi (O'MHH), 1 soniyada majburiy chiqarilgan havo hajmi (MCHHH1) va ularning hisoblangan nisbati (MCHHH1/O'MHH).

O'SOK fenotipi klinik va funksional xususiyatlarga ko'ra aniqlandi. Amfizematik fenotip tana pletismografiyasiga ko'ra, yetakchi klinik alomat nafas qisilishi bo'lsa, ozgina balg'amsiz yo'tal bo'lsa, auskultatsiya paytida qattiq nafas eshitilsa, giperinflyatsiya va "havo tuzog'i" belgilarini aniqlandi. Bemorlar O'SOKning belgilangan fenotipiga qarab 2 guruhga bo'lingan. 1 - guruh bronxitik fenotipi bo'lgan 28 nafar bemordan iborat bo'lib, ularda klinik ko'rinish yo'tal bilan tavsiflangan, asosan ertalabki, shilliq yoki shilliq-yirig'li balg'am ajratilgan. Bemorlarda nafas olish va chiqarishda bronxial qarshilikning kuchayishi, funksional qoldiq sig'imi parametrlari, o'pkaning qoldiq hajmi va o'pkaning qoldiq hajmi tuzilishida o'pkaning umumiy sig'imi sog'lom odamlardagi ko'rsatkichlar bilan taqqoslandi, bu giperinflyatsiya va "havo tuzog'i" belgilarining yo'qligini ko'rsatdi. Bronxit fenotipi bo'lgan 1-guruh bemorlari orasida yengil O'SOK bilan og'rigan bemorlar ustunlik qilishdi.

2-guruhga amfizematoz fenotipli 47 bemor kirdi, ularda klinik ko'rinish jismoniy mashqlar paytida hansirash, oz miqdordagi shilliq balg'am ajralishi bilan ajralib turardi. Bemorlarda nafas olish va chiqarishda bronxial qarshilikning kuchayishi, o'pkaning funksional qoldiq sig'imning oshishi, o'pkaning qoldiq hajmi va uning ulushi tuzilishida o'pkaning qoldiq hajmi giperinflyatsiya mavjudligini ko'rsatadigan o'pkaning umumiy sig'imi va "havo tuzog'i" aniqlandi.

2-guruhdagi Amfizematoz fenotipli O'SOKning o'rtacha va og'ir kechishi bilan bo'lgan bemorlar ustunlik qilishdi.

Bemorlarda qon zardobida interleykinlar (IL) (IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A), o'simta nekrozi omili (TNF) va interferon gamma (IFN) darajasi BD FACS Canto II apparatida oqim sitometriyasi yordamida aniqlandi, ushbu kompaniyaning sinov tizimlaridan foydalanilgan. O'SOK bilan og'rigan bemorlarda tizimli yallig'lanishni shakllantirishda T-xelper immun javob turi muhim rol o'ynaganligi sababli, Th - 0

limfotsitlarining qutblanish yo'nalishini tavsiflovchi sitokin balansi indeksilari bilan xarakterlanadi: IFN/IL-17A.

