

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ХАМИДОВА ФАРИДА МУИНОВНА

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ
ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА И
РЕГУЛЯТОРНЫХ СТРУКТУР ЛЕГКОГО ПРИ БРОНХОЭКТАЗИЯХ У
ДЕТЕЙ**

МОНОГРАФИЯ

САМАРКАНД 2026 г

УДК: 616.24-002.4:611.018:612.017-053.2

ББК: 56.7+57.33

Самаркандский Государственный Медицинский Университет

“Морфофункциональные особенности развития врожденного и приобретенного иммунитета и регуляторных структур легкого при бронхоэктазиях у детей”

Монография / Хамидова Ф.М. – Самарканд, 2026 – 92 стр.

Рецензенты:

Орипов Ф.С. – Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии СамГМУ

Хасанова Д.А. - Д.м.н., профессор кафедры анатомии и клинической анатомии БухМИ

Аннотация: Бронхоэктазии у детей представляют собой хроническое заболевание дыхательной системы, характеризующееся необратимым расширением бронхов и рецидивирующим воспалительным процессом. В патогенезе данного заболевания важную роль играют нарушения врождённого и приобретённого иммунитета, а также дисфункция регуляторных иммунных структур. Целью настоящей работы является изучение морфофункциональных особенностей развития врождённого и приобретённого иммунитета, а также состояния регуляторных механизмов иммунного ответа у детей с бронхоэктазиями. Анализ иммунологических и морфологических показателей позволяет углубить понимание механизмов хронического воспаления, выявить ключевые звенья иммунопатогенеза и определить перспективные направления для оптимизации диагностики и лечения данного заболевания в педиатрической практике.

Хамидова Ф.М. 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАЩИТНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ОРГАНАХ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БРОНХОЭКТАЗИЯХ	8
§1.1. Морфофункциональные особенности иммунных структур в органах дыхательной системы.....	8
§1.2. Современные представления о регуляторных свойствах АПУД-системы (апудоцитов и НЭТ) в органах дыхания при бронхоэктазиях	36
ГЛАВА II. МЕТОДОЛОГИЯ ИЗУЧЕНИЯ ИММУННЫХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ СТРУКТУР ПРИ ПАТОЛОГИИ ПРИ БРОНХОЭКТАЗИЯХ У ДЕТЕЙ.....	51
§2.1. Общая характеристика биопсийного материала.....	51
§2.2. Методы исследования	51
ГЛАВА III. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА И РЕГУЛЯТОРНЫХ СТРУКТУР ПРИ БРОНХОЭКТАЗИЯХ У ДЕТЕЙ.....	56
§3.1. Морфофункциональные особенности развития врожденного и приобретенного иммунитета и регуляторных структур при бронхоэктазиях у детей.....	56
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	91
ВЫВОДЫ.....	95
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕННЫХ ТЕРМИНОВ.	105

ВВЕДЕНИЕ

Бронхоэктатическая болезнь (бронхоэктазии) у детей представляет собой сложную мультидисциплинарную проблему современной клинической пульмонологии и педиатрии, сохраняющую свою актуальность и медико-социальную значимость на протяжении многих десятилетий. Хроническое, неуклонно прогрессирующее течение патологии, сопровождающееся частыми, тяжелыми инфекционно-воспалительными обострениями, приводит к постепенной деструкции бронхиальной стенки, формированию стойких морфофункциональных нарушений и, в конечном итоге, к развитию дыхательной и сердечно-легочной недостаточности, существенно снижая качество и продолжительность жизни пациентов (Castellani S. 2018). Несмотря на впечатляющие достижения медицинской науки в области антимикробной терапии, иммунопрофилактики и методов визуализации, распространенность бронхоэктазий в детской популяции остается стабильно высокой, особенно в группах риска: среди детей с рецидивирующими и затяжными респираторными инфекциями, первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями, врожденными аномалиями респираторного тракта и муковисцидозом (Beacon T. H. 2020).

Современная парадигма понимания патогенеза бронхоэктазов эволюционировала от упрощенной модели хронической инфекции к сложной, интегрированной концепции, в центре которой находится стойкий иммуновоспалительный ответ, инициированный и поддерживаемый комплексным взаимодействием врожденных и приобретенных защитных механизмов (Mettelman R. C., Allen E. K., Thomas P. G. 2022). Ведущая роль в этом процессе отводится иммунной дисрегуляции, проявляющейся на различных уровнях: от дефектов фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, нарушения барьерной функции реснитчатого эпителия и дисбаланса в системе цитокинов и хемокинов до функциональной несостоятельности и дисбаланса субпопуляций лимфоцитов адаптивного иммунитета. Именно эти нарушения создают перmissive среду для

персистенции бактериальных и вирусных патогенов, формируя порочный круг «инфекция - воспаление – повреждение ткани – нарушение клиренса - инфекция» (Linge I. et al. 2022). Особое значение в поддержании хронического воспаления и контроле над тканевым ремоделированием играют регуляторные структуры иммунной системы, в частности, резидентные клеточные популяции, обеспечивающие тонкую настройку и своевременное разрешение воспалительной реакции. Срыв этих регуляторных механизмов является ключевым фактором прогрессирования деструктивных изменений в бронхиальной стенке (Ouadah Y, Rojas ER, Riordan DP, Capostagno S, Kuo CS, Krasnow MA. 2019).

В этом контексте углубленное, комплексное изучение морфофункциональных особенностей иммунной системы при бронхоэктазиях у детей приобретает фундаментальное и прикладное значение. Такой подход позволяет не только раскрыть тонкие клеточно-молекулярные механизмы инициирования и хронизации патологического процесса, но и идентифицировать критически важные звенья патогенеза, которые могут стать мишенями для направленного терапевтического вмешательства (Nedeva C. 2021). Это открывает путь к обоснованию и разработке индивидуализированных, патогенетически ориентированных стратегий лечения, выходящих за рамки эмпирической антибиотикотерапии и направленных на модуляцию иммунного ответа и предотвращение необратимого ремоделирования дыхательных путей. Особый научный и практический интерес представляет анализ интегративного взаимодействия между врожденным и приобретенным иммунитетом, а также изучение состояния нейро-эндокринных регуляторных звеньев, в первую очередь диффузной нейроэндокринной (APUD) системы легких, участвующей в поддержании локального гомеостаза (Mindt B. C., Fritz J. H., Duerr C. U. 2018).

Настоящая монография подготовлена в рамках реализации масштабных государственных задач, обозначенных в стратегических документах

Республики Узбекистан. Исследование непосредственно способствует выполнению положений Указа Президента № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», направленного на кардинальное повышение качества жизни населения через развитие человеческого капитала, в том числе здоровья детей. Работа соответствует приоритетам, заложенным в Указе № УП-6110 и Постановлениях № ПП-4891, № ПП-5124, № ПП-5199, которые акцентируют необходимость внедрения принципиально новых, научно обоснованных механизмов в медицинскую практику, развитие профилактического направления, совершенствование специализированной, в том числе педиатрической и пульмонологической помощи, а также комплексное развитие сферы здравоохранения на основе современных достижений науки. Настоящее исследование лежит в русле создания фундамента для таких преобразований, предлагая новые диагностические и терапевтические ориентиры.

В мировой научной практике наблюдается устойчивый рост интереса к фундаментальным исследованиям, направленным на расшифровку сложных клеточных и тканевых взаимодействий в легочной системе, определяющих становление и функционирование как врожденного, так и адаптивного иммунитета в онтогенезе и при различных патологических состояниях. К числу наиболее приоритетных и перспективных направлений современной респираторной иммуноморфологии относятся: Детальное изучение компонентов врожденного иммунитета (эпителиальный барьер, антимикробные пептиды, альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, система сурфактанта) и их вклада в инициацию и хронизацию воспаления при бронхоэктазах.

Анализ состояния и функционального профиля адаптивного иммунитета, в частности, характеристика субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, оценка формирования третичных лимфоидных структур в стенке бронхов, изучение гуморального ответа (Navegantes K. C.2021).

Исследование взаимосвязи и кооперации между врожденным и приобретенным иммунитетом на уровне цитокиновых сетей и клеточных взаимодействий.

Комплексная оценка роли нейроэндокринной (APUD) системы легких как ключевого регуляторного звена, интегрирующего иммунный ответ, процессы репарации и ремоделирования, и ее изменений при бронхоэктатической болезни (Зорина В. Н., Зорин Н. А. М-2013).

Разработка и внедрение в клиническую практику методов ранней и предиктивной диагностики, основанных на выявлении специфических иммунологических и морфологических маркеров, позволяющих оценить активность процесса, риск прогрессирования и индивидуализировать терапевтическую тактику у детей, страдающих бронхоэктазами.

Таким образом, проведенное комплексное исследование иммунологических, морфологических и нейроэндокринных аспектов бронхоэктатической болезни в детском возрасте является глубоко актуальным и научно значимым. Его результаты вносят вклад в развитие фундаментальных представлений о патогенезе этого тяжелого заболевания и создают необходимую научную базу для повышения эффективности профилактики, диагностики и персонализированного лечения, что в полной мере соответствует стратегическим целям развития здравоохранения и медицинской науки.

ГЛАВА 1. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАЩИТНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ОРГАНАХ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БРОНХОЭКТАЗИЯХ

1.1. Морфофункциональные особенности иммунных структур в органах дыхательной системы

Органы дыхательной системы представляют собой уникальную интерфейсную зону организма, обладающую колоссальной площадью контакта с внешней средой (в среднем 70-100 м² у взрослого человека) (Northway WH (1990)). Эта поверхность постоянно подвергается воздействию разнообразных экзогенных агентов: патогенных микроорганизмов (вирусов, бактерий, грибов), аллергенов, поллютантов, термо- и барораздражителей. Для поддержания гомеостаза и обеспечения газообмена в эволюции сформировалась высокоорганизованная, многоуровневая система защиты, интегрирующая механические, клеточные и гуморальные компоненты как врожденного, так и приобретенного иммунитета (Турсунов Х. З., Каратаева Л. А.-2022).

Бронхиальное дерево человека покрыто непрерывным слоем эпителиальных клеток, которые играют решающую роль в поддержании прохода воздуха. Кроме того, они играют центральную роль в защите легких от вдыхаемых сопутствующих факторов окружающей среды и инфекционных агентов. Эпителиальный пласт выполняет функцию как взаимозависимая единица с другими компонентами органов дыхания в том числе и легкого. Немаловажно отметить, что структура и/или функция эпителия дыхательных путей нарушаются при серьезных заболеваниях легких, как хронические неспецифические заболевания легких, включая хроническую обструктивную болезнь легких, астму и бронхогенную карциному. Исследования слизистой оболочки дыхательных путей за последние несколько десятилетий привели ко многим достижениям, но новые разработки в области генетики и биологии стволовых клеток/клеток-предшественников открыли двери для понимания того, как эпителий

дыхательных путей развивается и поддерживается, и как он реагирует на стресс окружающей среды [113; с. 772-777].

Ключевым структурным элементом этой защиты является слизисто-мерцательный (мукоцилиарный) барьер. Его эффективность обеспечивается синергизмом трех компонентов:

- 1) реснитчатых эпителиоцитов, создающих направленный ток слизи;
- 2) бокаловидных клеток и подслизистых желез, продуцирующих слизистый секрет;

- 3) перицилиарной жидкости, обеспечивающей оптимальную среду для биения ресничек. Ритмичные координированные движения ресничек (частота 10-15 Гц) обеспечивают непрерывный транспорт мукоцилиарного слоя со скоростью 4-20 мм/мин от дистальных отделов к проксимальным, осуществляя механическое очищение.

- 4) Мукоцилиарный клиренс играет важную врожденную иммунную функцию в здоровых дыхательных путях с участием реснитчатых клеток в эпителии дыхательных путей и секреторных клеток, включая бокаловидные клетки, а также слизистые и серозные клетки в подслизистых железах. Координированное движение ресничек очищает дыхательные пути от частиц, связанных со слизью. Слизь связывает инфекционные агенты и частицы, а также обладает антиоксидантными, антипротеазными и противомикробными свойствами. Эти функциональные свойства обусловлены белками (лизозим, лактоферрин, дефенсины, ингибитор секреторной лейкоцитарной пептидазы, лактопероксидаза), секретируемыми серозными клетками подслизистых желез, а также CCSP из клеток Клара и SP-A и SP-D из клеток альвеолярного типа II [29; с. 187-195, 30; с. 82-86, 56; с. 47-50., 67; с. 36-38., 68; с. 77-86., 73; с. 91-94., 80; 56-59., 113; с. 772-777.].

Однако барьерная функция эпителия не ограничивается пассивной механической защитой. Респираторный эпителий представляет собой активный иммунокомпетентный орган. Его клетки экспрессируют широкий спектр паттерн-распознающих рецепторов (PRRs), включая Toll-

подобные рецепторы (TLRs) и NOD-подобные рецепторы (NLRs), которые распознают консервативные молекулярные паттерны микроорганизмов (PAMPs) (Ouadah Y, Rojas ER, Riordan DP, Capostagno S, Kuo CS, Krasnow MA 2019). Активация этих рецепторов запускает каскад внутриклеточных сигналов, приводящий к синтезу и секреции широкого спектра эфферентных молекул врожденного иммунитета:

Антимикробные пептиды (АМП) дефензины (α - и β -), кателицидин LL-37, лизоцим. Эти катионные пептиды обладают прямым бактерицидным, фунгицидным и вирицидным действием, нарушая целостность мембран микробов. Их экспрессия конститутивна, но значительно усиливается при воспалении.

Реактивные формы кислорода и азота синтезируются NADPH-оксидазой и индуцибельной NO-синтазой (iNOS), создавая оксидативный и нитрозативный стресс для инвазирующих патогенов.

Муцины высокогликозилированные белки (MUC5AC, MUC5B), формирующие гелеобразную основу слизи, которая не только механически улавливает частицы, но и содержит «ловушки» (гликановые остатки), связывающие микробы.

Цитокины в эпителии они активно секретируются (IL-1 β , IL-6, TNF- α , TSLP), хемокины, привлекающие нейтрофилы и моноциты (IL-8/CXCL8, CCL2/MCP-1), а также регуляторные молекулы (IL-10, TGF- β), ограничивающие воспаление.

Таким образом, интактный респираторный эпителий является не просто оболочкой, а сенсорной и эффекторной иммунной тканью, первой вступающей в контакт с агрессором и определяющей дальнейший сценарий иммунного ответа.

За эпителиальным барьером располагается сложная система резидентных и рекрутируемых клеток врожденного иммунитета, образующих вторую линию защиты (Paul T. King Hindawi. Review Article 2018 Paul T. 2018).

Альвеолярные макрофаги (АМ) – это ключевые резидентные фагоциты дистальных отделов легких. Обладая уникальным фенотипом, сформированным под влиянием местного микроокружения (сурфактант, TGF- β), они находятся в состоянии «толерантного надзора». Их основные функции:

- 1) «тихий» клиренс апоптотических клеток и детрита без инициации воспаления;
- 2) фагоцитоз опсонизированных и неопсонизированных патогенов;
- 3) антигенпрезентирующая функция (экспрессия МНС II);
- 4) продукция цитокинов и хемокинов для регуляции воспаления. При массивной инфекции АМ могут активироваться по классическому (M1) пути, усиливая микробицидный потенциал, но при этом способствуя повреждению ткани (Pifferi M. 2008).

Нейтрофилы (полиморфноядерные лейкоциты) основные эффекторные клетки острого гнойного воспаления. В норме их количество в альвеолярных пространствах минимально. В ответ на хемоаттрактанты (IL-8, LTB₄, C5a) они быстро рекрутируются из кровотока. Их арсенал включает: образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), выделение гранул, содержащих миелопероксидазу, нейтрофильную эластазу, катепсин G, и генерацию активных форм кислорода. Нейтрофилы критически важны для контроля острой бактериальной инфекции, однако их протеолитические ферменты и реактивные метаболиты при хронической или избыточной активации становятся ведущим фактором деструкции эпителия, эластических волокон и базальной мембраны - ключевого звена в патогенезе бронхоэктазов (Principi N., Di Pietro G. M. 2018).

Дендритные клетки образуют в легочной ткани разветвленную сеть, простирающуюся от подэпителиальной зоны до альвеол. Резидентные ДК дыхательных путей находятся в незрелом состоянии, активно захватывая антигены. После контакта с PAMP или провоспалительными цитокинами они созревают, мигрируют в регионарные лимфоузлы и представляют

процессированный антиген наивным Т-лимфоцитам, тем самым осуществляя критическую связь между врожденным и адаптивным иммунитетом. От их функционального состояния зависит поляризация Т-хелперов (Th1, Th2, Th17) и, соответственно, характер адаптивного ответа (Raiford K.L., Park J., Lin K.-W., Fang S., Crews A.L., Adler K.B. 2011).

Тучные клетки (мастоциты) и инвариантные естественные киллеры Т-клетки (iNKT) выполняют функции стража и модулятора раннего ответа, быстро реагируя на липидные антигены и продуцируя большие количества цитокинов (IFN- γ , IL-4, IL-13).

Гуморальные факторы врожденного иммунитета в легких

Кроме клеток, в просвете дыхательных путей и на их поверхности присутствует комплекс растворимых факторов.

Сурфактантные белки SP-A и SP-D из семейства коллектинов мультифункциональные молекулы врожденной защиты. Они обладают способностью агглютинировать патогены, опсонизировать их для фагоцитоза макрофагами, модулировать воспалительный ответ и регулировать гомеостаз легочного сурфактанта. Дисфункция этой системы ассоциирована с повышенной восприимчивостью к инфекциям и хроническим воспалением (Ramírez-Labrada A. G. 2020).

Система комплемента представлена как локально синтезируемыми компонентами, так и поступающими из плазмы. Активация по альтернативному или лектиновому пути приводит к образованию опсонинов (C3b), хемоаттрактантов (C5a) и мембраноатакующего комплекса (C5b-9), усиливая фагоцитоз, рекрутинг лейкоцитов и прямое лизис некоторых бактерий.

Лимфоидные структуры и адаптивный иммунитет дыхательных путей
Адаптивный (приобретенный) иммунитет в легких представлен организованными лимфоидными структурами и рассеянными иммунокомпетентными клетками.

Бронхоассоциированная лимфоидная ткань (BALT) это организованные лимфоидные скопления в подслизистой оболочке крупных бронхов и в местах бифуркации, состоящие из В-клеточных фолликулов с зародышевыми центрами, окруженных Т-клеточной зоной. BALT является частью мукозальной иммунной системы (MALT) и служит местом индукции местного IgA-ответа. (Ray A., Kale S. L., Ramonell R. P. 2023). Плазмобласты, сенсibilизированные здесь, мигрируют в собственную пластинку слизистой оболочки по всему респираторному тракту, где дифференцируются в плазматические клетки, продуцирующие секреторный иммуноглобулин А (SIgA). SIgA осуществляет «иммунное исключение»: нейтрализует вирусы и токсины, препятствует адгезии бактерий к эпителию, не активируя при этом комплемент и мощное воспаление, что идеально для барьерных поверхностей.

Интерстициальные и внутриальвеолярные лимфоциты включают CD4+ и CD8+ Т-клетки, регуляторные Т-клетки (Treg) и В-лимфоциты. Резидентные память Т-клетки (TRM) играют особую роль в долгосрочной защите, быстро реагируя при повторной встрече с (Richards C. D. 2007).

Дисфункция защитных систем в патогенезе бронхоэктазов: патогенетический каскад

При бронхоэктатической болезни происходит поломка на всех уровнях этой сложной системы.

1. Первичное повреждение/дисфункция: Врожденные дефекты (первичная цилиарная дискинезия, муковисцидоз), тяжелая инфекция (аденовирусная, коклюшная), аспирация или иммунодефицит повреждают эпителий и нарушают мукоцилиарный клиренс.
2. Хроническая колонизация и инфекция: Застой секрета создает идеальную среду для бактериальной колонизации (чаще *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*). Бактерии образуют биопленки, устойчивые к фагоцитозу и антибиотикам.

3. Персистирующая активация врожденного иммунитета: Хроническая стимуляция TLR эпителия и макрофагов бактериальными продуктами приводит к постоянной продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, TNF- α) и хемокинов. Происходит массивный и непрерывный рекрутмент нейтрофилов.