Natijalar. O'SOK bilan og'rikan bemorlarda yallig'lanish reaksiyasida immunitetning har xil turlari aniqlangan. Kuzatuv guruhlarida sitokin profilini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, bronxitik fenotipi (1-guruh) bo'lgan bemorlarda 63% hollarda nazorat guruhiga nisbatan IL-4 darajasining 1,2 baravar ($p < 0,05$) pasayishi fonida TNF 2,3 baravar ($p < 0,05$) va IFN 2,5 baravar ($p < 0,05$) ko'paygan. Bronxitik fenotipli O'SOK bilan og'rikan bemorlarning bir qismida aniqlangan yallig'lanishga qarshi sitokin IFN ning ko'payishi va IFN/IL-17A nisbatining IL-4 ning pasayishi bemorlarda yallig'lanish jarayonining faollashishini ko'rsatadi. 30% hollarda yallig'lanish sitokini IL-17A darajasining 2 baravar ko'payishi ($p < 0,05$) va yallig'lanishga qarshi sitokini IL-10 1,2 baravar ($p < 0,05$), IL-4 darajasining 1,2 baravar pasayishi ($p < 0,05$) va IFN nisbati nazorat guruhiga nisbatan IFN/IL-17A. Sitokin profilidagi o'zgarishlarning tabiati Th17-immun javob yo'lining shakllanishini ko'rsatadi. Bemorlarda TNFva IFN ifodasi nazorat guruhiga nisbatan oshdi, ammo faqat Th1-immun javob yo'li bilan farqlanadigan bemorlarda statistik jihatdan sezilarli darajada farq qildi. O'SOK emfizematoz fenotipli (2-guruh) bo'lgan bemorlarda 13% hollarda sitokin profilidagi o'zgarishlar IL-4 sitokin darajasining 1,3 baravar pasayishi ($p < 0,05$), TNF ishlab chiqarilishining 2,6 baravar ko'payishi ($p < 0,05$), IFN 2,7 marta ($p < 0,05$) va IFN/IL-17A nisbati nazorat guruhiga nisbatan, bu Th1 - immun javob yo'lining shakllanishini ko'rsatdi. 82% hollarda bemorlarning ushbu guruhida IL-17A va yallig'lanishga qarshi sitokin IL-10 darajasining mos ravishda 1,7 va 2 baravar ($p < 0,05$) statistik jihatdan sezilarli darajada oshishi kuzatildi, bu Th17 - immun javob turiga xosdir.

Olingan natijalar O'SOK bilan og'rikan bemorlarda immunitet reaksiyasining multitipli ekanligini ko'rsatdi. Bronxitik fenotipidagi

tizimli yallig'lanish O'SOK asosan Th1 hujayralari (63% hollarda), emfizematoz fenotipda Th17 tipidagi (82% hollarda) immun javob hujayralari tomonidan tartibga solinadi.

Bronxitik fenotipli bo'lgan bemorlarda O'SOK 1-darajasida Th1-immunitet reaksiyasi ustunlik qiladi, O'SOK 2-darajasida Th1 - va Th17 - immunitet reaksiyasi teng nisbatda aniqlanadi va O'SOK 3-darajasida Th17-immunitet reaksiyasi ustunlik qiladi. Emfizematoz fenotipli bo'lgan bemorlarda O'SOK 1-darajasida Th17yo'lli immunitet reaksiyasi ustunlik qiladi, bu uchdan ikki qismida Th17-immunitet reaksiyasi yo'li ustunligi aniqlanadi va O'SOK 1-darajasida bu yo'li barcha bemorlarda aniqlanadi.

Xulosa. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, bronxitik va emfizematoz fenotipli O'SOK bilan og'rikan bemorlarda immunitet reaksiyasining ko'p turi mavjud. O'SOKning bronxitik fenotipida T-xelperlarining differentsiatsiyasi asosan quyidagi Th1-immunitet reaksiyasi yo'llari ustunlik qiladi. Bronxial obstruksiya kuchayib, kasallikning og'irligi oshgani sayin, Th17 - immunitet reaksiyasi yo'li ustunlik qiladi. O'SOKning emfizematoz fenotipida surunkali yallig'lanishni saqlashda muhim rol o'ynaydigan Th17 yo'li bo'ylab immunitet reaksiyasi kasallikning dastlabki bosqichlarida shakllanadi. Th17 yo'li bo'ylab qutblanishni ta'minlaydigan sitokinlar darajasining oshishi bronxoobstruktiv kasalliklarning rivojlanishi va giperinflatsiyaning kuchayishi bilan bog'liq. O'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, immunitet reaksiyasining turi ma'lum darajada kasallikning kechishini va O'SOK klinik va funktsional fenotipining shakllanishini aniqlaydi.

Kasallikning dastlabki bosqichida O'SOK fenotipini va immunitet reaksiyasi turini aniqlash kasallikning erta bosqichlarida kechishini bashorat qiladi va fenotipga yo'naltirilgan terapiyani tanlashni asoslaydi.

Список литературы / References / Iqriboslar

1. Antoniu S.A. Targeting the TNF-alpha pathway in sarcoidosis. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2010, Vol. 14, no 1, pp. 21-29.
2. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M., Lazarev A., Stukalina E. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2017, Vol. 12, pp. 3255-3262.
3. Bade G., Khan M.A., Srivastava A.K., Khare P., Solaiappan K.K., Guleria R., Palaniyar N., Talwar A. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2014, Vol. 9, no. 1, pp. 759-773.
4. Burrows B., Fletcher C.M., Heard B.E., Jones N.L., Wooltiff J.S. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago. *Lancet*, 1966, Vol. 287, no. 7442, pp. 830-835.
5. Caramori G., Casolari P., Barczyk A., Durham A., Stefano A., Adcock I. COPD immunopathology. *Semin. Immunopathol.*, 2014, Vol. 38, no. 4, pp. 497-515.
6. Cruz T., López-Giraldo A., Noell G., Casas-Recasens S., Garcia T., Molins L., Juan M., Fernandez M.A., Agustí A., Faner R. Multi-level immune response network in mild-moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respir. Res.*, 2019, Vol. 20, 152. doi: 10.1186/s12931-019-1105-z.
7. Eltboli O., Bafadhel M., Hollins F., Wright A., Hargadon B., Kulkarni N., Brightling C. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm. Med.*, 2014, Vol. 14, 112. doi: 10.1186/1471-2466-14-112.
8. Fraig M., Shreesha U., Savici D., Katzenstein A.L. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2002, Vol. 26, no. 5, pp. 647-653.
9. Ivanov S., Linden A. New drugs and targets for asthma and COPD. *Progr. Respir. Res.*, 2010, no. 39, pp. 3-23.
10. *J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2017, Vol. 12, pp. 1857-1865.
11. Koenderman L., Chilvers E. Future treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease: To reverse or not to reverse steroid resistance – that is the question. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 134, no. 2, pp. 314-322.
12. Le O., Pichavant R.M., Frealle E., Guillon A., Si-Tahar M., Gosset Ph. Th17 cytokines: novel potential therapeutic targets for COPD pathogenesis and exacerbations. *Eur. Respir. J.*, 2017, Vol. 50, no. 4, 1602434. doi: 10.1183/13993003.02434-2016.
13. Li X.N., Pan X., Qiu D. Imbalances of Th17 and Treg cells and their respective cytokines in COPD patients by disease stage. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2014, Vol. 12, no. 7, pp. 5324-5329. Morphological changes in the respiratory system in chronic obstructive pulmonary disease. *Arkhiv patologii = Archives of Pathology*, 2016, no. 1, pp. 42-50. (In Russ.) № 6. C. 657-672. [Nikonova A.A., Khaitov M.R., Khaitov R.M. Characteristics and role of different populations of macrophages in the pathogenesis of acute and chronic lung diseases. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 6, pp. 657-672. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-657-672.
14. Ponce-Gallegos M.A., Ramírez-Venegas A., Falfán-Valencia R. Th17 profile in COPD exacerbations. *Int.*
15. Pridgeon C., Bugeon L., Donnelly L., Straschil U., Tudhope S.J., Fenwick P., Lamb J.R., Barnes P.J., Dallman M.J. Regulation of IL-17 in chronic inflammation in the human lung. *Clin. Sci.*, 2011, Vol. 120, no. 12, pp. 515-524.
16. Snoeck-Stroband J.B., Lapperre T.S., Gosman M.M.E., Boezen H.M., Timens W., ten Hacken N.H.T., Sont J.K., Sterk P.J., Hiemstra P.S.; Groningen Leiden Universities Corticosteroids in Obstructive Lung Disease (GLUCOLD) Study Group. Chronic bronchitis sub-