4. «Нейтрофильное» воспаление и тканевая деструкция: Нейтрофилы, пытаясь уничтожить бактерии, выделяют эластазу, матриксные металлопротеиназы (MMP-8, MMP-9) и активные формы кислорода. Эти агенты разрушают реснитчатый эпителий, разрывают эластические волокна стенки бронха, стимулируют гиперплазию бокаловидных клеток и фибробластов.

Нейтрофильная эластаза является ключевым медиатором, так как она повреждает эпителий и реснички, увеличивает продукцию слизи, инактивирует иммуноглобулины и компоненты комплемента, а также прямо активирует эпителиальные клетки, поддерживая порочный круг воспаления.

Под действием протеаз, факторов роста (TGF- β , PDGF) и хронического воспаления происходит ремоделирование стенки бронха. Оно характеризуется разрушением хрящевых пластинок, эластического каркаса, мышечного слоя. Кроме того, наблюдается активная пролиферация фибробластов и отложение коллагена, ведущее к перибронхиальному фиброзу. Наблюдается патологическое разрастание микрососудов.

Отмечается формирование индуцированных (третичных) лимфоидных фолликулов в стенке бронхов. Хотя они могут содержать антиген-специфичные В-клетки, их расположение способствует механической обструкции и поддерживает локальную аутореактивность.

Хроническая презентация антигенов ведет к активации Т- и В-клеток. Наблюдается смещение в сторону Th2 и Th17 ответов, что способствует эозинофильному воспалению и дальнейшему фиброзу. Часто возникает дисбаланс с недостаточной активностью регуляторных Т-клеток (Treg),

которые в норме ограничивают воспаление. Может развиваться продукция аутоантител (Riquelme S. A., Wong Fok Lung T., Prince A. 2020).

Согласно текущим эпидемиологическим данным, четыре неинфекционных заболевания являются наиболее значимыми причинами смерти: сердечно-сосудистые заболевания, рак, хронические респираторные заболевания и диабет. Доля респираторных заболеваний в общем количестве составляет от 41% до 53%. По данным ВОЗ, в 2020 году из 68 миллионов смертей 11,9 миллиона (18%) были вызваны респираторными заболеваниями (Харченко В.В., Мантулина Л.А. 2016).

Раньше бронхоэктазы считались орфанным заболеванием, но сейчас они часто диагностируются во всем мире. Последние данные по микробиологии, микробиому и воспалению у больных бронхоэктазами определяют сложность респираторной инфекции при данном заболевании. Бронхоэктатическое заболевание, новое заболевание, которое теперь лучше идентифицируется благодаря быстрорастущему портфелю демографических, клинико-терапевтических исследований и публикаций (Chalmers J. D., Sethi S. (2017)., O'Donnell A.E., 2018, Муханова И.Ф., Павлов В.Н., Еникеева Д.Р., Билалов Ф.С., 2023).

Хроническое воспаление дыхательных путей и легких, вызванное повторными инфекциями, является основной причиной бронхоэктаза. Бронхоэктатическая болезнь - это мультифакториальная патология, включающая сложное взаимодействие организма с возбудителями респираторных заболеваний и факторами окружающей среды. Эти взаимодействия создают беспощадный круг инфекций, воспаления, перестройки тканей и разрушения структурных элементов стенок бронхов (Геппе Н.А., Розина Н.Н., 2017).

Этиология бронхоэктазов выявляется в 60% случаев, в том числе после инфекционных заболеваний (20%), хронической обструктивной болезни легких (15%), заболеваний соединительной ткани (10%), синдрома иммунодефицита (5,8%) и астмы (3,3%). Этиологические факторы,

приводящие к изменению тактики ведения больных, выявлены в 13% случаев (Sarah Loney 2015, Зейтказиева С.М., Мирзамуратова А.О., Ирискулова Ж.С., Усенова А.О., 2018). Почти у трети больных с неконтролируемой астмой средней и тяжелой степени тяжести имеется бронхоэктаз. Бронхоэктатическая болезнь связана с тяжестью астмы, наличием хронической мокроты, постпневмонией и низким уровнем FeNO (A. Padilla-Galo, 2018).

При диагностировании в 1% случаев детской патологии бронхоэктаз часто сопровождается генетическими и врожденными заболеваниями в 10% случаев. Он чаще наблюдается у детей с муковисцидозом (Р.Н. Тахирова, Г.З. Пирназарова, 2017, Н.Б. Лазарева, Е.В. Ших, Е.В. Реброва, 2018, Д.Ю. Овсянников и др., 2014, Козлов В.К., Лебедко О.А. 2018, Шудуева А.Р., Мизерницкий Ю.Л., Грознова О.С., Агапитов Л.И., 2021). Бронхоэктазия остается серьезной проблемой для детей, проживающих в развивающихся странах, из-за плотности населения, плохого санитарного состояния и ограниченности медицинских услуг в этих регионах (Goyal V., Grimwood K., 2016, Karadag B. et 2005, Karadag B., 2015, Gupta A.K., Lodha R. 2015).

Два исследования в Соединенных Штатах показали, что годовые дополнительные расходы на лечение бронхоэктазов составляли 5681 и 2319 долларов на пациента соответственно. Два испанских исследования показали, что годовая стоимость лечения на одного пациента составляла 3515 и 4672 евро соответственно. Изучение экономической эффективности бронхоэктазии указывает на высокие затраты на лечение и управление этим состоянием и подчеркивает необходимость совершенствования стратегии управления и лечения (Peter K. Gomin, 2019, Goeminne P. C. et al. (2019).

Бронхоэктазия подразделяется на цилиндрическую, сумчатую и смешанную. Описаны также веретенообразные, кистозные и варикозные бронхоэктазы. Поскольку у одного пациента могут возникать различные варианты бронхоэктаза, большое значение имеет локализация и распространенность изменений в определенных бронхологических

сегментах. Цилиндрическая бронхоэктазия обычно возникает при склерозе стенок бронхов. В этом случае бронхиальное отверстие равномерно расширяется на большое расстояние. Это состояние часто возникает на фоне других заболеваний легких, например, вторичной бронхоэктазии. Цилиндрическая бронхоэктазия не допускает накопления большого количества гноя, поэтому общее состояние больного обычно не очень тяжелое, и иногда такая бронхоэктазия обратима при устранении вызвавших их факторов (инфекция, ателектаз, аспирация инородного тела) (Gould K.M., 2016).

Клапанный бронхоэктаз - это одиночное сферическое или овальное расширение, возникающее на одной стороне бронха. Этот тип бронхоэктаза часто встречается при врожденных дефектах бронхиальной ткани легких. Клапаны - это слепые, карманные остатки стенки, которые могут расти до больших размеров. Характеризуется скоплением большого количества мокроты и гноя. Течение заболевания обычно тяжелое (Kapur N. et al 2012).

Цилиндрическая бронхоэктазия характеризуется равномерным расширением бронхов, что часто сопровождается гипертрофией протоков и инфильтрацией бронхиальной стенки воспалительными клетками. Мышцы бронхиальной стенки распространяются по кольцу, наблюдается истончение эластического слоя стенки, ворсинчатые железы расслабляются, гипертрофируются и гиперплазируются. При мешотчатых бронхоэктазах появляются густой секрет, объемная мокрота и гнойные сферические полости.

Они характеризуются шероховатостью бронхиальной стенки, наблюдается ее очаговое утолщение и истончение, количество эластических волокон в бронхиальной стенке может уменьшаться или оставаться неизменным, гладкие мышцы стенки гипертрофированы, но во многих местах атрофированы. В бронхиальном пространстве может наблюдаться десквамация эпителия, скопление слизи, богатой нейтрофилами,

лимфоцитами, плазмócитами. Эти же воспалительные клетки обнаруживаются в стенках бронхов в составе инфильтратов.

Кроме того, наблюдается разрастание грануляционной ткани в стенке бронхов и ангиоматоз собственной пластинки ЦЖ. Часто в зонах бронхоэктазии наблюдается большое скопление лимфоидной ткани до формирования фолликулов с герминативными центрами (М.В. Самсонова и др., 2017).

Сужение бронхиального пространства способствует бактериальной колонизации и размножению инфекции, создает "жестокый круг инфекции," что приводит к нарушению регуляции воспалительных процессов дыхательных путей. В свою очередь, прогрессирующее расширение и обструкция дыхательных путей приводят к повреждению бронхиальной стенки (Goyal V. et al. 2016).

Кроме того, высокая бактериальная нагрузка на дыхательные пути может снизить концентрацию секреторного ингибитора лейкопротеазы, что может привести к неконтролируемому эластазо-зависимому повреждению дыхательных путей (Grimwood K. 2011). Повышение концентрации эластазы приводит к гиперсекреции слизи, снижению цилиарной функции, нарушению иммуноглобулинов, снижению фагоцитарной активности, а также повреждению эпителия (Чиротина-Карпова М.С. 2017).

В то же время анализ бронхиальной секреции у детей и взрослых с бронхоэктазами показал наличие таких патогенов, как вирусы и бактерии, а также повышение уровня медиаторов воспаления в нижних дыхательных путях, что свидетельствует о неэффективности клиренсных механизмов в патогенезе бронхоэктазов (Bergin D. A. et al. 2013). Результаты исследования биопсий бронхиальных ЦЖ выявили инфильтрацию нейтрофилами и мононуклеарами, повышенную экспрессию IL-8, гипертрофию слизистых желез, гипертрофию гладких мышц.

Кроме того, высокая бактериальная нагрузка на дыхательные пути может снизить концентрацию секреторного ингибитора лейкопротеазы, что

может привести к неконтролируемому эластазо-зависимому повреждению дыхательных путей (Grimwood K. 2011). Повышение концентрации эластазы приводит к гиперсекреции слизи, снижению цилиарной функции, нарушению иммуноглобулинов, снижению фагоцитарной активности, а также повреждению эпителия (Чиротина-Карпова М.С. 2017).

В то же время анализ бронхиальной секреции у детей и взрослых с бронхоэктазами показал наличие таких патогенов, как вирусы и бактерии, а также повышение уровня медиаторов воспаления в нижних дыхательных путях, что свидетельствует о неэффективности клиренсных механизмов в патогенезе бронхоэктазов (Bergin D. A. et al. 2013). Результаты исследования биопсий бронхиальных ЦЖ выявили инфильтрацию нейтрофилами и мононуклеарами, повышенную экспрессию IL-8, гипертрофию слизистых желез, гипертрофию гладких мышц.

Внеклеточные ловушки, создаваемые нейтрофилами и другими белыми кровяными клетками, такими как макрофаги и эозинофилы, играют ключевую роль в первичном иммунном ответе на инфекцию, но могут быть очень воспалительными и способствовать повреждению тканей. Они особенно актуальны при заболеваниях легких, поскольку анатомия легких способствует их способности полностью распространяться по дыхательным путям/альвеолярному пространству (King PT, Dousha L, 2024).

При ХОБЛ имеется избыток слизи с изменением ее структуры и вязкоупругих свойств. Эти изменения включают изменение pH слизи и уплотнение ее состава, осмотического давления и других свойств (Н.Одиреев, В.П.Колосов, 2006, Whitsett & Alenghat, 2015; Zepp & Morrissey, 2019, Abrami M, Biasin A. 2024).

В последнее время все чаще признается участие нервной системы в развитии ХОБЛ наряду с заболеваниями дыхательных путей, такими как астма, кистозный фиброз и др. Нейропептидно-регулируемая регуляция секреции слизи и их влияние на экспрессию в дыхательных путях двух основных секреторов Муцина: Муцина 5АС (muc5AC) и Муцина 5В (muc5B)

(Калина Р. Атанасова, 2018). У пациентов с ХОБЛ повышен риск развития тревоги и депрессии, что ухудшает симптомы заболевания и увеличивает вероятность повторной госпитализации (Mandeep Singh Rahi, 2023, Rahi M. S. et al. (2023).

1.2. Современные представления о регуляторных свойствах АПУД системы

Нейроиммуноэндокринная интеграция как основа гомеостаза респираторной системы

Регуляция локальных иммунных процессов в органах дыхания представляет собой высокоорганизованную систему, функционирующую по принципу нейро-иммуно-эндокринной интеграции. Эта триада обеспечивает тонкую координацию между сенсорным восприятием среды, активацией защитных механизмов и поддержанием структурной целостности ткани. Особое место в этой системе занимает диффузная нейроэндокринная (APUD) система легких, представленная одиночными апудоцитами и организованными нейроэндокринными тельцами (НЭТ, тельца Фейтерса-Говарца) (Rousseau K. 2016). Эти клетки, являясь производными нейроэктодермы, выполняют уникальную функцию первичных сенсоров и локальных регуляторов, синтезируя и секретируя широкий спектр биологически активных веществ: биогенные амины (преимущественно серотонин), пептидные гормоны (бомбезин/GRP, гастрин-рилизинг пептид, кальцитонин, хромогранины) и нейропептиды (вещество Р, вазоактивный интестинальный пептид - ВИП).

Морфофункциональная организация и физиологическая роль APUD-системы легких

Апудоциты и НЭТ располагаются преимущественно в эпителиальном слое бронхов среднего и малого калибра, в области бифуркаций, а также в респираторных бронхиолах. Они относятся к открытому типу эндокринных клеток: их апикальная часть контактирует с просветом дыхательных путей и выполняет хемо- и механорецепторную функцию, в то время как базальная

часть, содержащая секреторные гранулы, выделяет медиаторы в подлежащую ткань.

Ключевые физиологические функции APUD-системы в норме включают:

Регуляция вентиляционно-перфузионного соотношения: Серотонин вызывает локальную вазоконстрикцию в ответ на гипоксию, перенаправляя кровоток в лучше вентилируемые участки легких.

Контроль тонуса бронхиального дерева: Бомбезин и вещество P обладают бронхоконстрикторным действием, в то время как ВИП является мощным бронходилататором (Rydzewska-Rosółowska AE, Kasacka I, Sulewska A, Rudy A, Chyczewski L. 2021)

Модуляция секреторной активности: Регуляция продукции слизи бокаловидными клетками и подслизистыми железами.

Стимуляция роста и дифференцировки: Пептиды APUD-клеток (особенно бомбезин) выступают в качестве локальных факторов роста для эпителиальных клеток и фибробластов в эмбриогенезе и при репарации.

Иммуномодуляция: Это одна из важнейших функций. Серотонин регулирует активацию альвеолярных макрофагов, хемотаксис нейтрофилов и функциональную активность Т-лимфоцитов. Бомбезин является хемоаттрактантом для моноцитов/макрофагов и модулятором продукции цитокинов.

Роль нейроэндокринной (APUD) системы в регуляции локального иммунитета и ее изменения при бронхоэктазах

Клетки APUD-системы (апудоциты), рассеянные в эпителии дыхательных путей, и нейроэндокринные тельца (НЭТ) представляют собой важный интерфейс между нервной, эндокринной и иммунной системами в легких. Эти клетки содержат секреторные гранулы с биогенными аминами (серотонин) и пептидными гормонами (бомбезин/GRP, кальцитонин, хромогранины). Хемо- и механосенсоры реагируют на изменения состава газа, pH и растяжение стенки. Регуляция сосудистого и бронхиального

тонуса Серотонин вызывает вазоконстрикцию и бронхоконстрикцию. Бомбезин является мощным хемоаттрактантом для моноцитов и фибробластов, стимулирует пролиферацию лимфоцитов. Серотонин регулирует деятельность дендритных клеток, Т-клеток и макрофагов. Регуляция роста и репарации АПУД-клеточные пептиды влияют на пролиферацию эпителия и мезенхимы, действуя как местные факторы роста.

Изменения АПУД-системы при бронхоэктазах:

Наше исследование показало, что в отличие от респираторного дистресс-синдрома при бронхоэктазиях наблюдается выраженная гиперплазия АПУД-клеток. Это можно интерпретировать как компенсаторно-приспособительную реакцию, направленную на регулирование разгорающегося воспалительного "пожара." Повышенная секреция нейропептидов может быть следующей:

Модуляция активности инфильтрирующих лимфоцитов и макрофагов. Однако в условиях хронической патологии эта регуляция может стать дезадаптивной и патологической. Например, избыточный бомбезин может способствовать фибропролиферации и лимфоидной гиперплазии, усугубляя ремоделирование. Таким образом, APUD-система перестает быть тонким регулятором и становится активным участником патогенетического каскада, а ее компоненты могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры активности процесса и мишени для терапии.

Морфофункциональная организация защиты дыхательных путей представляет собой иерархическую, высокоинтегрированную систему.

Бронхоэктазы являются конечным морфологическим итогом срыва этой системы- хронической, самоподдерживающейся иммуновоспалительной реакции, приводящей к прогрессирующему деструктивно-фибропролиферативному ремоделированию бронхиальной стенки. Понимание взаимодействия между дефектным эпителием, нейтрофильным воспалением, дисрегулируемым адаптивным ответом и нейроэндокринной гиперплазией открывает новые перспективы для разработки патогенетически

обоснованных методов лечения, направленных не только на борьбу с инфекцией, но и на разрыв ключевых звеньев этого порочного круга (Rizvi SM, Goodwill J, Lim E, Yap YK, Wells AU, Hansell DM, Davis P, Selim AG, Goldstraw P, Nicholson AG. 2006).

Дисрегуляция APUD-системы при хроническом воспалении и бронхоэктазах:

В отличие от острых деструктивных процессов (например, респираторного дистресс-синдрома новорожденных), при которых наблюдается истощение APUD-системы, хронические воспалительные заболевания, в частности бронхоэктазы, характеризуются ее выраженной активацией и гиперплазией. Данные нашего исследования убедительно демонстрируют статистически значимое увеличение количества апудоцитов и НЭТ во всех отделах бронхиального дерева у детей с БЭ, коррелирующее с возрастом и тяжестью процесса (Sauer N, Ludwig A, Knoblauch A, Rothe P, Gahrz M, Klebl F 2004).

Этот феномен можно трактовать как компенсаторно-приспособительную, но в итоге патологическую реакцию. Персистирующее повреждение эпителия, хроническая гипоксия и постоянная стимуляция провоспалительными медиаторами (IL-1 β , TNF- α) приводят к гиперплазии нейроэндокринных клеток. Однако в условиях хронического «воспалительного микроокружения» их регуляторная функция претерпевает качественные изменения:

Формирование порочных кругов: Усиленная секреция бомбезина не только модулирует иммунный ответ, но и становится мощным стимулятором пролиферации фибробластов и гладкомышечных клеток, напрямую способствуя перибронхиальному фиброзу и ремоделированию стенки – ключевому морфологическому признаку БЭ.

Нарушение иммунного баланса: Измененный профиль секреции нейропептидов может смещать локальный иммунный ответ в сторону Th2-

или Th17-типа, что ассоциировано с эозинофильной инфильтрацией, гиперпродукцией слизи и фиброзогенезом.

Взаимодействие с лимфоидными структурами: Наши данные о тесном соседстве апудоцитов с интраэпителиальными лимфоцитами позволяют предположить формирование незрелых синапсоподобных структур, где нейропептиды действуют как нейротрансмиттеры, непосредственно влияя на активность Т-клеток. Это создает локальные очаги иммунной дисрегуляции.

Таким образом, при БЭ APUD-система трансформируется из тонкого регулятора гомеостаза в активного участника патологического процесса, чья гиперфункция способствует хронизации воспаления и прогрессированию структурных повреждений.

Цитокиновые сети и их дисбаланс в контексте нейроэндокринной регуляции: Важнейшим звеном, через которое реализуется и модулируется влияние APUD-системы, являются цитокиновые сети. В норме существует динамическое равновесие между провоспалительными (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ) и противовоспалительными (IL-10, TGF- β , IL-1ra) цитокинами. При БЭ это равновесие грубо нарушено в сторону персистирующего провоспалительного сигнала.

Провоспалительный каскад: Хроническая бактериальная колонизация через TLR приводит к постоянной продукции IL-1 β и TNF- α эпителием и макрофагами. Эти цитокины стимулируют выработку хемоаттрактанта нейтрофилов IL-8, создавая основу для нейтрофильной инфильтрации. IFN- γ активирует макрофаги, усиливая повреждение.

Дисфункция противовоспалительного звена: Уровень ключевого противовоспалительного цитокина IL-10 часто оказывается недостаточным для подавления развернутого воспаления. TGF- β , несмотря на свои противовоспалительные свойства, играет двойную роль: на поздних стадиях он становится ведущим профибротическим агентом, стимулируя синтез коллагена.

Взаимодействие с нейропептидами. Образуются сложные перекрестные связи. Например, бомбезин может потенцировать продукцию IL-1 β и TNF- α макрофагами. Серотонин усиливает выработку IL-6 и CCL2. В свою очередь, провоспалительные цитокины стимулируют гиперплазию апудоцитов. Этот позитивный feedback-механизм замыкает порочный круг хронического воспаления и ремоделирования.

Регуляторные структуры дыхательных путей, и в первую очередь нейроэндокринная (APUD) система, являются не пассивным наблюдателем, а критически важным активным компонентом иммунопатогенеза бронхоэктазов. Ее состояние - не просто маркер, а драйвер патологического процесса. Выявленная гиперплазия APUD-клеток указывает на глубокую интеграцию нейроэндокринных и иммунных механизмов в поддержании хронического воспаления. Это открывает новые перспективы для исследований:

Оценка плотности апудоцитов и профиля нейропептидов в биоптатах или бронхоальвеолярном лаваже может стать инструментом для определения активности и прогноза течения БЭ.Д. етальное изучение сигнальных путей, через которые бомбезин, серотонин и другие медиаторы влияют на фибробласты, лимфоциты и эпителий.

Компоненты APUD-системы и связанные с ними цитокиновые сети представляют собой перспективные фармакологические мишени. Возможные направления включают: антагонисты рецепторов бомбезина, модуляторы серотониновых рецепторов, препараты, направленные на восстановление баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами (моноклональные антитела к ключевым цитокинам).

Таким образом, понимание роли нейроэндокринной регуляции смещает фокус с исключительно «инфекционно-воспалительной» модели БЭ на более комплексную «нейро-иммуно-репаративную» модель, что является основой для разработки принципиально новых стратегий персонализированного лечения.

ГЛАВА II.

ГЛАВА II. МЕТОДОЛОГИЯ ИЗУЧЕНИЯ ИММУННЫХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ СТРУКТУР ПРИ ПАТОЛОГИИ ПРИ БРОНХОЭКТАЗИЯХ У ДЕТЕЙ

2.1. Общая характеристика биопсийного материала.

Настоящее исследование было выполнено в рамках инновационного проекта по теме **"Разработка дифференциально-диагностических критериев на основе морфогенетических исследований хронического обструктивного бронхита и бронхоэктатических заболеваний у пациентов"** договором ИЛ-8624042638 от 28 марта 2025 года.

Исследовательская работа направлена на детальное и всестороннее изучение морфофункциональных особенностей и иммунопатогенетических механизмов как врождённого, так и приобретённого (адаптивного) иммунитета при формировании и прогрессировании хронического бронхолёгочного заболевания - бронхоэктазов (бронхоэктатической болезни) у пациентов детского возраста.

Данное исследование носило комбинированный, проспективный, клинико-морфологический (патоморфологический) характер. Для достижения поставленных целей была применена совокупность взаимодополняющих методов, включающая:

Детализированные клинические и лабораторные методы обследования.

Современные инструментальные методы визуализации (компьютерная томография органов грудной клетки высокого разрешения).

Классические гистологические, гистохимические и люминесцентные методы световой микроскопии.

Современные иммуногистохимические (ИГХ) методы с панелью моноклональных антител для идентификации и оценки активности различных клеточных популяций иммунной системы.

Инновацион ривожланиш вазирининг
2021 йил “ ” февралдаги
_____ сон буйруғига 3-илова

**Илмий-тадқиқот ишларига давлат буюртмаси талабларига мувофиқ ўтказиладиган
амалий ва инновацион лойиҳалар танлови шартлари**

Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги

Юқори турувчи вазирлик, қўмита, ташкилот ёки идора номи

Самарқанд Давлат Тиббиёт университети

Ижрочи ташкилотнинг тўлиқ номи

“ТАСДИҚЛАЙМАН”



Ризаев Ж.А.

имзо

ой

2024 й. 10

ЛОЙИХА

**“Беморларда сўрункали обструктив бронхит ва бронхоэктатик касалликларни
морфогенетик тадқиқотлари асосида дифференциал-диагностик мезонларини ишлаб
чиқиш”**

мавзу номи

Фан йўналиши:

Тиббиёт фанлари

Илмий-техник кенгашлар йўналишига мос равишда

Лойиҳа тури:

Инновацион

амалий, инновацион, фундаментал

Лойиҳа раҳбари: Хамидова Фарида Мунировна т.ф.д., доцент

ФИИШ, илмий даражаси ва унвони

Лойиҳа бажарилаётган ташкилот юридик манзили: Самарқанд шаҳри. А.Темур кучаси, 18
уй

Лойиҳа раҳбарининг рўйхатда турган манзили: Самарқанд шаҳри. М.Улугбек кучаси
116/41

вилоят, туман, шаҳар, уй манзили, боғланиш учун телефон, электрон манзил

Лойиҳа раҳбарининг СТИРи (ИНН рақами): 451811686

Лойиҳанинг умумий молиявий ҳажми: **1 467 645 871,5** сўм

Бир йиллик молиялаштириш ҳажми: **1 467 645 871,5** сўм

Лойиҳанинг бажарилиш муддати: 1 йил, 2024-2025 йиллар

Тошкент-2024

**ILMIY-TADQIQOT ISHLARIGA DAVLAT BUYURTMASI ASOSIDA
ILMIY LOYIHANI BAJARISH TO'G'RSIDA
SHARTNOMA
IL-8624042638-son**

2025-yil "19" - mart

Toshkent sh.

Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Innovatsion rivojlanish agentligi (keyingi o'rinlarda — Buyurtmachi) nomidan Nizom asosida ish yurituvchi direktor Rajabbayev Sharof Raximberdiyevich bir tarafdin, loyiha rahbari Xamidova Farida Muinovna ikkinchi tarafdin, Samarqand davlat tibbiyot universiteti (keyingi o'rinlarda – Ijrochi) nomidan Ustav asosida ish yurituvchi rektor Rizayev Jasur Alimdjanovich uchinchi tarafdin, Ilm-fanni moliyalashtirish va innovatsiyalarni qo'llab-quvvatlash jamg'armasi (keyingi o'rinlarda – Moliyalashtiruvchi) nomidan Nizom asosida ish yurituvchi Ijro etuvchi direktor v.v.b. Tavakalov Jonibek Tavakalovich to'rtinchi tarafdin, O'zbekiston Respublikasi Vazirlar Mahkamasining 2020-yil 9-martdagi 133-son qarori, Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi Ilm-fan va innovatsiyalar kengashi (keyingi o'rinlarda – Kengash)ning 2025-yil 31-yanvardagi 2-son bayoni hamda Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirining 2025-yil 19-fevraldagi 68-son buyrug'iga muvofiq taraflar o'rtasida mazkur shartnoma tuzildi.

I. Shartnoma predmeti

1. Mazkur shartnoma bo'yicha Ijrochi va loyiha rahbari Buyurtmachining topshirig'iga binoan mazkur shartnomada belgilangan "Eksperimental sharoitda va bemorlarda surunkali obstruktiv bronxit va bronxoektatik kasalliklarning morfogenetik tadqiqotlari asosida differensial- diagnostika mezonlarini ishlab chiqish" mavzusidagi innovatsion loyihadini bajarish va uning natijasini Buyurtmachiga shartnomada belgilangan muddatda topshirish majburiyatini oladi, Buyurtmachi esa ish natijasini qabul qilib olish, Moliyalashtiruvchi esa moliyalashtirish majburiyatini oladi.

2. Loyiha doirasida amalga oshiriladigan ishlar va ularni bajarish muddatlari hamda bajarilgan ishlar bo'yicha taqdim etiladigan hisobot shakllari ushbu shartnomaning 1-ilovasiga muvofiq tasdiqlangan kalendar rejaga asosan belgilanadi.

II. Shartnomaning moliyaviy hajmi va moliyalashtirish tartibi

3. Moliyalashtiruvchi tarafigan loyihaning umumiy moliyalashtirish hajmi 1 434 720 100 (bir milliard to'rt yuz o'ttiz to'rt million yetti yuz yigirma ming bir yuz) so'mni tashkil etadi. Shundan birinchi yilda bajariladigan ishlar uchun 1 434 720 100 (bir milliard to'rt yuz o'ttiz to'rt million yetti yuz yigirma ming bir yuz) so'm moliyalashtiriladi. Loyihani moliyalashtirish mazkur shartnomaning 2-ilovasiga muvofiq tasdiqlangan xarajatlar smetasi asosida amalga oshiriladi.

T/r	Amalga oshiriladigan ishlar* (Loyihaning har bir yili bo'yicha oylar kesimida)	Amalga oshirish/hisobotni taqdim etish muddati**	Taqdim etiladigan hisobot shakli***
Birinchii yil			
1.	FLG, GSTM, GSTT1 genlarining polimorfizmi natijasida kelib chiqadigan nafas a'zolari surunkali kasalliklari patogenetik mexanizmlari adabiyotlari chuqur o'rganiladi. Spesifik praymerlar tayyorlanadi.	Aprel-May ✓	
2.	FLG, GSTM, GSTT1 genlarining polimorfizmi aniklash, diagnostika va davolash choralariga tadbiiq etish. Kuzatuv guruxidagi bemorlar nafas a'zolari - CD3, CD20, Ki-67, Bcl-2, CD163, CK5/6, SK8/18 monoklonal sichqon antigenlaridan foydalanib ushbu kasallikliklarda ularning patogenetik mexanizmlari va moxiyati aniqlash.	Iyun-Sentabr	
3.	Kuzatuv guruxidagi bemorlarda nafas a'zolarida surunkali bronxit, bronxopnevmoniya va bronxoektaz kasalliklari rivojlanishida yangi patogenetik mexanizmlari amaliyotga tadbiiq etish.	Oktabr-Noyabr	
4.	Surunkali obstruktiv bronxit, bronxopnevmaniya va bronxoektatik kasalliklarni morfogenetik tadqiqotlari asosida differensial-diagnostika mezonlari ishlab chiqiladi.	Dekabr	
5.	FLG, GSTM, GSTT1 genlarining polimorfizmi aniqlashni joriy etish va axborot tizimini yaratish.	Yanvar	
6.	CD3, CD20, Ki-67, Bcl-2, CD163, CK5/6, SK8/18 FLG, GSTM, GSTT1 genlarining polimorfizmlarini surunkali bronxit, bronxopnevmoniya va bronxoektaz kasalliklarini erta aniklash, tashxislash jarayoni uchun keng tadbiiq etiladi va sog'likni saqlash tizimi muassasalarida qo'llaniladi.	Fevral	
7.	Scopus yoki Web of Science ma'lumotlar bazasida indekslangan jurnallarda, xalqaro va		

	mahalliy jurnallarda maqola chop etish. Intellectual mulk agentligidan ixtiro uchun ariza taqdim etish. Olingan natijalar asosida 1 ta monografiya va o'quv qo'llanma chop etiladi.	Mart	
7.	Yakuniy hisobot taqdim etish	Loyihaning yakunlanish yilida oxirgi oyning 15-sanasiga qadar	Yakuniy hisobot



Buyurtmachi

Sh. Rajabbayev

Rektor



Ijrochi

J. Rizayev ✓

F. Xamidova ✓

Кроме того, проведены статистические методы обработки полученных данных.

Работа проводилась на базе нескольких соециализированных клинических и научных подразделений кафедры патологической анатомии с курсом секционной биопсии и лаборатории патологоанатомического отделения многопрофильной клиники №1 Самаркандского государственного медицинского университета (СамГМУ).

Критериями для включения пациентов в исследование являлись:

- 1.Наличие стойких и документированных клинических признаков хронического бронхолёгочного процесса (кашель с мокротой, рецидивирующие инфекции дыхательных путей).
- 2.Наличие верифицированных, стойких бронхоэктазов, подтверждённых данными рентген снимков органов грудной клетки.
- 3.Отсутствие острых инфекционных заболеваний или обострений хронических процессов на момент забора биоматериала и проведения комплексного обследования.

Критериями исключения из исследования служили:

1. Врождённые аномалии и пороки развития лёгких и бронхиального дерева, не ассоциированные непосредственно с бронхоэктатической болезнью (например, врождённая лобарная эмфизема, секвестрация лёгкого).
2. Установленный диагноз муковисцидоза (кистозного фиброза) как основной причины бронхоэктазов.
3. Диагностированные первичные (наследственные) иммунодефицитные состояния (тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Ди Джорджи и др.).
4. Наличие тяжёлой декомпенсированной сопутствующей соматической или неврологической патологии, которая могла бы существенно повлиять на результаты исследования или состояние пациента.

В группу исследования включены материалы биопсии полученные операционным путем 24 больных детей по поводу врожденных бронхоэктазии (Таблица 2.1.1).

Таблица 2.1.1.

Группа исследования

№	Нозологические формы	Половые асоекты муж/жен		Всего
1	Контрольная группа	5	5	10
2	Больные дети с бронхоэктазиями	19	5	24
	Всего	24	10	37

Таким образом, состав исследовательской выборки является клинически релевантным и методологически обоснованным, позволяя изучать проблему бронхоэктазов у детей в наиболее уязвимой и прогностически значимой группе среди детей с различной, но преимущественно средней и высокой степенью исходной незрелости.

Для анализа полученного материала нами были использованы методы световой, люминесцентной микроскопии и иммуногистохимические методы.

Оптимальные результаты получены при фиксации материала в жидкости Буэна в течение 18-24 часов при комнатной температуре.

Кусочки тканей легких и бронхов, а также операционный материал фиксировали путем погружения кусочков в жидкость Буэна. После фиксации кусочки промывали в 3-4 порциях 80° соирта, обезвоживали в соиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. С каждого блока готовили 6-8 ступенчатых срезов, толщиной 10 мкм, находящихся на расстоянии 60-80 мкм друг от друга. Срезы окрашивали Гематоксилином и эозином (ГЭ), пикрофуксином по Ван-Гизону (ВГ), резорцин-фуксином по Вейгерту, по методу Массону.

2.2. Методы исследования

Методами исследования являлись окраска срезов **общегистологическими методами** как окраска Гематоксилином и эозином (ГЭ) для выявления структурных изменений тканей легкого и бронхов, для определения состояния коллагеновых волокон соединительной ткани и мышечных волокон окраска срезов пикрофуксином по Ван-Гизону (ВГ), для выявления эластических волокон соединительной ткани окраска резорцин-фуксином по Вейгерту, для выявления ретикулярных, эластических волокон и фибрина проводили окраску по методу Массон.

Для выявления эндокринных клеток срезы импрегнировали **по методу Гримелиуса (двойная импрегнация), Севьера – Мунгера, Паскуалья. Применена аргентаффинная реакция Массона-Гамперля.** При постановке всех реакций в инкубационную смесь обязательно помещали срезы двенадцатиперстной кишки для контроля реакции. Сравнительный анализ препаратов, импрегнированных по методу Гримелиуса и Паскуалья, показал, что наилучшие результаты получены после фиксации в жидкости Буэна и импрегнации по методу Гримелиуса. При этом аргирофильные клетки выглядят более контрастными, количество клеток, выявляемых обоими методами, одинаково.

Аргентаффинная реакция Массона - Гамперля выполнялась в классической прописи и в модификации Сингха. Получены идентичные результаты. В результате аргентаффинные гранулы импрегнировались в черный цвет. Низкий уровень биогенных аминов в апудоцитах и НЭТ является причиной того, что аргентаффинная реакция в легких человека оказывается отрицательной. По нашему мнению, это является также причиной того, что клетки в легких, содержащие биогенные амины, не определяются и методом Севки.

Для идентификации клеток диффузной нейроэндокринной (APUD) системы в бронхиальном эпителии и паренхиме лёгких был применён комплекс взаимодополняющих методов, направленный на выявление как пептидных гормонов, так и биогенных аминов.

Аргирофильная реакция (импрегнация серебром) по методу Гримелиуса; Данный классический гистохимический метод основан на способности определённых клеточных гранул селективно восстанавливать ионы серебра из аммиачного раствора нитрата серебра до металлического серебра, что визуализируется в виде чёрно-коричневого осадка в цитоплазме. Известно, что аргирофильная реакция Гримелиуса выявляет преимущественно серотонин (5-гидрокситриптамин) и некоторые пептидные гормоны, содержащие остатки цистеина. Морфология и топическое распределение выявляемых аргирофильных клеток в лёгких человека полностью соответствуют картине, наблюдаемой для флюоресцирующих клеток, идентифицируемых после инкубации с предшественниками аминов (например, 5-гидрокситриптофаном). При этом установлено, что такие широко распространённые в лёгочной ткани пептиды, как бомбезин (GRP) и кальцитонин, не обладают свойством аргирофилии. Указанное позволяет сделать вывод о том, что при использовании аргирофильной реакции Гримелиуса в лёгких выявляется преимущественно пул клеток, содержащих биогенные амины (в первую очередь, серотонин), что имеет важное значение для понимания их возможной функциональной социализации.

Люминесцентно-гистохимический метод выявления моноаминов (метод глиоксиловой кислоты). Для более чувствительной детекции катехоламинов и серотонина на уровне отдельных клеточных гранул был использован современный люминесцентно-гистохимический метод. С целью сохранения лабильных моноаминов и предотвращения их окисления кусочки лёгочной ткани непосредственно после извлечения из организма незамедлительно замораживали в жидком азоте и помещали в криостат при температуре -20°C. На криостате готовили несущённые срезы толщиной 20-25 мкм, которые наклеивали на обезжиренные предметные стёкла. Срезы подвергали обработке свежеприготовленным 2% водным раствором глиоксиловой кислоты (рН 7.0-7.4) в течение 1-2 минут при комнатной температуре, после чего высушивали тёплым воздухом. Конденсация глиоксиловой кислоты с моноаминами в присутствии белков приводит к образованию высокофлуоресцирующих изохинолиновых производных.

Исследование препаратов проводили с помощью люминесцентного микроскопа «ЛЮМАМ-И2» с использованием ртутной лампы ДРШ-250 в качестве источника ультрафиолетового излучения. Для возбуждения флуоресценции использовали синий свет, пропускаемый интерференционным фильтром ФС-1 (толщиной 4 мм), с максимумом пропускания при длине волны 410 нм. Специфическое свечение моноаминов (серотонина, дофамина, норадреналина) регистрировалось в виде жёлто-зелёного или зелёного свечения цитоплазматических гранул на тёмном фоне. Документацию результатов осуществляли методом флуоресцентной микрофотографии с использованием высокочувствительной фотоплёнки РФ-

Контроль специфичности и сравнительный анализ методов:

Для контроля специфичности люминесцентной реакции параллельно исследовали срезы-близнецы, не инкубированные в глиоксиловой кислоте. В этих контрольных препаратах специфического свечения структур не наблюдалось, что подтверждало химическую природу регистрируемой флуоресценции. Для прямой корреляции данных и верификации клеточной

идентичности в ряде случаев один и тот же гистологический срез последовательно изучали: сначала методом люминесцентной микроскопии, фиксируя флуоресцирующие клетки, а затем проводили его импрегнацию серебром по методу Гримелиуса. Такой подход позволил напрямую сопоставить популяции люминесцирующих и аргирофильных клеток, установив степень их совпадения и выявить возможные субпопуляции. В отдельной серии экспериментов была предпринята попытка комбинированного окрашивания: после обработки глиоксиловой кислотой срезы окрашивали по методу Массона-Гамперля (модификация аргентаффинной реакции). Однако положительных результатов получено не было, что, по-видимому, является следствием более высокой аналитической чувствительности люминесцентно-гистохимического метода, позволяющего визуализировать меньшие концентрации аминов, недостаточные для проявления классической аргентаффинной реакции.

Гистохимическое выявление ацетилхолинэстеразы:

Для оценки состояния холинергической иннервации стенок бронхов и сосудов, а также идентификации соответствующих нервных волокон и окончаний, применяли высокоспецифичный гистохимический метод выявления фермента ацетилхолинэстеразы по М. Карнаковскому и Л. Рутс в модификации. Метод основан на ферментативном гидролизе субстрата (ацетилтихолин йодида) с образованием тиохолина, который вступает в реакцию с ионами меди, образуя нерастворимый комплекс, визуализируемый далее в виде коричневого или чёрного осадка сульфида меди в местах локализации фермента.