- phenotype within COPD: inflammation in sputum and biopsies. *Eur. Respir. J.*, 2008, Vol. 31, pp. 70-77. Т. 18, № 3. С. 287-290.
- Lobanova E.G., Kalinina E.P., Denisenko Yu.K. Peculiarities of the cytokine levels of Th1 and Th17 lymphocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 3, pp. 287-290. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-287-290.
17. Wang H., Ying H., Wang S. Imbalance of peripheral blood Th17 and Treg responses in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Respir. J.*, 2015, Vol. 9, no. 3, pp. 330-341.
18. Антонюк М.В., Новгородцева Т.П., Юренко А.В., Минева Е.Е., Кнышова В.В. Оценка риска развития обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*, 2017. Т. 71, № 4. С. 11-15. [Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P., Yurenko A.V., Mineeva E.E., Knyshova V.V. Estimation of risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zdorovye. Meditsinskaya ekologiya. Nauka = Health. Medical Ecology. Science*, 2017, Vol. 71, no. 4, pp. 11-15. (In Russ.)]
19. Бабамурадова З., Насирова А., Искандарова Ф. ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ // *Журнал кардиореспираторных исследований*. – 2021. – Т. 2. – № 3. – С. 49-52.
20. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. Интерлейкины в патогенезе atopических аллергических заболеваний // *Аллергология и иммунология*, 2014. Т. 15, № 3. С. 169-176. [Berezhnaya N.M., Sepiashvili R.I. Interleukins in the pathogenesis of atopic allergic diseases. *Allergologia i immunologiya = Allergology and Immunology*, 2014, Vol. 15, no. 3, pp. 169-176. (In Russ.)]
21. Долинина Л.Ю., Делиева А.Н., Богданова Е.О., Галкина О.В., Трофимов В.И. Особенности локально-го воспаления при хронической обструктивной болезни легких в зависимости от степени тяжести // *Медицинская иммунология*, 2013. Т. 15, № 2. С. 141-146. [Dolinina L.Yu., Delieva A.N., Bogdanova E.O., Galkina O.V., Trofimov V.I. Features of local inflammation in chronic obstructive pulmonary disease, depending on the severity. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*. 2013, Vol. 15, no. 2, pp. 141-146. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2013-2-141-146.
22. Калинина Е.П., Виткина Т.И., Кнышова В.В., Федосеева Е.А., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А. Клинико-иммунологическое сопоставление при Th-зависимых механизмах иммунного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Медицинская иммунология*, 2018. Т. 20, № 6. С. 855-864. [Kalinina E.P., Vitkina T.I., Knyshova V.V., Fedoseeva E.A., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A. Clinical and immunological comparison in Th-dependent mechanisms of the immune response in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 6, pp. 855-864. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-855-864.
23. Калинина Е.П., Лобанова Е.Г., Антонюк М.В. Иммунометаболические фенотипы хронической обструктивной болезни легких у мужчин // *Медицинская иммунология*, 2014. Т. 16, № 4. С. 375-380. [Kalinina E.P., Lobanova E.G., Antonyuk M.V. Immune and metabolic phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in men. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, Vol. 16, no. 4, pp. 375-380. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-4-375-380.
24. Коровкина Е.С., Костинов М.П. Иммунопатологические механизмы внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких, обусловленные инфекционной этиологией этих заболеваний, и пути возможной иммунокоррекции // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 2019. № 2. С. 100-109. [Korovkina E.S., Kostinov M.P. Immunopathological mechanisms of community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease caused by the infectious etiology of these diseases, and the ways of possible immunocorrection. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2019, no. 2, pp. 100-109. (In Russ.)]
25. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Денисенко Ю.К. Особенности содержания цитокинов Th1- и Th17- лимфоцитов у лиц с хронической обструктивной болезнью легких // *Медицинская иммунология*, 2016.