Морфометрический анализ:

Количественный анализ гистологических и иммуногистохимических препаратов проводили с помощью системы компьютерного анализа изображений. Исследование выполняли с использованием светового микроскопа Leica DM 2500, оснащённого цифровой камерой высокого разрешения Leica DFC 320. Полученные цифровые микрофотографии с

разрешением не менее 5 мегапикселей передавали на персональный компьютер для последующей обработки. Количественный подсчёт и измерение морфологических структур осуществляли в специализированном программном обеспечении для морфометрии «Image Scope Color» (или аналог). Для обеспечения репрезентативности и статистической достоверности в каждом гистологическом препарате проводили анализ 10 случайно выбранных, но стандартизированных по локализации полей зрения (например, 5 полей в стенке бронха и 5 в прилежащей паренхиме) при стандартном увеличении ($\times 400$). Измеряли следующие параметры: площадь исследуемых структур, линейные размеры, численную плотность клеток на единицу площади, процентное соотношение различных клеточных типов.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ)

Иммуногистохимические исследования проводили на парафиновых срезах толщиной 3-4 мкм с целью оценки пролиферативной активности, апоптотического потенциала и характера лимфоидной инфильтрации.

Протокол иммуногистохимического окрашивания: После процедуры депарафинизации и регидратации проводили блокирование эндогенной пероксидазы 3% раствором перекиси водорода. Для демаскировки антигенов срезы обрабатывали термически в цитратном буфере (pH 6.0) в водяной бане при 96°C в течение 20 минут. Далее наносили первичные моноклональные мышиные антитела к следующим маркерам:

Ki-67 (клон MIB-1) -маркёр пролиферативной активности клеток;

Bcl-2 - антиапоптотический белок;

CD3 - маркёр Т-лимфоцитов;

CD20 (клон L26) -маркёр В-лимфоцитов.

Таблица 2.2.1

Моноклональные антитела используемые в исследовании

Маркер	Производитель	Клон	Кол-во
CD 3	Thermo Fisher Scientific	UCHT1 Mouse Anti-Human	1:100
CD20	Thermo Fisher Scientific	L26, mouse	1:100

CD163	Cusabio	RM3/1	1:100
Ki-67	DAKO	МИБ-1	1:75
BCL2	Dako	124	1:100

Все антитела (производства Novocastra, Великобритания) применяли в рабочем разведении 1:100. Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 60 минут при комнатной температуре в увлажнённой камере (Таблица 2.2.1).

Для визуализации реакции использовали универсальную двухэтапную систему детекции на основе стрептавидин-биотинового комплекса. На первом этапе в качестве вторичных антител применяли универсальный набор биотинилированных антимышиных иммуноглобулинов. На втором этапе наносили преформированный комплекс авидина с биотинилированной пероксидазой хрена (ABC-комплект). Реакцию выявляли с помощью хромогена 3,3'-диаминобензидина (DAB), который в присутствии пероксидазы и перекиси водорода образовывал нерастворимый коричневый осадок в местах локализации антигена. Срезы докрашивали гематоксилином Майера, обезвоживали и заключали в бальзам.

Контроль специфичности и оценка результатов: Отрицательный контроль реакции включал замену первичных антител на буфер или изотипический контроль мышиных IgG соответствующей концентрации. Положительный контроль проводили на срезах ткани-мишени с известной экспрессией исследуемых маркёров (например, миндаины для CD3/CD20). Количественную оценку результатов ИГХ-реакции проводили путём автоматизированного подсчёта иммунопозитивных ядер (для Ki-67, Bcl-2) или цитоплазмы/мембраны (для CD3, CD20) с использованием той же системы микроскопии и программного обеспечения. Количество

положительных клеток автоматически подсчитывали в 10 случайно выбранных, но репрезентативных полях зрения при увеличении $\times 400$.

Изучение состояния CD3 и CD20 проводили методом ИГХ с использованием антител CD3 (UCHL1 Mouse Anti-Human) и CD20 (L26, mouse) с усилителем сигнала (Thermo Fisher Scientific) Opti View DAB IHC Detection Kit. При этом изучали состояние В-и Т-лимфоцитов, являющихся компонентами клеточного и гуморального иммунитета в дыхательных органах.

В качестве вторичных антител использовалась универсальная система обнаружения, включающая биотинированные антитела к мышам. Для окрашивания разработана пероксидазная активность с помощью комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой и диаминобензидина. Количество иммунопозитивных клеток автоматически рассчитывалось в 10-15 полях зрения на микрослайд и определялся средний процент иммунопозитивных клеток.

После обработки срезов в микроволновом режиме проводили инкубацию с первичными антителами (2 раза по 5 минут с 2-минутным интервалом и силой 650 Вт). На следующих этапах использовали КИТ (EnVision, Mouse/Rabbit) и хромоген диаминобензидин предприятия DAKO, а ядро клетки окрашивали гематоксилином Майера.

Экспрессию маркеров оценивали в промилледах по количеству иммунопозитивных клеток органов дыхания на 1000 клеток в репрезентативных полях микроскопа при увеличении $\times 400$. ИГХ-реакция принималась положительной при окраске $>50\%$ клеток бронхов различного калибра и перибронхиальной легочной ткани (ядер для KI67) или одиночных клеток CD20.

По количественным показателям клеточной смертности и пролиферативной активности изучали клетки эпителия СЛ стенок бронхов различного калибра и параметры клеточного обновления перибронхиальной легочной ткани с применением методов определения МИ и АИ, а также

КІ67. При этом подсчет ядер, форм митоза и апоптотических телец, обозначенных КІ67, проводился с учетом не менее 1000 опухолевых клеток в максимальном количестве репрезентативных полей зрения при увеличении микроскопа на x1000. Результаты отражены в промилле.

BCL2 (124) использовали для изучения антиапоптотического фактора в клетках эпителия ЩЖ стенки бронхов различного калибра и клетках перибронхиальной легочной паренхимы.

Для всех антител использовали полуавтоматический метод ИГХ. Для проведения реакции с антителами и NordiQC (Ventana Medical Systems, Inc., США) на основании руководств по внешнему контролю качества использовали иммуногистотейнер VENTANA Bench Mark ULTRA (Ventana Medical Systems, Inc., США).

Изучение фенотипа КІ67 и BCL2 проводили с использованием следующих антител, работающих методом ИГХ: КІ67 (MIB-1) и BCL2 (124). Время инкубации с первичными антителами составило 30 минут. Система обнаружения - EnVision FLEX для Dako Autostainer Link 48 (Dako An Agilent Technologies Company). В качестве хромогена использовали диаминобензидин (ДАБ). Демаскировку проводили в модуле предварительной обработки (PTModule) для иммуно-автостайнера Dako Autostainer Link 48 в буфере с pH 9,0 при температуре 97°C в течение 25 минут. При отсутствии ядерного ИГХ окрашивания хотя бы одного маркера был диагностирован положительный фенотип КІ67. Интенсивность ИГХ окраски ядра оценивали по 3-х балльной системе: 0 - окраски не наблюдалось; 1 - легкая окраска; 2 - умеренно наблюдаемая окраска; 3 - сильная яркая окраска. В зависимости от того, какой процент всего воспалительного поля покрыт окрашенными ядрами, все случаи были разделены на четыре группы: 1-я группа – общая.

ИГХ-реакция была оценена J. Rajcani и соавторами в модифицированном виде: отрицательная - 0 (менее 0,1% окрашенных клеток), слабоположительная - 1 (10% окрашенных клеток или менее),

умеренно положительная - 2 (11 - 49% окрашенных клеток), сильноположительная - 3 (50 - 89% окрашенных клеток) и четко положительная - 4 (90% и более окрашенных клеток) (Таблица 2.2.2).

Таблица 2.2.2

Оценка интенсивности иммуногистохимической реакции J.Rajcani и соавт.

Балльная шкала	Диапазон положительных клеток (%)	Вербальная оценка
4	$\geq 90 \%$	Выраженная позитивная экспрессия
3	50-89 %	Сильная позитивная экспрессия
2	11-49 %	Средняя позитивная экспрессия
1	$\leq 10 \%$	Слабая позитивная экспрессия
0	$<0,1 \%$	Негативная экспрессия

Результаты выражали в виде:

- 1) абсолютного числа позитивных клеток на поле зрения;
- 2) процентного отношения позитивных клеток к общему числу клеток в данной популяции или исследуемой области. Положительная экспрессия изучаемых маркёров наблюдалась в различных анатомических областях бронхиального дерева и лёгочной паренхимы, что отражало их вовлечённость в ключевые морфологические процессы как в условиях нормального пренатального и постнатального онтогенеза, так и при развитии воспалительных и репаративных патологий.

Этапы иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

№	Иммуногистохимия	Реагенты	Время
1	Приготовление срезов толщиной 4 мкм	Полилизинированные стекла	
2	Сушка срезов		24 часа при комнатной температуре
3	Сушка в термостате		T-55-60° 60 минут
4	Депарафинизация	Орто-Ксилол	10 минут 3 раза
5	Дегидратация	Соирт 96%	3 мин 3 раза
6	Регидратация	Дистиллированная вода	10 мин
7	Демаскировка	Демаскирующий буфер	30-40 минут в воде температурой 98°
8	Мойка	Раствор представляет собой Трис-буфер (pH=7,5)	5 минут
9	Блокирование эндогенной пероксидазы	Перекись водорода 3%	5 минут
10	Мойка	Дистиллированная вода	3 минут
11	Обнаружение и инкубация первичных (первичных) антител	Соецифические антитела	20-30 минут
12	Мойка	Раствор представляет собой Трис-буфер (pH=7,5)	5 минут
13	Обнаружение и инкубация первичных (первичных) антител	Визуальный тзм	20-30 минут
14	Мойка	Раствор представляет собой Трис-буфер (pH=7,5)	5 минут
15	Отжиг с диаминобензидином	DAВ-хромоген	5 минут
16	Мойка	Дистиллированная вода	3 минут
17	Краска	Гемотоксилин Майера	5 минут
18	Мойка	Проточная вода	1 минут
19	Дегидратация	Соирт 96%	2 раза по 5 минут
20	Десоиртизация	Орто-ксилол	2 раза по 5 минут
21	Заключение	Бальзам, покровные стекла	

3) Обработка и анализ всех полученных количественных данных проводились с применением современного статистического программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0 и GraphPad Prism 9.0. Проверка исходных данных на соответствие закону нормального распределения осуществлялась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. В зависимости от типа данных, вида распределения и целей анализа применяли следующие статистические методы и критерии:

Шкала интенсивности насыщения иммуногистохимического окрашивания

Оценочные признаки	Объяснение	Шкала цветового индикатора
«-»	Нет реакции	
«+»	Низкая экспрессия	
«++»	Слабая экспрессия	
«+++»	Высокая экспрессия	

Примечание: данный цветовой показатель характеризует степень насыщенности окраски при образовании комплекса АГ+АТ.

Любую позитивную экспрессию целесообразно обозначать интенсивной окраской. Чем темнее окраска, тем выше степень чувствительности к маркерам.

Интенсивность окрашивания клеток (или их ядер - для белка Ki-67) визуальным оценивается в баллах от 0 до 3 (отрицательные, слабые, умеренно окрашенные). Процент положительно окрашенных клеток рассчитывается исходя из интенсивности каждого показателя (минимальный для 500 эпителиальных и 500 стромальных клеток эндометрия в 10 полях зрения при увеличении микроскопа x400).

Коэффициент выражения для каждого наблюдения рассчитывается по формуле [187]:

$$K=1001 \times (BP) / 100$$

Здесь:

В - интенсивность окрашивания в точках (от 0 до 3);

- Р - доля окрашенных клеток при каждом значении В (от 0 до 100%).

Этот коэффициент разрабатывается на основе интенсивности окрашивания в клетках и их процентной доли, что важно для определения общего показателя чувствительности к маркерам.

Статистические методы исследования.

Сравнение количественных показателей между группами:

Для сравнения двух независимых выборок, данные в которых подчинялись нормальному распределению, использовался параметрический t-критерий Стьюдента (Student's t-test) для независимых выборок. Предварительно оценивалось равенство дисперсий с помощью F-теста (критерий Левина).

При нарушении условий нормальности распределения или для сравнения порядковых данных применялись непараметрические аналоги: U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U test) для двух независимых групп и H-критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test) для трёх и более независимых групп.

Для оценки динамики изменений внутри одной и той же группы в разные моменты времени (например, до и после лечения) использовался парный t-критерий Стьюдента (paired t-test) или его непараметрический аналог — критерий Вилкоксона (Wilcoxon signed-rank test).

Анализ качественных (категориальных) данных и частот: Сравнение частот встречаемости признаков (например, наличие/отсутствие определённого маркера, половая принадлежность) между двумя и более независимыми группами проводилось с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона.

При анализе таблиц сопряжённости 2×2 в случае, если ожидаемые частоты в любой из ячеек были менее 10, применялась поправка Йейтса на непрерывность (Yates's correction for continuity).

Если ожидаемые частоты в любой ячейке таблицы 2×2 были менее 5 (или 6, в зависимости от консервативного подхода), использовался точный двусторонний критерий Фишера (Fisher's exact test) как более корректный метод в условиях малых выборок.

Представление результатов: Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлены в тексте и таблицах в формате $M \pm m$, где M - выборочное среднее арифметическое (mean), а m - стандартная ошибка среднего (standard error of the mean, SEM).

Количественные данные, имеющие нормальное распределение, но требующие отражения разброса, а также основные морфометрические показатели представлены как $M \pm SD$, где SD - стандартное отклонение (standard deviation).

Оценка силы и клинической значимости эффектов: Для оценки величины и направления различий между группами по дихотомическим исходам (например, развитие осложнения «да/нет») рассчитывалась мера ассоциации - отношение шансов (Odds Ratio, OR) с построением соответствующего 95% доверительного интервала (95% CI).

Интерпретация OR: значение >1 указывает на повышение шансов наступления события в исследуемой группе по сравнению с контрольной, значение <1 — на снижение.

Для расчета отношения шансов, их доверительных интервалов, а также других мета-аналитических показателей использовалась социализированная электронная таблица «Effect Size Calculator.xls», основанная на стандартных эпидемиологических формулах.

Морфометрический и корреляционный анализ:

Данные, полученные при морфометрическом исследовании (площади, плотности, линейные размеры), подвергались вариационно-статистической обработке с использованием описанных выше параметрических и непараметрических критериев.

Для изучения взаимосвязи между двумя количественными показателями рассчитывался коэффициент корреляции. При нормальном распределении данных применялся коэффициент корреляции Пирсона (r), при отклонении от нормы - коэффициент корреляции Спирмена (ρ).

Уровень статистической значимости и программное обеспечение: Во всех видах анализа за пороговый уровень статистической значимости (p -value) принималось значение $p < 0,05$. Результаты с p -значением в диапазоне $0,05 \leq p < 0,1$ рассматривались как тенденция к различию и интерпретировались с осторожностью.

Все графические материалы (диаграммы размаха, столбиковые диаграммы с ошибками) были построены с помощью встроенных модулей GraphPad Prism 9.0.

Итоговое обсуждение результатов в разделе «Обсуждение» сфокусировано на выводах, основанных на статистически значимых различиях ($p < 0,05$), выявленных в ходе проведенного комплексного анализа.

ГЛАВА III.

3.1. Морфофункциональные особенности развития врожденного и приобретенного иммунитета и регуляторных структур при бронхоэктазиях у детей

В настоящем разделе представлены результаты оригинального морфологического исследования образцов лёгочной ткани, полученных от детей с хирургически верифицированной бронхоэктатической болезнью. Было проведено комплексное исследование долей или резецированных фрагментов лёгких, удалённых в ходе плановых оперативных вмешательств по поводу локализованных, осложнённых форм бронхоэктазии. Общее количество проанализированных случаев составило $n=24$. Исследуемая когорта была сформирована из двух ключевых возрастных категорий: новорожденные ($n=6$), у которых патология носила врождённый или неонатальный характер, и дети в возрасте от 1 года до 8 лет ($n=18$) с приобретёнными (постнатальными) формами заболевания.

Принцип отбора материала.

Для всесторонней оценки морфофункционального состояния всего респираторного тракта забор патологоанатомического материала во всех наблюдениях осуществляли по стандартизированному протоколу. Из каждого операционного препарата целенаправленно отбирали фрагменты, гарантированно содержащие все ключевые структуры: бронхи крупного (долевые, сегментарные), среднего (субсегментарные) и малого (мелкие) диаметра, а также прилежащую лёгочную паренхиму (респираторный отдел). Такой подход позволил провести сравнительный анализ изменений на всех уровнях бронхиального дерева.

Характеристика выборки. Распределение пациентов по полу и возрасту, отражающее структуру исследуемой когорты, представлено в Таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1.**Распределение детей с бронхоэктазиями по полу и возрасту**

Дети с бронхоэктазами	М	Д	Всего
Новорожденные	4	2	6
Грудной возраст	5	1	6
Дошкольный возраст	4	2	6
Школьный возраст	6	0	6
Всего	19	5	24

Как видно из таблицы 3.1.1., в исследованной когорте отмечалось значительное преобладание пациентов мужского пола (79.2%), что соответствует литературным данным о большей распространённости и, возможно, более тяжёлом течении некоторых форм бронхоэктазии у мальчиков. Возрастное распределение было равномерным (по 25% в каждой из четырёх выделенных групп), что обеспечило репрезентативность анализа для разных этапов детства.

Патоморфологическая характеристика лёгочной ткани при бронхоэктазах.**Макроскопическая характеристика:**

При макроскопическом исследовании операционного материала выявлялись типичные для далеко зашедшей бронхоэктазные изменения. Фрагменты лёгких имели вид «сотового лёгкого» за счёт множественных цилиндрических и мешотчатых расширений бронхов, видимых как под плеврой, так и на разрезе. Консистенция ткани была плотно-эластической, что свидетельствовало о сочетании фиброза и остаточной воздушности. На разрезе стенки расширенных бронхов были утолщены, а их просветы содержали обильный гнойный или слизисто-гнойный экссудат желто-зелёного цвета. Паренхима между изменёнными бронхами часто выглядела соавшейся или, наоборот, эмфизематозной.

Изучение гистологических препаратов позволило установить, морфологическую полиморфность эпителия бронхов. Наиболее часто встречается многоядный реснитчатый эпителий. Этот эпителий отличается повышенной многоядностью за счет гиперплазии клеток. Реснички призматических эпителиоцитов выражены не по всей поверхности эпителия, а тем, где они имеются, отмечается их слипание. Наблюдается гиперплазия бокаловидных клеток. Среди эпителиоцитов располагаются также малые лимфоциты, которые проникают до поверхности эпителия. Обращается на себя внимание, что базальная мембрана эпителия слегка утолщена. Мышечная пластинка слизистой оболочки сохранна, местами разделена на отдельные пучки. Отмечается лимфоцитарная инфильтрация, как в собственной пластинке слизистой, так и под мышечной пластинкой.

Наряду с сохраненным эпителием на гистологических препаратах обнаруживаются участки бронхоэктазов, эпителий которых потерял свой типичную структуру. В этом эпителии на базальной мембране находится всего один ряд базальных клеток кубической формы или они вообще отсутствуют. Под эпителием слизистой оболочки густо инфильтрирована плазмócитами. Определяется наличие макрофагов, в том числе и многоядерных. Мышечная пластинка слизистой оболочки в этих участках отсутствует. слизистая оболочка бронхов содержит сосочковые разрастания, отмечается перибронхиальный склероз. В просвете бронхов находится экссудат с лейкоцитами. Респираторный отдел представлен как эмфизематозно расширенными альвеолами, так и участками ателектаза. В альвеолах находится серозная жидкость (Рис.3.1.1., 3.1.2).