26. Малыхин Ф.Т., Косторная И.В. Морфологические изменения органов дыхания при хронической обструктивной болезни легких // *Архив патологии*, 2016. № 1. С. 42-50. [Malykhin F.T., Kostornaya I.V.]
27. Насирова А. А. ХАРАКТЕРИСТИКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЮ ЛЕГКИХ И ИХ СОЧЕТАНИЕМ // *Журнал кардиореспираторных исследований*. – 2022. – Т. 3. – № 3.
28. Насирова А. А., Бабамурадова З. Б., Базарова С. А. Особенности иммунологических показателей у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой // *Журнал кардиореспираторных исследований*. – 2020. – Т. 1. – № 3.
29. Насирова А. А., Садикова Ш. Н., Курбанова З. П. Современные представления о роли поверхностного фенотипа лимфоцитов при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме и их лечение // *Вестник науки и образования*. – 2020. – № 13-2 (91). – С. 49-53.
30. Насирова А. А., Садикова Ш. Н., Курбанова З. П. Современные представления о роли поверхностного фенотипа лимфоцитов при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме и их лечение // *Вестник науки и образования*. – 2020. – № 13-2 (91). – С. 49-53.
31. Никонова А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Характеристика и роль различных популяций макрофагов в патогенезе острых и хронических заболеваний легких // *Медицинская иммунология*, 2017. Т. 19,
32. Новиков Д.К., Смирнова О.В. Иммунологические фенотипы хронической обструктивной болезни легких: перспективы иммунокоррекции // *Вестник ВГМУ*, 2014. Т. 13, № 4. С. 102-109. [Novikov D.K., Smirnova O.V. Immunological phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease: prospects for immune. *Vestnik VGMU = Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2014, Vol. 13, no. 4, pp. 102-109. (In Russ.)]
33. Трофименко И.Н., Черняк В.А. Сравнительная клинико-функциональная характеристика бронхитического и эмфизематозного фенотипов хронической обструктивной болезни легких // *Сибирский медицинский журнал*, 2011. № 6. С. 59-63. [Trofimenko I.N., Chernyak V.A. Comparative clinical and functional characteristics of bronchitic and emphysematous phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2011, no. 6, pp. 59-63. (In Russ.)]
34. Шестовицкий В.А., Гринштейн Ю.И., Максимова А.В. Цитооксидантные характеристики местного фагоцитарноклеточного иммунитета в стадии тяжелого обострения при клинических фенотипах хронической обструктивной болезни легких // *Пульмонология*, 2017. Т. 27, № 4. С. 478-483. [Shestovitsky V.A., Grinshtein Yu.I., Maksimova A.V. Cytooxidant characteristics of local phagocytic cell immunity in the stage of severe exacerbation in clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya = Pulmonology*, 2017, Vol. 27, no. 4, pp. 478-483. (In Russ.)]
35. Шодикулова Г. З., Элламонов С. Н., Насирова А. А. Частота встречаемости дилатационной кардиомиопатии в узбекской

- популяции //Вестник науки и образования. – 2020. – №. 13-2 (91). – С. 44-48.
36. Мирзаев, Р. З., Ташкенбаева, Э. Н., & Абдиева, Г. А. (2022). ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ. Журнал кардиореспираторных исследований, (SI-2).
37. Ризаев Ж. А. и др. Анализ активных механизмов модуляции кровотока микроциркуляторного русла у больных с пародонтитами на фоне ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью //Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – №. 4 (1). – С. 338-342.
38. Ташкенбаева, Э., Абдиева, Г., Хайдарова, Д., & Саидов, М. (2021). Распространенность метаболического синдрома у пациентов с ишемической болезнью сердца. Журнал кардиореспираторных исследований, 2(1), 85-88.
39. Зиядуллаев Ш. Х. и др. Роль некоторых регуляторных цитокинов в иммунопатогенезе экзогенных аллергических альвеолитов //Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2017. – №. 1. – С. 38-41.
40. Fattaeva D. R., Rizaev J. A., Rakhimova D. A. Efficiency of Different Modes of Therapy for Higher Sinus after COVID-19 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – С. 6378–6383-6378–6383.