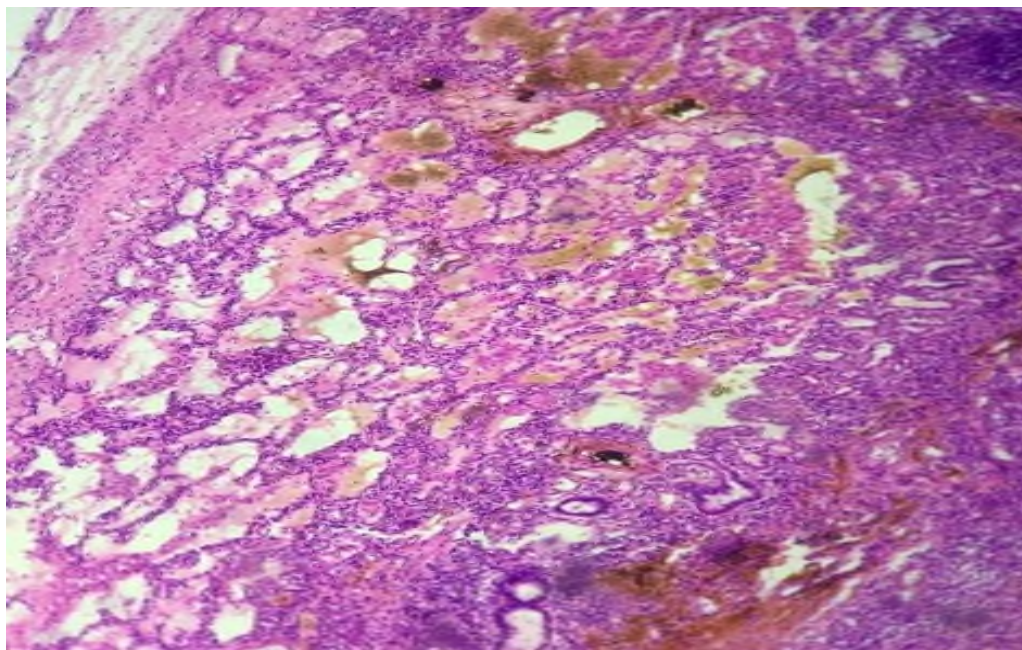


Рис. 3.1.1. Легкие новорожденного с бронхоэктазами на 21 сутки после рождения. В строме легкого выраженная инфильтрация лимфоцитами, в полости альвеол макрофаги.

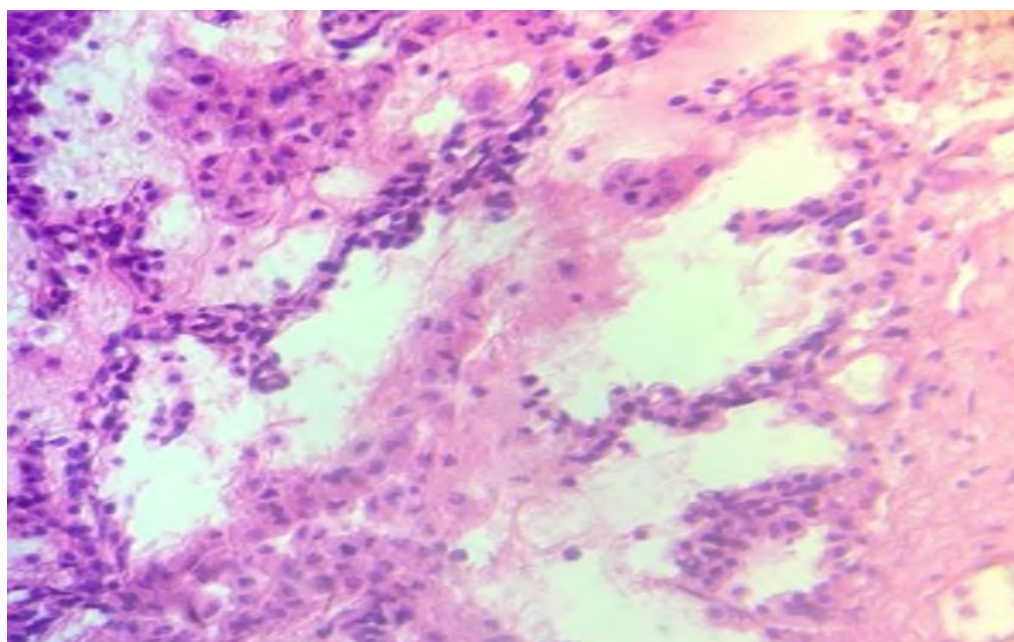


Рис. 3.1.2. Б –Эмфизематозное расширение альвеол и инфильтрация лимфоцитами и макрофагами интерстициальная ткань легкого. Окраска ГЭ. Ок. 40, об.10.

В интерстиции отмечается лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, в просвете некоторых альвеол – альвеолярные макрофаги (Рис.3.2.3). Железистый аппарат подвергнут дистрофии. В некоторых случаях хроническое воспаление приводит к дистрофическому изменению хрящей.

Описанные выше изменения свидетельствуют о наличии гнойного воспалительного процесса, который сопутствует бронхоэктатической болезни.

При средних и тяжелых формах болезни слизистой оболочки инфильтрируется лимфоцитами и тучными клетками. При тяжелой стадии заболевания эпителий однослойный недифференцированный. Ослабление защитных механизмов ведет к перестройке эпителия, гиперплазии бокаловидных клеток и бронхиальных желез, дискоординации секреции и нарушению мукоцилиарного транспорта. Усиливается секреция вязкой мокроты, возникает отек стенки бронха. Постепенно нарастает грануляционная ткань, гипертрофия мышечных пучков, периваскулярный склероз, а в дальнейшем фиброз мышечной оболочки бронха (Рис.3.1.4., 3.1.5.).

Формирование мукоцилиарной недостаточности обусловлено активным воспалительным процессом в бронхах, нарушением структуры слизистой оболочки бронхов, повышением вязкости бронхиального секрета и снижением частоты биения ресничек мерцательного эпителия. При хронической обструкции процесса наблюдаются десквамация эпителия, плоскоклеточная метаплазия, потеря ресничек реснитчатыми клетками (Рис.3.1.6, 3.1.7).

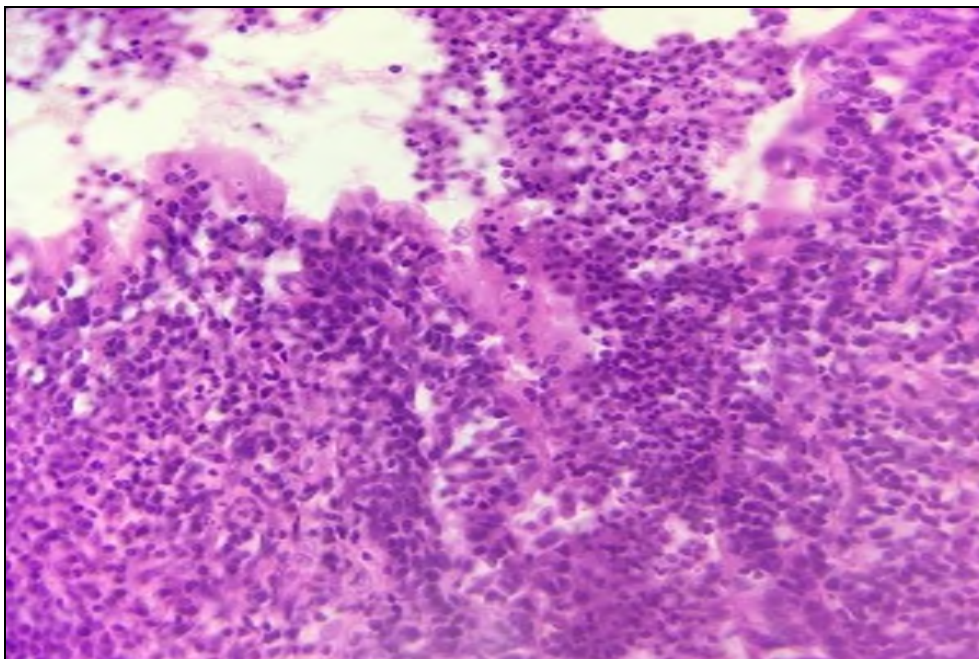


Рис. 3.1.3. Легкое ребенка 1,2 лет с диагнозом бронхоэктазии. В интерстициальной ткани легкого определяются нейтрофилы, макрофаги, массивная инфильтрация лимфоцитами. Окраска ГЭ. Ок. 40, об.10.

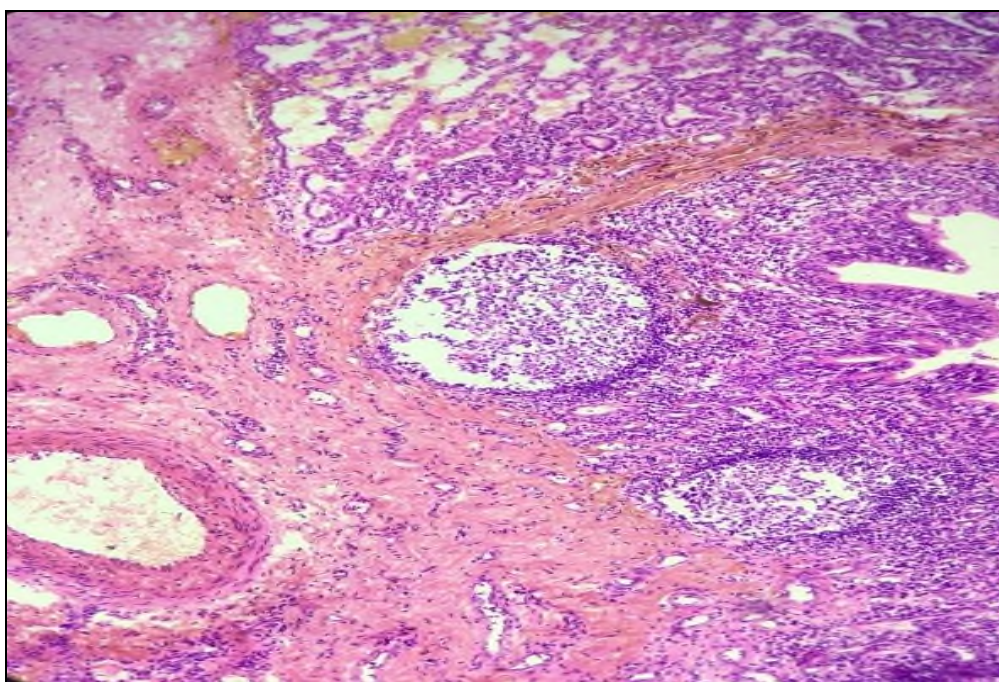


Рис. 3.2.4. Легкие ребенка 7 лет. Крупные очаги склероза и гнойного экссудата. Окраска ГЭ. Ок. 40, об.10.

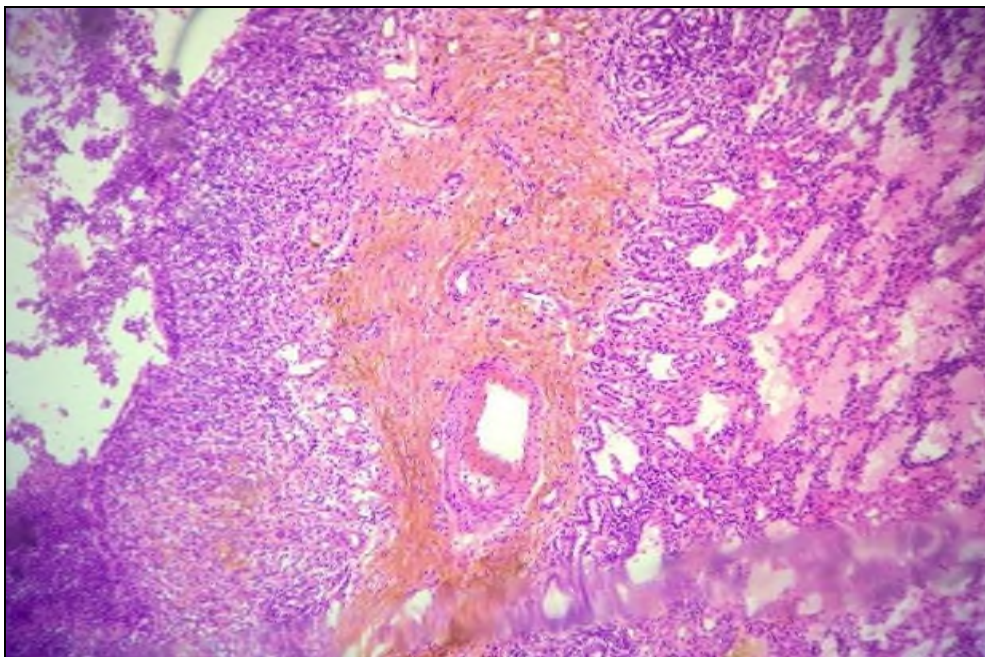


Рис. 3.2.5. Легкие ребенка 7 лет. Крупные очаги склероза и гнойного экссудата. Окраска ГЭ. Ок. 40, об.10.

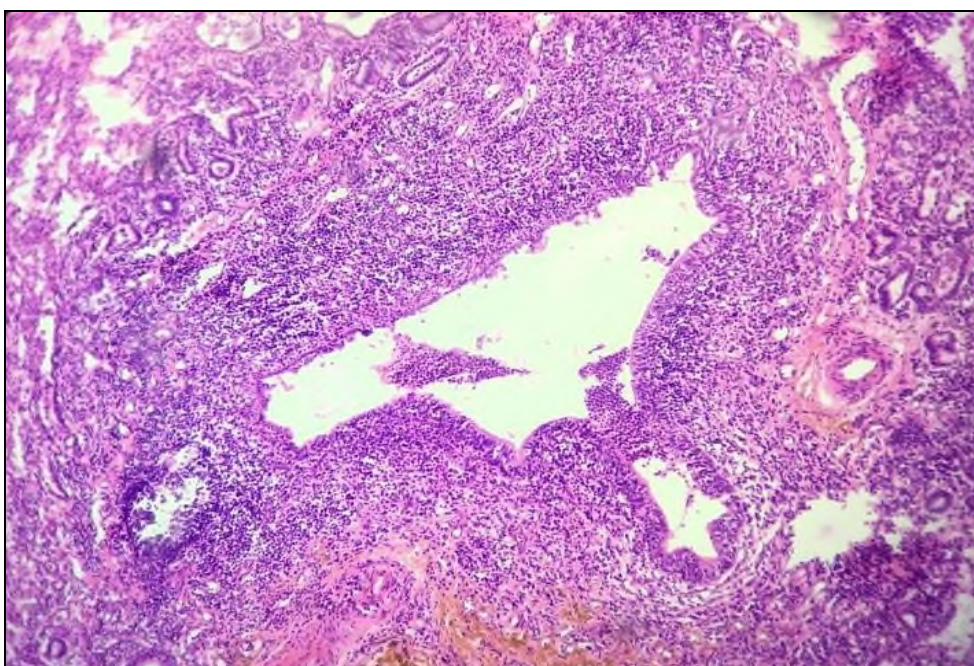


Рис. 3.1.6. Бронх малого калибра ребенка 1,5 месяцев. Метаплазия многорядного реснитчатого эпителия в многослойный плоский и выраженная лимфоцитарная инфильтрация в подслизистой оболочки бронха малого калибра. Окраска ГЭ. Ок. 40, об.10.

Хроническое течение процесса характеризуется миграцией преимущественно в подслизистый слой терминальных бронхиол полиморфно-ядерных лейкоцитов нейтрофильного ряда, макрофагов, лимфоцитов, с формированием лимфоидных инфильтратов, окружающих железы.

При обострении обструкции преобладает миграция полиморфно-ядерных лейкоцитов в толщу эпителия и в слизистой оболочки бронхов, а в бронхиолах диаметром менее 4 мм наблюдается инфильтрация всей стенки. В связи с отсутствием в бронхиолах адвентициальной оболочки воспаление может беспрепятственно переходить на легочную ткань с развитием, как правило, рентгенонегативных микропневмоний. Кроме того, при прогрессировании патологии достоверно увеличивается процент дыхательных путей, содержащих эти же клеточные элементы, а также лимфоциты и плазмоциты.

Накопление воспалительных клеток способствует увеличению толщины стенок малых дыхательных путей у пациентов с патологией и таким структурным изменениям, как эпителиальная метаплазия, увеличение гладких мышц, бокаловидных клеток, гиперплазия и гипертрофия желез подслизистой оболочки стенки бронхов.

Помимо структур, отражающих проявления хронического несоецифического воспалительного процесса, в легких больных отмечены признаки патологии врожденного и приобретенного характера. Кроме того, обнаружено перибронхиальное разрастание жировой ткани вокруг крупных бронхов. У некоторых исследуемых обращает на себя внимание наличие хрящей неправильной формы и очаги склероза, что также рассматривается как врожденный порок развития (Рис. 3.1.8).

Недоразвитие бронхиального дерева проявляется в том, что на территории крупных бронхов располагается большое число мелких бронхиальных трубочек. Аналогичные скопления бронхиальных трубочек малого диаметра встречаются также и в респираторного отдела.

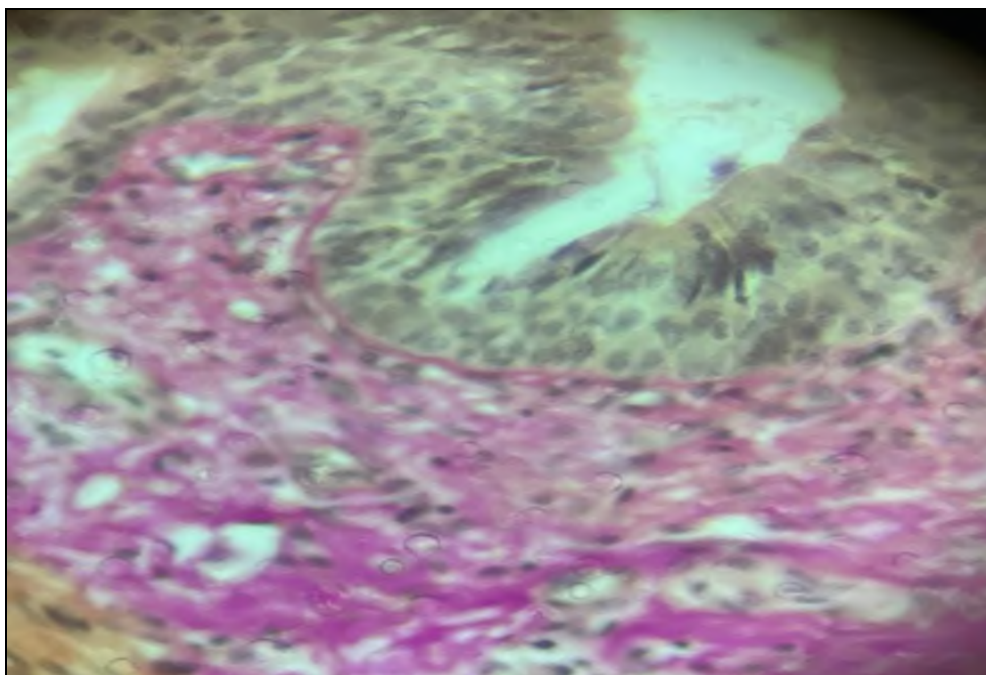


Рис. 3.1.7. Бронх среднего калибра ребенка в возрасте 2,3 года. Метаплазия многорядного реснитчатого эпителия в многослойный плоский и склероз подслизистой оболочки бронха. Окраска ГЭ. Ок. 40, об.10.

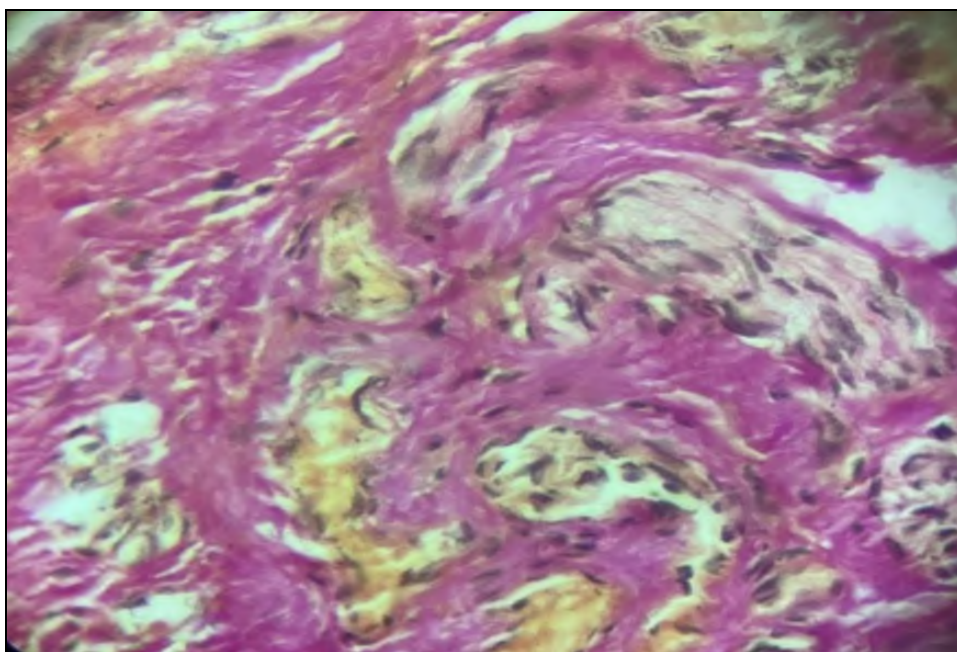


Рис. 3.1.8. Легкие ребенка 1 месяц после рождения. Очаг фиброза и склероза. Окраска ГЭ. Ок. 40, об.10.

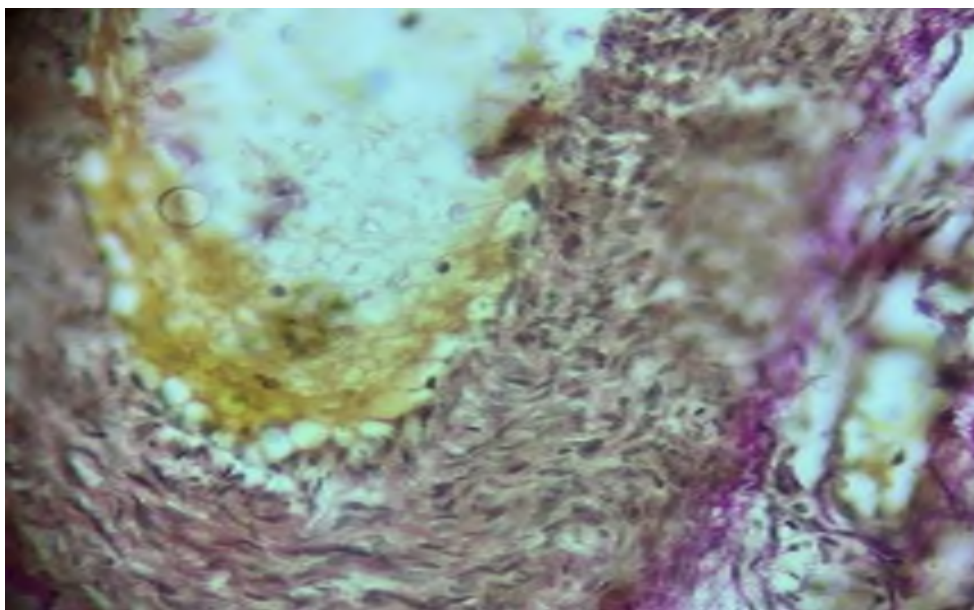


Рис. 3.1.9. Легкое грудного ребенка, умершего на 2 месяце жизни. Склероз и выраженное разволокнение средней стенки крупного кровеносного сосуда легкого. Пикринофилия коллагеновых волокон средней стенки крупного кровеносного сосуда легкого. Окраска по ВГ. Ок. 40, об.10.

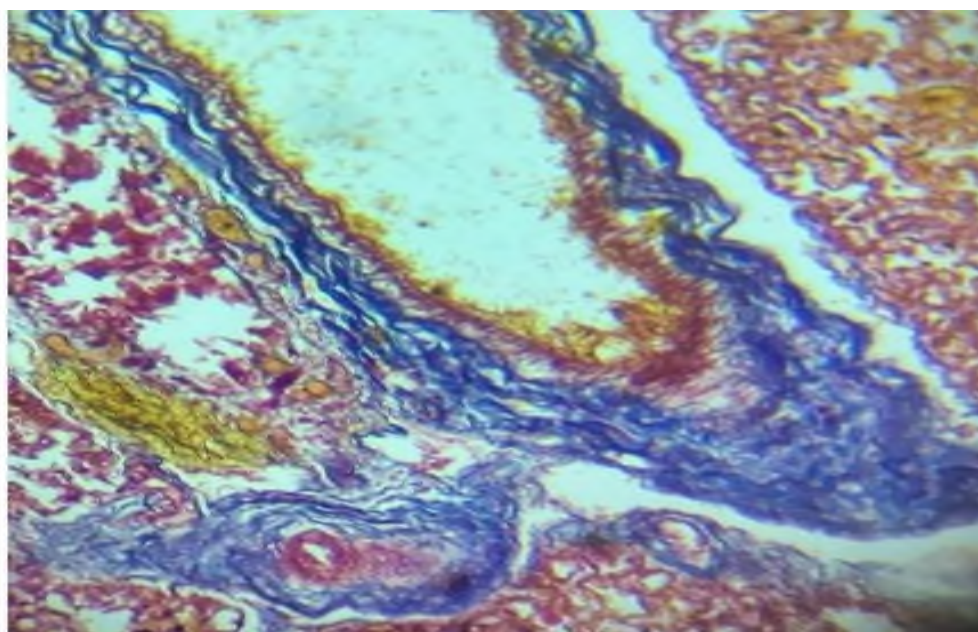


Рис. 3.1.10. Легкое ребенка, умершего через 1,5 месяца жизни. Гиперплазия коллагеновых волокон в стенке крупного и мелкого сосуда легкого. Гиперхромия коллагеновых волокон и выраженный склероз в легочной паренхиме. Окраска по методу Массона. Ок. 40, об.10.

В паренхиме легкого обнаруживаются обширные поля ателектазов, дегенеративные изменения в альвеолоцитах и эпителии бронхов.

Также, отмечается гиперплазия и метаплазия эпителия бронхиол в многослойный плоский эпителий в сочетании с мелкими участками эмфиземы в легких. Межальвеолярные перегородки утолщены, отечны; наблюдается пролиферация фибробластных элементов в интерстиции и волокнистых структур.

При измерении толщины (см. в пр. диагр. 3.1.1) слизистая оболочка крупных бронхов новорожденных с бронхоэктазами составила 18,5 мкм, бронхов средних калибров 9,6 мкм и бронхов малых калибров 6,0 мкм. При сопоставлении высоты эпителиального покрова к слизистой оболочки она превысила в главных и долевыми бронхах в 2,88 и в бронхах среднего калибра в 2,90 и в бронхах малого калибра в 1,64 раза. По сравнению с контрольной группой толщина крупных бронхов превысила в 0,64, средних бронхах в 0,91 и в мелких бронхах в 0,90 раза. Размеры бронхов при бронхоэктазиях увеличиваются с возрастом. Например, у новорожденных в контрольной группе крупные бронхи имеют средний диаметр около 18,3 мм, у детей дошкольного возраста с бронхоэктазиями около 76,7 мм. Высота слизистой оболочки также увеличивается с возрастом и размерами бронхов. Если, у новорожденных контрольной группы в крупных бронхах слизистой оболочки составляет около 9,4 мм, у новорожденных с бронхоэктазиями крупных бронхов слизистой оболочки под многослойным реснитчатым эпителием составляет около 9,8 мм, у детей дошкольного возраста - около 23,6 мм, у детей школьного возраста – около 36,2 мм.

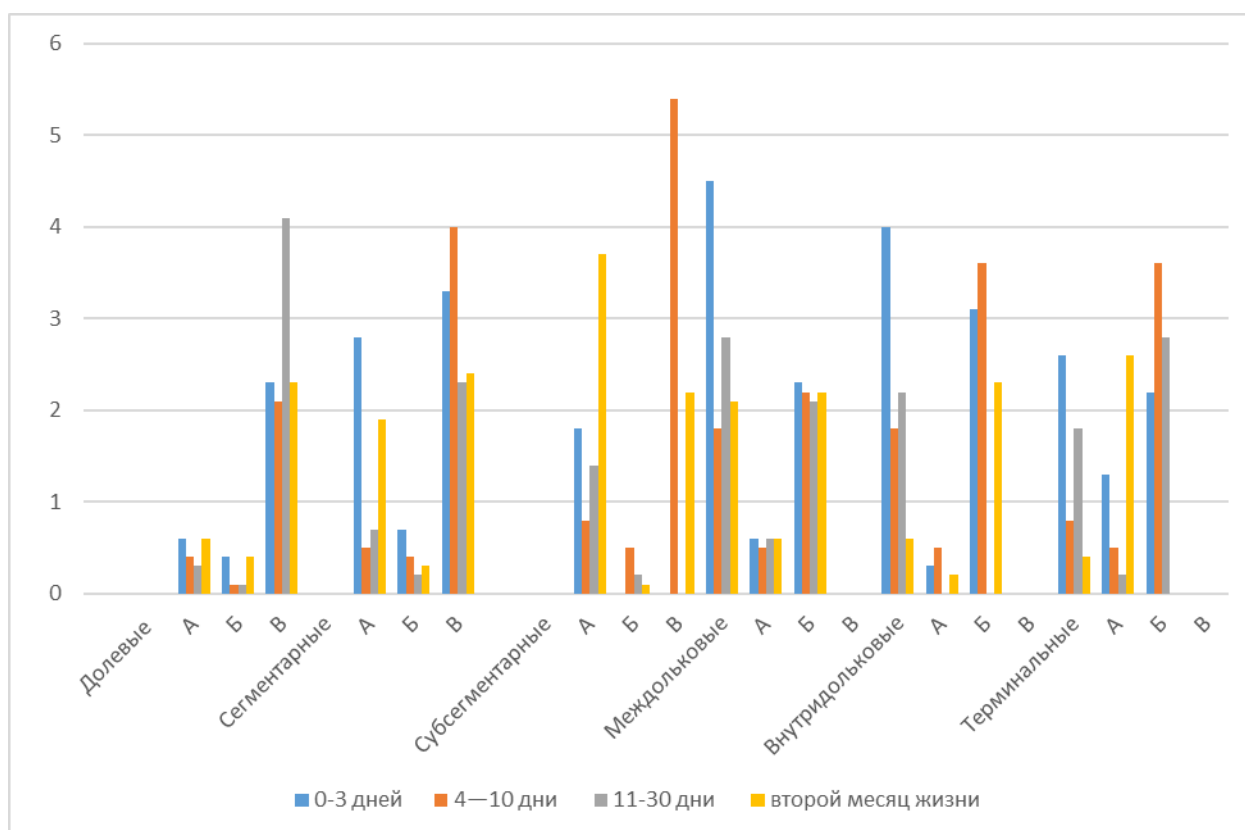


Диаграмма 3.1.1. Сравнительная характеристика морфометрических показателей слизистой и слизистой оболочки бронхов разного калибра у детей с бронхоэктазами ($M \pm m$)

Процентное количество лимфоцитов в слизистой оболочки бронхах новорожденных родившихся с бронхоэктазами по нашим данным составляет 16,10%, то в РО она равна 11,15%, а в слизистой оболочки 43,15%. При сравнение эпителия к слизистой оболочки в 4,25 раза больше, так как в слизистой оболочки обнаруживаются большие скопления лимфоцитов. В РО по сравнению с контрольной группой в 0,75 раза больше находятся лимфоциты. У детей грудного возраста с бронхоэктазами процент лимфоцитов примерно на том же уровне, что и у новорожденных с бронхоэктазами. У детей дошкольного и школьного возраста с бронхоэктазами наблюдается дальнейшее увеличение процента лимфоцитов, особенно в слизистой оболочки и РО легкого соответственно 18,80% и 46,78% (см. в пр.диагр. 3.1.2).

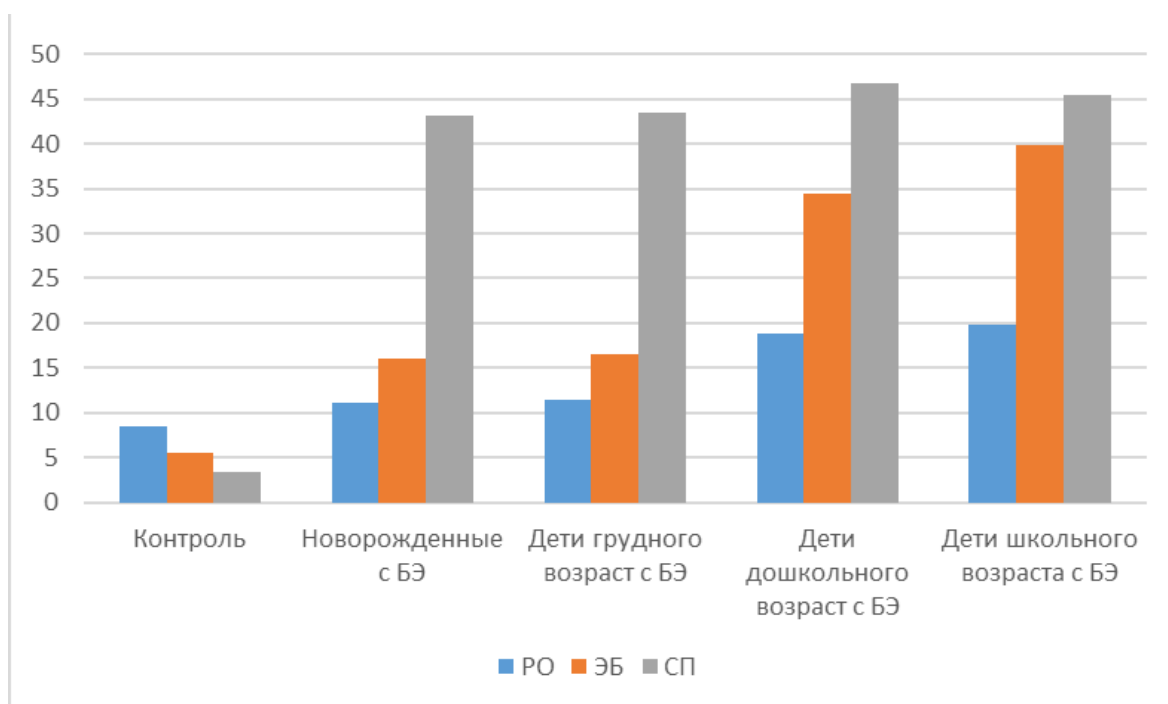


Диаграмма 3.1.2. Процентное количество лимфоцитов в бронхах и легких у детей с бронхоэктазами

Проведенное исследование показало, что при воспалительных процессах в легких, связанных с бронхоэктазами, отмечается взаимодействие иммунных и эндокринной системы в эпителии. По-видимому, совместное их расположение способствует выполнению лимфоцитами афферентной функции. Хорошо известна роль клеток АПУД-системы в развитии лёгкого и постнатальной перестройке кровообращения у плодов и новорождённых. Исследование наличия апудоцитов в легких при бронхоэктатической болезни позволило обнаружить их только в многорядном эпителии. Эти клетки относятся к открытому типу, имеют веретенообразную форму (Рис. 3.1.11).

Что касается эндокринного аппарата, то в легких у детей школьного возраста с воспалительными заболеваниями органов дыхания апудоциты определяются сравнительно редко. Они обнаруживаются лишь в некоторых бронхах, причем, преимущественной локализацией апудоцитов является сегментарные и междольковые бронхи. Тем не менее, если сравнить между собой состояние эндокринного аппарата легких здоровых людей и больных

пневмонией, то окажется, что у больных апудоциты обнаруживаются все же чаще.

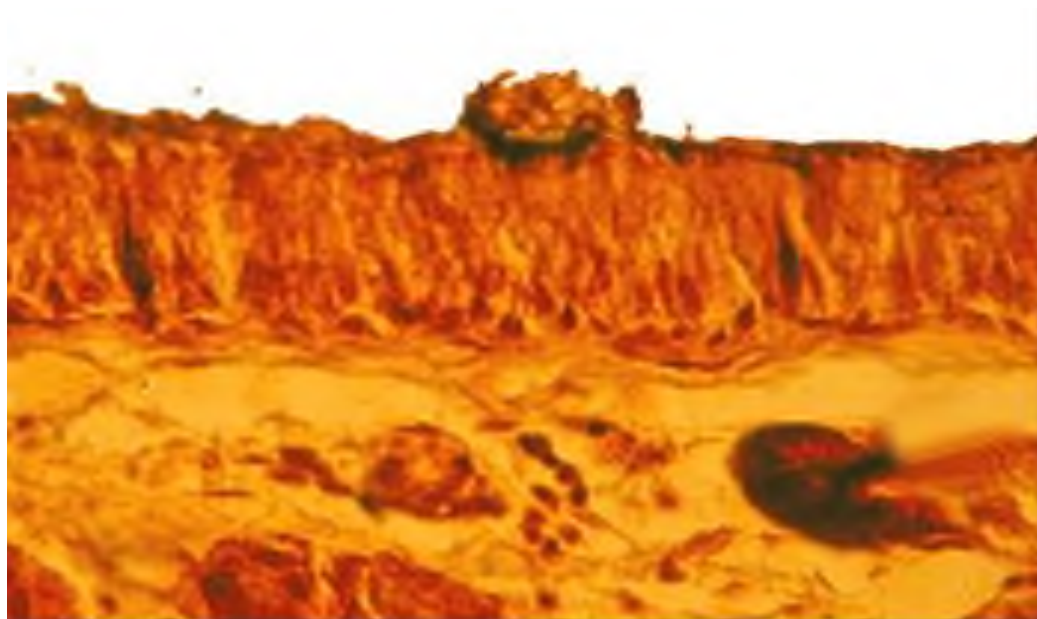


Рис. 3.1.11. Апудоциты открытого типа слизистой оболочки среднего бронха у ребенка 6 лет. Импрегнация по методу Гримелиуса. Об.10.х ок.40.

Определенный иллюстрацией сказанному может быть больной ребенок, оперированный по поводу хронического бронхита с бронхоэктазией. У него на поперечном срезе сегментарных бронхов располагалось в среднем 5,5 апудоцитов, субсегментарных – 3,6 и междольковых – 1,2. Многие апудоциты имели грушевидную форму с длинными апикальным отростком, достигающим просвета бронха. Некоторые из клеток были круглой формы, это клетки закрытого типа. Изредка в бронхах у этого пациента обнаруживались НЭТ. Реакция Массона-Гамперля в легких у детей, была отрицательной. На основе представленных данных в диаграмме (см. в пр.диагр. 3.1.3) в долевых бронхах у новорожденных с бронхоэктазиями количество апудоцитов и НЭТ ниже, чем в контрольной группе и составляет 0,2 на 1 мм длины бронха, а НЭТ – 0,8 на 1 мм. В грудном и школьном возрасте наблюдается снижение количества апудоцитов и НЭТ в сравнении с новорожденными контрольной группы. В сегментарных, субсегментарных, междольковых и внутридольковых бронхах

в общем, наблюдается повышение количества апудоцитов и НЭТ с возрастом, особенно в грудном и школьном возрасте.

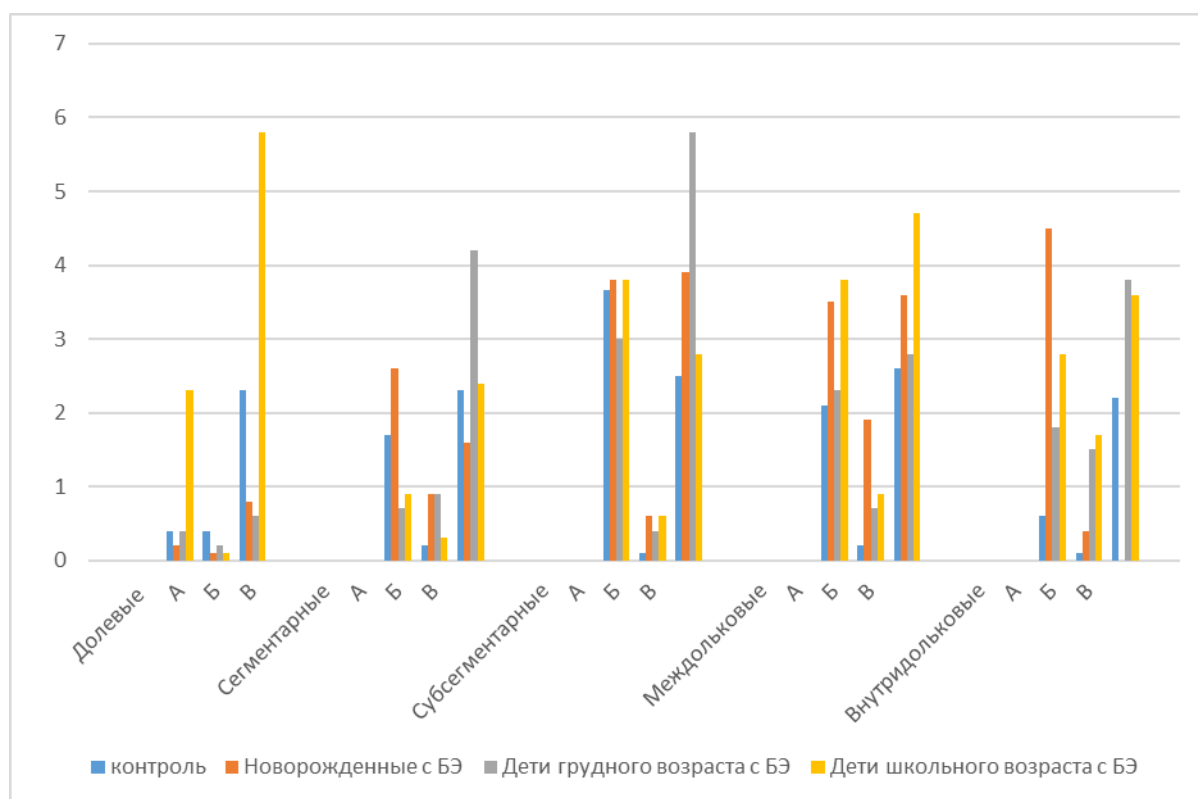


Диаграмма 3.1.3. Число апудоцитов и НЭТ в бронхиальном дереве (из расчета на 1 мм) в легких у детей с бронхоэктазами ($M \pm m$)

В терминальных бронхах количество апудоцитов и НЭТ также повышается с возрастом, но по сравнению с контрольной группой дети с бронхоэктазиями имеют обычно более низкое количество апудоцитов и НЭТ. При нарушении структуры эпителия и отсутствии в нем эндокринных клеток, процессы иммуногенеза протекают под эпителием. Появление многочисленных плазмоцитов свидетельствует об интенсивной эфферентной фазе развития иммунитета.

При изучении иммуногистохимической реакции на Ki-67-позитивные клетки в легких новорожденных выявлены как в паренхиме легкого, так и в межуточной ткани. В межуточной ткани Ki-67-положительные клетки располагались равномерно по всему срезу в ацинусах в каждом поле зрения. В стенках крупных бронхов мы наблюдали единичные Ki-67-позитивные

клетки, распределенные по всей площади эпителия в количестве от 1 до 5 клеток (Рис. 3.1.12., 3.1.13), что составило в среднем $46,5 \pm \%$ от всего числа клеток в слизистой оболочки бронхов.

В мелких бронхах количество Ki-67-позитивных клеток доходило до 9 на одну альвеолу (Рис. 3.1.12). По локализации и интенсивности продукта иммуногистохимической реакции в клетках изученного материала обнаруживалось, что большие скопления Ki-67-позитивных клеток находились в мелких бронхах, чем в крупных.

Эти различия, указывающие на состояние процессов пролиферации в легких, были получены при подсчете числе меченых клеток. В таблице 3.1.2 представлены данные о выражении определенных белковых маркеров в клетках у детей с бронхоэктазиями. Результаты измерений приведены в процентах от общего числа клеток и представлены для следующих маркеров: CD3, CD20, Bcl-2 и Ki-67. На основе представленных данных в таблице 6.2.2., у новорожденных с бронхоэктазами процент клеток, экспрессирующих CD3 и CD20, составляет примерно 32,6% и 34,6% соответственно. Выражение Bcl-2 составляет около 4,3% клеток, а Ki-67 – около 46,3%. У детей грудного возраста с бронхоэктазами наблюдается повышенное выражение CD3 и CD20, составляющее примерно 35,6% и 36,2% соответственно (Рис. 3.1.14, 3.1.15).

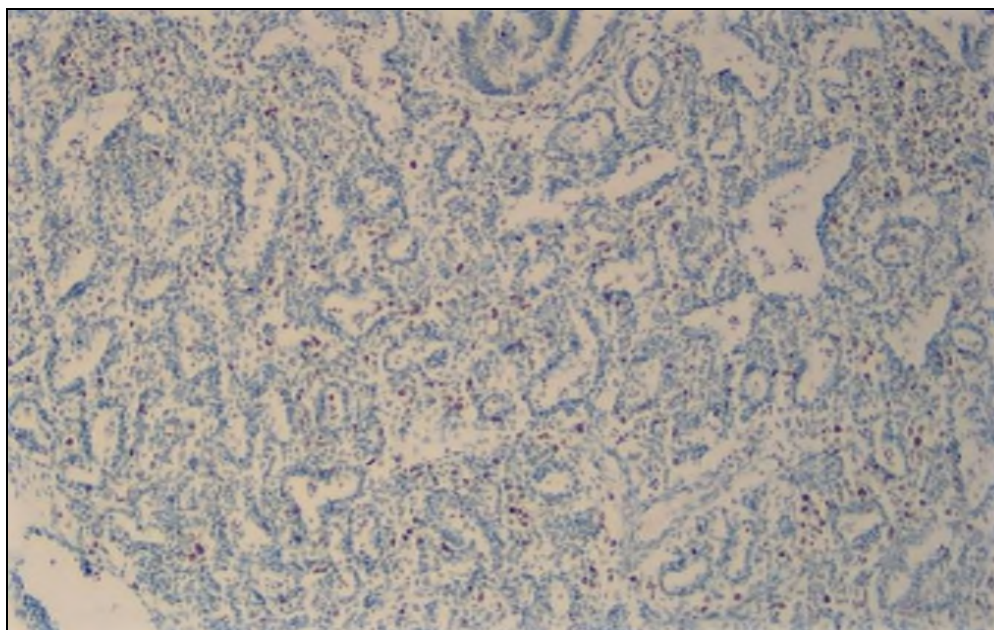


Рис. 3.1.12. Легкие новорожденного 21 сутки после рождения. А - Окрашивание на Ki-67 (ядра клеток коричневого цвета). В центре фото видны альвеолоциты с Ki-67 положительными клетками.

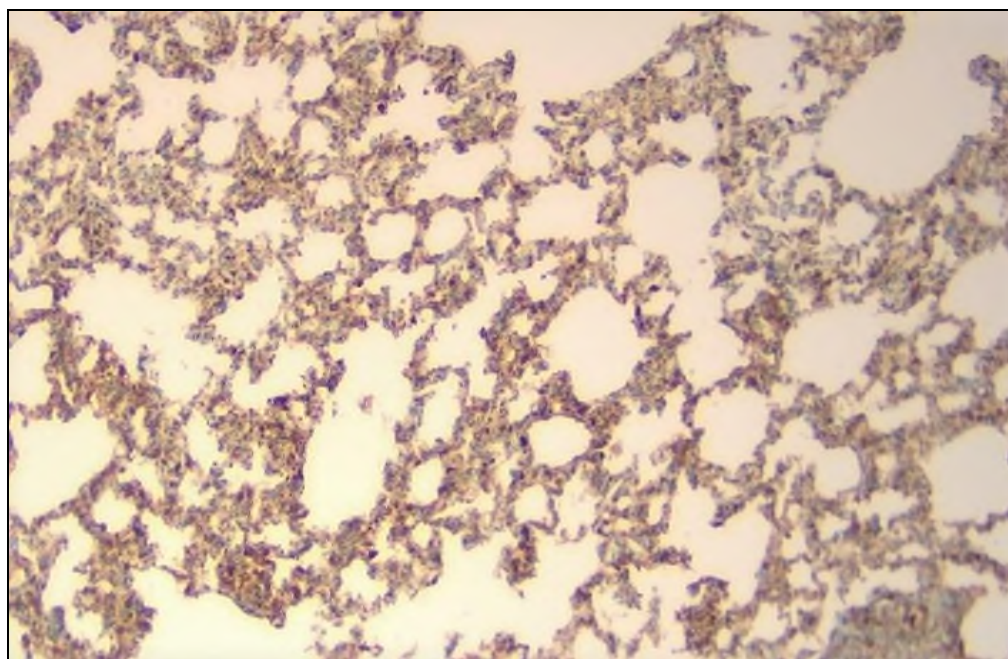


Рис. 3.1.13. Легкие новорожденного 21 сутки после рождения. В центре фото виден островок с Ki-67 положительными клетками, вокруг - ацинусы с многочисленными Ki-67 положительными клетками. Окраска DAB хромаген. Ок. 40, об.10.

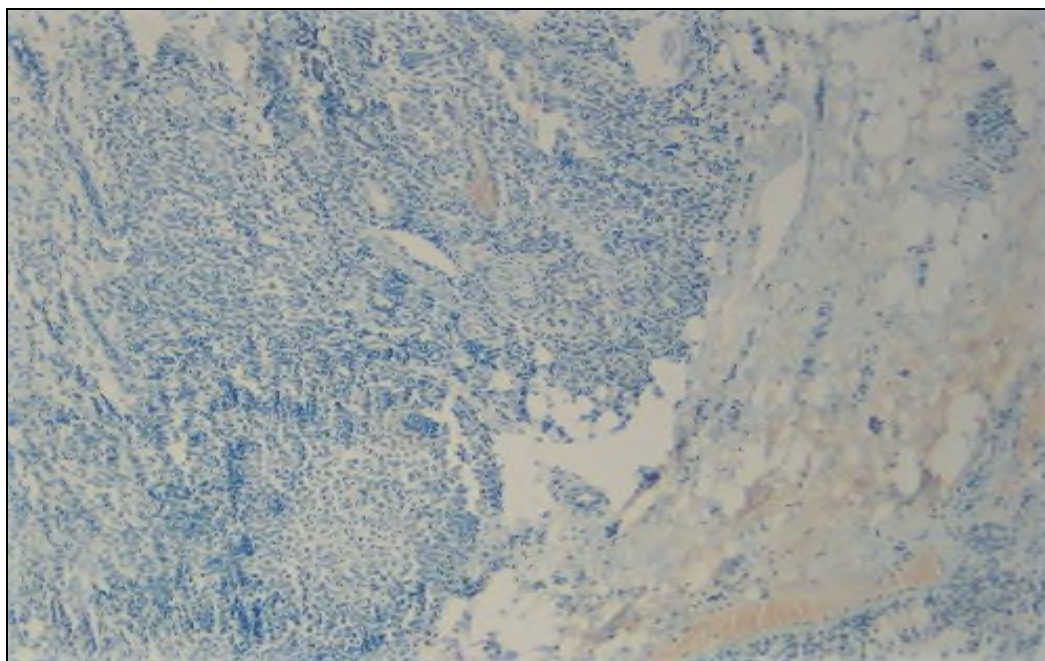


Рис. 3.1.14. Легкие ребенка 1 месяц после рождения. Иммуногистохимическая реакция на CD3- положительные клетки. Рядом с очагом фиброза и склероза определяются CD3 положительные клетки.

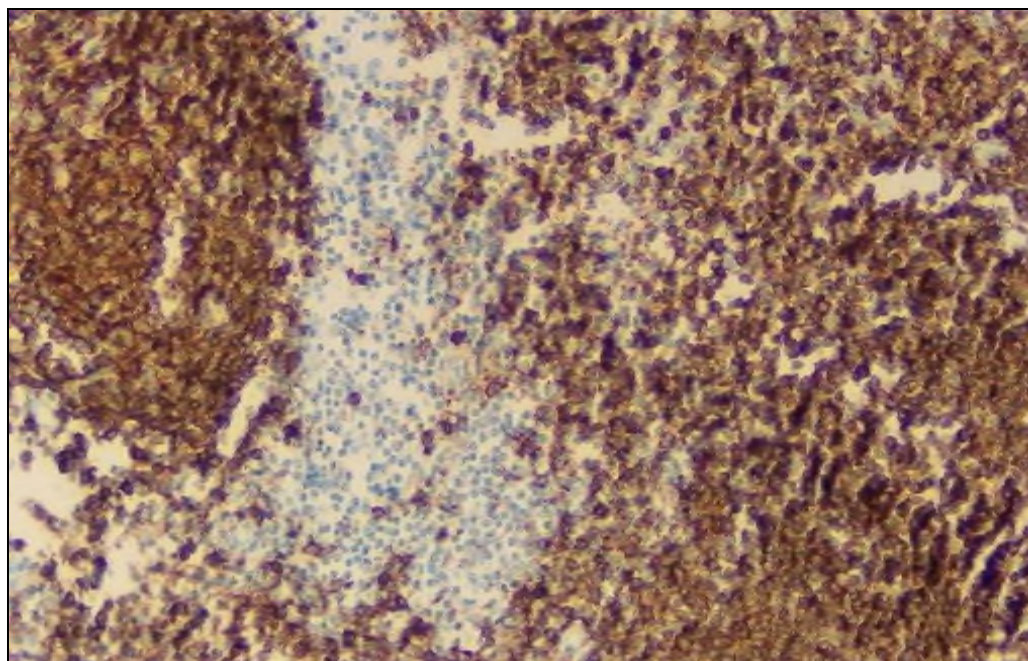


Рис. 3.1.15. Легкие ребенка 6 месяц после рождения. Иммуногистохимическая реакция на CD20- положительные клетки. Выраженные CD20 положительные клетки. Окраска DAB хромаген. Ок. 40, об.10.

Таблица. 3.1.2.

**Показатели иммуногистохимических исследований при бронхоэктазиях
(%)**

Дети с бронхоэктазами	CD3	CD20	Bcl-2	Ki-67
Новорожденные	32,6 ±2,8*	34,6 ±4,2*	4,3±2,8	46,3±3,6***
Грудной возраст	35,6 ±4,1	36,2 ±2,9**	4,8±3,4	49,2±4,6***
Дошкольный возраст	48,4 ±3,6***	53,8 ±3,7***	5,6±2,9	56,9±3,8***
Школьный возраст	56,1 ±4,3	56,3 ±3,9*	5,8±3,8	64,7±4,7***

Примечание: * - достоверность данных к показателям контрольной группы (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** P<0,001).

Выражение Bcl-2 составляет около 4,8%, а Ki-67 - около 49,2%. У детей дошкольного и школьного возраста с бронхоэктазами выражение CD3 и CD20 продолжает возрастать, достигая примерно 48,4% и 53,8% соответственно в дошкольном возрасте и 56,1% и 56,3% соответственно в школьном возрасте. Выражение Bcl-2 и Ki-67 также повышается с возрастом, достигая значений около 5,6% и 56,9% соответственно в дошкольном возрасте и 5,8% и 64,7% соответственно в школьном возрасте. Следует отметить, что эти данные указывают на изменения в выражении белковых маркеров в клетках у детей с бронхоэктазами в зависимости от возраста. Выражение CD3 и CD20 свидетельствует о активации иммунной системы, а выражение Bcl-2 и Ki-67 может указывать на изменения в клеточной выживаемости и пролиферации.

Результаты ИГХ исследования бронхов и легких у детей

Структуры бронхов и лёгких	CD3	CD20	Ki-67	Bcl-2
Бронхиальный эпителий	++	++	++	+
Базальная мембрана	++	++	+	-
Гладкая мышечная ткань бронхиальной стенки	+	++	+++	-
Интеральвеолярная септа	+++	+++	+++	++
Эндотелий кровеносных сосудов	+++	+++	++	+
Гладкая мышечная ткань сосудов	+	++	++	+
Перицитарные элементы кровеносных сосудов	+	++	+	+
Фиброзные зоны	++	++	+++	+

Примечание: - отсутствие выражения; + минимальное выражение; ++ среднее выражение; +++ высокий уровень выраженности изучаемого маркера.

Высокие уровни экспрессии (+++) для CD163, CD3, CD20 и Ki-67 в интеральвеолярных перегородках указывают на активное воспаление и пролиферацию клеток. Средняя экспрессия Bcl-2 (++) защищает от апоптоза.

Высокая экспрессия (+++) CD3 и CD20 в эндотелии сосудов свидетельствует об активном участии иммунных клеток в воспалительном процессе. В то же время CD163 и Ki-67 также проявляют активность (++), активность макрофагов и пролиферацию клеток.

В гладкой мышечной ткани кровеносных сосудов наблюдается умеренная экспрессия CD3 и CD20, что указывает на умеренную иммунную активность.

Минимальная экспрессия (+) перицитных элементов кровеносных сосудов CD3 и Ki-67 указывает на низкую активность этих маркеров в перицитах. Выражение Bcl-2 отсутствует (-), что указывает на низкую антиапоптотическую активность (Таблица 3.2.2).

Высокая экспрессия (+++) CD163 и Ki-67 в зонах фиброза респираторных отделов легких указывает на фиброз, сопровождающийся активным воспалением и пролиферацией клеток. Средняя экспрессия маркеров СК-5/6 и СК-8/18 (++) указывает на их участие в процессе фиброза. Выражение Bcl-2 отсутствует, что может указывать на активные процессы апоптоза в фиброзной зоне.

Таким образом, степень выраженности различных маркеров к хроническому воспалению в тканях легких и бронхов была различной. Бронхиальный эпителий проявляет высокую активность иммунным маркерам, в то время как базальная мембрана показывает умеренную экспрессию, особенно по иммунным маркерам. Фактор пролиферации активно проявляется в гладкой мышечной ткани бронхов, а также в интеральвеолярных перегородках и эндотелии сосудов. Фиброзные участки характеризуются выраженной выраженностью признаков воспаления и пролиферацией клеток, что свидетельствует о развитии фиброзных изменений в легких.

При анализе ИГХ исследований бронхов и легких бронхоэктатической болезни получены следующие результаты.

В бронхиальном эпителии выявлена выраженная экспрессия маркеров умеренная экспрессия CD163, CD3, CD20, Ki-67 (++) и слабая экспрессия Bcl-2 (+). Базальная мембрана показала умеренную экспрессию (++) всех маркеров, кроме Bcl-2. В интеральвеолярных перегородках выявлена выраженная экспрессия CD3, CD20 и Ki-67 (+++) и умеренная экспрессия Bcl-2 (++) . Эндотелий кровеносных сосудов характеризовался умеренной (++) и сильной (+++) экспрессией маркеров, особенно CD3, CD20. Сосудистая гладкомышечная ткань показала умеренную и выраженную экспрессию CD20 и Ki-67 (+++), перициты сосудов - слабую и умеренную экспрессию маркеров CD20 и Ki-67 (++) . Наблюдались зоны фиброза Bcl-2 и CD163 со слабым выражением (+).

Таким образом, результаты ИГХ исследования легочной ткани у детей с бронхоэктазами показали активацию Т-и В-зависимых компонентов иммунного ответа. Также отмечено, что маркер антиапоптотический фактор Bcl-2 и маркер пролиферации клеток Ki-67 достигли пика в период наблюдения.

С помощью широкомасштабной гистологической и ИГХ характеристики, наблюдалась активация иммунных ответов, связанных с перестройкой бронхиальной стенки в легочной ткани.

Резюме. У детей с бронхоэктазами наблюдаются заметные изменения в морфометрических показателях СО бронхов разного калибра. Эти изменения характеризуются значительным увеличением высоты эпителия и слизистая оболочка под многорядного реснитчатого эпителия. Чем старше больной ребенок, тем эти показатели больше.

Сравнив количественные показатели лимфоцитов при бронхоэктазиях у детей с данными контрольной группы, можно отметить, что число лимфоцитов у детей с бронхоэктазами значительно отличается от контрольной группы во всех возрастных категориях. У новорожденных детей с бронхоэктазами наблюдается достоверно высокий уровень лимфоцитов по сравнению с контрольной группой. Этот уровень остается высоким у детей грудного, дошкольного и школьного возраста с бронхоэктазами. Наибольшие различия по сравнению с контрольной группой наблюдаются у детей дошкольного и школьного возраста.

Сравнив показатели иммуногистохимических исследований при бронхоэктазиях у детей с данными контрольной группы, можно выявить различия. Уровень CD3+ клеток, который является маркером иммунной активности, значительно выше у детей с бронхоэктазами во всех возрастных категориях по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Этот уровень продолжает расти с увеличением возраста детей с бронхоэктазами. Уровень CD20+ клеток также выше у детей с бронхоэктазами во всех возрастных категориях по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). Этот

уровень также увеличивается с возрастом. Уровень Bcl-2, индикатора клеточной апоптоза, несколько выше у детей с бронхоэктазами, но различия в этом параметре не всегда статистически значимы. Уровень Ki-67, индикатора клеточной пролиферации, значительно выше у детей с бронхоэктазами во всех возрастных категориях по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Следовательно, у детей с бронхоэктазами наблюдаются изменения в иммуногистохимических показателях, указывающие на активацию иммунной системы и клеточную пролиферацию. Эти изменения могут быть связаны с воспалительными процессами и иммунными реакциями, которые характерны для данного состояния.

По сравнению с контролем у детей с бронхоэктазами в долевых, сегментарных бронхах наблюдается значительное увеличение числа апудоцитов и НЭТ во всех возрастных категориях. Эти различия статистически значимы ($p < 0,001$). Увеличение этого показателя становится более выраженным с увеличением возраста детей с бронхоэктазами. В субсегментарных, междольковых и внутридольковых бронхах и терминальных бронхиолах уровень апудоцитов и НЭТ также значительно выше у детей с бронхоэктазами. Эти различия статистически значимы ($p < 0,001$).

Таким образом, можно заключить, что у детей с бронхоэктазами наблюдается активация всех компонентов иммунной системы и значительное увеличение числа апудоцитов и НЭТ в бронхах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние пятьдесят лет методы лечения пациентов с заболеваниями лёгких претерпели лишь незначительные изменения. Решение данной сложной медицинской задачи требует внедрения инновационных подходов и стратегий, в том числе основанных на достижениях клеточной биологии. По мере углубления знаний о биологических механизмах, обеспечивающих защиту лёгочной ткани, а также о нарушениях этих путей, повышающих уязвимость лёгких к повреждениям, открываются новые терапевтические возможности.

Лёгкие, обладая чрезвычайно большой площадью поверхности, постоянно контактируют с множеством потенциально вредных факторов, включая патогенные микроорганизмы, аллергены и загрязняющие вещества. Для поддержания гомеостаза и предотвращения повреждений в дыхательной системе сформировались многоуровневые защитные механизмы. Врожденный иммунитет лёгких представлен как структурными клетками (эпителиоцитами и фибробластами), так и циркулирующими иммунными элементами, такими как нейтрофилы, моноциты и макрофаги. Дендритные и тучные клетки, несмотря на их кроветворное происхождение, постоянно присутствуют в лёгочной ткани и участвуют в распознавании и регуляции иммунных реакций.

Клетки врожденного иммунитета синтезируют широкий спектр растворимых факторов, обладающих прямым бактерицидным действием или способных опосредованно регулировать воспалительные процессы. В сочетании с адаптивным иммунитетом эти механизмы обеспечивают высокую устойчивость организма к инфекциям дыхательных путей, что подтверждается низкой частотой лёгочных инфекций у здоровых людей.

Защитная функция эпителия дыхательных путей играет ключевую роль в удалении вдыхаемых патогенов и метаболитических продуктов. Благодаря координированному движению ресничек слизи, вырабатываемая бокаловидными клетками и железами, непрерывно перемещается из

дистальных отделов дыхательных путей к гортани. Повреждение эпителия, вызванное инфекционным процессом, может приводить к развитию патологических изменений, таких как слизистая обструкция, расширение бронхов и бронхиол, а также прогрессирующее снижение функции лёгких. В ряде случаев структурные повреждения дыхательных путей и окружающей паренхимы становятся необратимыми, поэтому терапевтические вмешательства, направленные на эпителиальные клетки, наиболее эффективны на ранних стадиях заболевания.

Современные исследования указывают на способность врожденного иммунитета формировать своеобразную «иммунную память». Эпителиальные компоненты иммунной защиты закладываются уже на ранних этапах пренатального развития, а позднее дополняются лимфоидными структурами дыхательной системы. Имеются доказательства того, что лёгочные нейроэндокринные клетки являются функциональной частью врожденного иммунитета. На основе врожденных механизмов формируется адаптивный иммунный ответ, при этом эндокринные клетки выступают в роли высокочувствительных сенсоров дыхательных путей, инициируя иммунные реакции посредством нейропептидов. Эти данные позволяют предположить, что нарушения функции апудоцитов и нейропептидной регуляции, выявляемые при различных заболеваниях лёгких, могут существенно влиять на клинические проявления и прогрессирование патологии.

При анализе стостоя АПУД-системы во флодах, месторожденных и новорожденных и версиях вариаций распираторного дистром-синдрома (РДС) были вылайдные случаи. Так, при ателектатической форме РДС наблюдается уменьшение количества апудоцитов в бронхах всех уровней — от частичного до терминального. Указанные изменения во многих случаях достигают статистической значимости и наиболее выражены у недоношенных и доношенных новорожденных при сроках гестации 32–37 и 38–40 нед. При отечно-геморрагической форме РДС также регистрируется

вечное значение новых апудоцитов во всех отделах бронхиального дерева. При рождении галиновых мембран, из большего галиновых мембран, в большем количестве бронхах бронхиол. В целом, у плодов, мертворожденных и новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) выявляется общее снижение компонентов АПУД-системы по сравнению с контрольной группой, что указывает на нарушение формирования врожденного и адаптивного иммунитета легких, а также локальной регуляторной функции.

У детей, страдающих бронхоэктазией, наблюдаются выраженные морфологические и иммунологические изменения. Отмечается значительное увеличение высоты эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки под многорядным реснитчатым эпителием, причем эти показатели возрастают с увеличением возраста пациентов. Количественный анализ лимфоцитов показывает, что у детей с бронхоэктазией их количество значительно превышает значения контрольной группы во всех возрастных категориях. Уже в неонатальном периоде уровень лимфоцитов у таких детей значительно выше и остается повышенным в младенческом, дошкольном и школьном возрасте, достигая максимальных различий.

Современная иммунология рассматривает слизистый иммунитет дыхательных путей как самостоятельную функциональную систему, включающую лимфоидную ткань, связанную со слизистой оболочкой дыхательных путей, и играющую ключевую роль в аллергических и воспалительных реакциях. Активно изучаются особенности слизистого иммунитета при хронических обструктивных заболеваниях легких, бронхиальной астме, профессиональной респираторной патологии, а также у спортсменов высокого уровня. Показано влияние химических профессиональных факторов, включая наночастицы, на иммунные механизмы дыхательной системы. Установлено, что бронхиальная астма может развиваться в двух фенотипах, один из которых в первую очередь связан с врожденным иммунитетом, а другой — с бронхиальной астмой.

В ходе проведённых изделий нашей программы, что в онтогенезе формируются типы имунимуты, которые учитываются как в процессе приспособительного ответа при экспериментальной пневмонии, так и при патологии дыхательной системы у детей. Установлено, что компоненты APUD-системы, в том числе апудоциты и нейроэндокринные тельца, оказывают выраженное регуляторное влияние на формирование и функционирование как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

У детей с бронхоэктазиями наблюдается значительное увеличение высоты эпителия и СП под МРЭ. Чем старше больной ребенок, тем эти показатели больше. Сравнив количественные показатели лимфоцитов при бронхоэктазиях у детей с данными контрольной группы, можно отметить, что число лимфоцитов у детей с БЭ значительно отличается от контрольной группы во всех возрастных категориях. У новорожденных детей с БЭ наблюдается достоверно высокий уровень лимфоцитов по сравнению с контрольной группой. Этот уровень остается высоким у детей грудного, дошкольного и школьного возраста с БЭ. Наибольшие различия по сравнению с контрольной группой наблюдаются у детей дошкольного и школьного возраста. Сравнив показатели иммуногистохимических исследований при бронхоэктазиях (БЭ) у детей с данными контрольной группы, можно выявить различия. Уровень CD3+ клеток, который является маркером иммунной активности, значительно выше у детей с БЭ во всех возрастных категориях по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Этот уровень продолжает расти с увеличением возраста детей с БЭ. Уровень CD20+ клеток также выше у детей с БЭ во всех возрастных категориях по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). Этот уровень также увеличивается с возрастом. Уровень Bcl-2, индикатора клеточной апоптоза, несколько выше у детей с БЭ, но различия в этом параметре не всегда статистически значимы. Уровень Ki-67, индикатора клеточной пролиферации, значительно выше у детей с БЭ во всех возрастных категориях по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Следовательно,

у детей с бронхоэктазиями наблюдаются изменения в иммуногистохимических показателях, указывающие на активацию иммунной системы и клеточную пролиферацию. Эти изменения могут быть связаны с воспалительными процессами и иммунными реакциями, которые характерны для данного состояния. По сравнению с контролем у детей с бронхоэктазиями в долевых, сегментарных бронхах наблюдается значительное увеличение числа апудоцитов и НЭТ во всех возрастных категориях. Эти различия статистически значимы ($p < 0,001$). Увеличение этого показателя становится более выраженным с увеличением возраста детей с БЭ. В субсегментарных, междольковых и внутридольковых бронхах и терминальных бронхиолах уровень апудоцитов и НЭТ также значительно выше у детей с БЭ. Эти различия статистически значимы ($p < 0,001$). Таким образом, можно заключить, что у детей с бронхоэктазиями наблюдается активация всех компонентов иммунной системы и значительное увеличение числа апудоцитов и НЭТ в бронхах.

Сложные механизмы патогенеза при БЭ подчеркивается многими исследователями. Предполагается взаимодействие между иммуногенетической восприимчивостью, иммунной дисрегуляцией, бактериальной инфекцией и поражением легких. Поврежденный эпителий препятствует удалению слизи и облегчает бактериальную инфекцию с повышенным кашлем, выделением мокроты и обструкцией воздушного потока. Бронхоэктаз может присутствовать при аутоиммунном заболевании, а также при состояниях иммунной дисрегуляции [100; с.523-554]. У многих детей обнаружена цилиарная дискинезия, которая коррелирует с наличием и тяжестью бронхоэктазов [175; с. 215-219].

Существует большое разнообразие причинных факторов, которые были выявлены для бронхоэктазии; все они ставят под угрозу функцию иммунного ответа на борьбу с инфекцией. Активируются как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции. В малых дыхательных путях происходит инфильтрация лимфоидными фолликулами, что может способствовать их

обструкции. Подчеркивается, что манипулирование иммунным ответом при бронхоэктазиях потенциально может иметь терапевтический потенциал [144.].

В современной иммунологии сформировалось представление о мукозальном иммунитете дыхательной системы, который включает лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистой оболочкой респираторного тракта в аллергическом иммунном ответе. Изучаются особенности мукозального иммунитета при хронических обструктивных заболеваниях легких и астме, а также его изменения при профессиональной респираторной патологии и у спортсменов высших достижений. Приведены сведения о воздействии на респираторную систему химических профессиональных загрязнителей, включая наноразмерные частицы. Установлено, что некоторые заболевания респираторной системы, в частности астма, имеет два фенотипа, патогенетические механизмы одного из них связаны с врожденным иммунитетом, а другой – с адаптивным. При этом оба пути развития астмы может сосуществовать и взаимодействовать [82; с.8-24].

В наших исследованиях отмечается формирование обоих видов иммунитета в онтогенезе, в ходе адаптивной реакции при экспериментальной пневмонии, а также при патологии дыхательной системы в детском возрасте. Нами обнаружено регуляторное влияние компонентов АПУД-системы (апудоцитов и НЭТ) в формировании как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Исследование проведенное в условиях длительного методологического застоя в терапии бронхолегочных заболеваний, подтверждает необходимость принципиально новых стратегий, основанных на глубоком понимании клеточной биологии и иммунологии легких. Легкие, как орган, находящийся в постоянном контакте с внешней средой, эволюционно выработали комплексную многоуровневую систему защиты, объединяющую структурный барьер, врожденный и адаптивный иммунитет. Нарушение

гомеостаза этой системы лежит в основе патогенеза бронхоэктатической болезни.

Нарушение структурно-барьерной функции эпителия как иницирующее звено патогенеза: Полученные данные согласуются с общепризнанной концепцией, согласно которой дефект мукоцилиарного клиренса является краеугольным камнем развития бронхоэктазии.

Наши наблюдения за гиперплазией бокаловидных клеток, десквамацией, метаплазией и потерей ресничек в эпителии бронхов морфологически подтверждают формирование глубокой мукоцилиарной недостаточности. Как следствие, нарушается эвакуация слизи, создаются условия для персистенции патогенов и формирования хронического "порочного круга" инфекция → воспаление → повреждение эпителия → стаз секрета → инфекция. Этот цикл приводит к необратимому структурному повреждению – дилатации и деструкции бронхиальной стенки, что мы объективно зафиксировали с помощью морфометрии. Раннее терапевтическое вмешательство, направленное на восстановление барьерной функции эпителия, могло бы стать ключевым в прерывании этого цикла.

Дисрегуляция врожденного и адаптивного иммунитета: от хронического восоаления к лимфоидному ремоделированию.

Наши результаты демонстрируют, что бронхоэктазии у детей характеризуется не просто воспалением, а системной и прогрессирующей иммунной активацией.

Таким образом, проведенное исследование доказывает, что бронхоэктатическая болезнь у детей представляет собой хроническое иммуновосоалительное заболевание с признаками лимфоидного ремоделирования и активным вовлечением нейроэндокринной системы. Выявленные закономерности подчеркивают необходимость перехода к персонализированной терапии, учитывающей не только инфекционный агент, но и иммунологический и нейроэндокринный профиль конкретного пациента. Дальнейшие исследования должны быть направлены на

расшифровку конкретных сигнальных путей, связывающих повреждение эпителия, гиперплазию APUD-клеток и хронизацию иммунного ответа, для разработки принципиально новых методов лечения.

ВЫВОДЫ

На основании проведённого комплексного клинико-морфологического, иммуногистохимического и морфометрического исследования сформулированы следующие основные выводы:

Установлены закономерности структурного ремоделирования бронхиальной стенки, имеющие прогностическое значение.

При бронхоэктазиях у детей выявлено прогрессирующее, возраст-зависимое утолщение слизистой оболочки бронхов всех калибров, обусловленное как гиперплазией эпителиального пласта, так и, в большей степени, резким увеличением толщины со за счёт отёка, клеточной инфильтрации и фиброза. Наиболее выраженные изменения отмечаются у детей дошкольного и школьного возраста, что объективно подтверждает непрерывный характер деструктивно-пролиферативного процесса и указывает на необходимость как можно более раннего начала патогенетической терапии, направленной на торможение ремоделирования.

Доказано наличие системной и прогрессирующей активации клеточного иммунитета, характеризующейся дисрегуляторным характером.

У детей с бронхоэктазиями во всех возрастных группах, начиная с периода новорожденности, обнаружена стойкая и значимая лимфоидная инфильтрация слизистой оболочки бронхов и респираторного отдела лёгких. Иммуногистохимический анализ подтвердил достоверное увеличение количества CD3+ Т-лимфоцитов и CD20+ В-лимфоцитов, а также резкое повышение индекса пролиферации Ki-67 в стенке бронхов. Данные изменения свидетельствуют о формировании активного, но дисрегулированного адаптивного иммунного ответа с признаками клональной экспансии лимфоцитов и их неконтролируемой пролиферацией,

что прямо соособствует поддержанию хронического восоаления и фибропролиферации.

Впервые на детальном морфологическом уровне выявлен феномен гиперплазии нейроэндокринной (APUD) системы лёгких как ключевого компонента иммунопатогенеза.

Установлено, что в отличие от острых деструктивных процессов (РДС), при хроническом восоалении, ассоциированном с бронхоэктазиями, наблюдается статистически значимое увеличение количества апудоцитов и нейроэндокринных телец (НЭТ) во всех отделах бронхиального дерева. Этот процесс носит возраст-прогрессирующий характер. Гиперплазированная APUD-система при данной патологии перестаёт выполнять тонкую регуляторную функцию и трансформируется в активного участника патологического каскада. Через секрецию биогенных аминов и пептидов (серотонин, бомбезин) она модулирует активность иммунокомпетентных клеток, соособствует фибропролиферации и, вероятно, участвует в формировании лимфоидных инфильтратов, усугубляя дисрегуляцию иммунного ответа и ремоделирование тканей.

Обоснована интегральная патогенетическая модель, где сочетание деструкции и гиперплазии определяет необратимость изменений.

Выявлено, что при бронхоэктазиях на фоне хронического восоаления в компонентах иммунной системы и регуляторных структурах одновременно протекают два разнонаправленных процесса: деструкция и гиперплазия. С одной стороны, наблюдается деструкция реснитчатого эпителия, мышечного и хрящевого каркаса бронхов, свидетельствующая о недостаточности защитной функции и необратимом повреждении. С другой стороны, выявлена компенсаторно-присоособительная, но в итоге патологическая гиперплазия лимфоидной ткани, фибробластов и нейроэндокринных клеток (APUD-системы). Именно это сочетание деструкция архитектоники бронха и гиперплазия пролиферативных/регуляторных элементов — создаёт

морфологический субстрат необратимой бронхоэктатической трансформации и определяет прогрессирующий характер заболевания.

Определены новые мишени для персонализированной диагностики и патогенетической терапии.

Полученные данные позволяют рассматривать состояние APUD-системы (плотность апудоцитов) и показатели лимфоидной пролиферации (Ki-67, CD3, CD20) в качестве потенциальных морфологических маркеров активности и прогноза течения бронхоэктатической болезни. Это открывает перспективы для разработки методов прицельной биопсии и морфометрического анализа в сложных диагностических случаях. С патогенетической точки зрения, компоненты гиперплазированной APUD-системы (рецепторы бомбезина, серотониновые рецепторы) и пути, регулирующие пролиферацию лимфоцитов и фибробластов, представляют собой новые терапевтические мишени для разработки препаратов, направленных на разрыв порочного круга хронического воспаления и фиброза.

Таким образом, бронхоэктатическая болезнь у детей является результатом глубокой иммунной дисрегуляции, характеризующейся синергизмом деструктивных и гиперпластических процессов с активным вовлечением нейроэндокринной системы. Комплексная оценка этих изменений необходима для перехода от паллиативной к патогенетически обоснованной, персонализированной стратегии ведения пациентов.

СОИСОК ИСООЛЪЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаходжаева М. С. и др. Частота, этиология и характер врожденных пороков сердца в структуре детской смертности //Общественное здоровье и здравоохранение. – 2012. – №. 3. – С. 52-54.
2. Абдуллаева М.Н., Мардыева Г.М., 2011 Абдуллаева М.Н., Мардыева Г.М. Значение морфологической и биохимической незрелости легких у новорожденных в I генезе дыхательных расстройств // Мед. журнал Узбекистана. - 2011 .-№3.- С.77-86.
3. Аллахвердиева Л.И., Эюбова А.А., Ахмедова Г.П. Влияние иммуномоделирующей терапии на показатели иммунитета и апоптоз с атопической бронхиальной астмой. // Жур. Иммунология 2011. №3.С.160-162
4. Абдуллаева М. Н., Файзуллаева Х. Б., Икрамова З. Метаболические сдвиги как индикатор постгипоксических осложнений у новорождённых //Journal of cardiorespiratory research. – 2022. – Т. 1. – №. 1. – С. 19-22.
5. Артемьева Е. Г. и др. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ //Здравоохранение Чувашии. – 2018. – №. 3. – С. 16-29.
6. Атакулов Б. М. и др. Морфолого-экспериментальные исследования пневмонии у детей пенициллезной этиологии //Проблемы хирургии, фармакологии, фармации и паразитологии. – 2006. – С. 13-14.
7. Баранов А. А. и др. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией //Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13. – №. 4. – С. 319-333.
8. Блинова С.А., Орипов Ф.С., Дехканов Т.Д. Морфофункциональные особенности нейроэпителиальных телец в респираторном отделе легких // Вестник науки и образования, 2020. №10 (88). Т.№3. - С. 82-85.
9. Блинова С.А. Нейроэндокринная система органов дыхания // Руководство для врачей /Клеточная биология легких в норме и при патологии. Москва.- 2000- С.221-224.

10. Блинова С. А., Юлдашева Н. Б., Хотамова Г. Б. Морфофункциональные свойства сосудов легких при бронхоэктатической болезни у детей //Вопросы науки и образования. – 2021. – №. 10 (135). – С. 60-65.
11. Барскова Л. С., Виткина Т. И. ГЕНОТОКСИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ АТМОСФЕРНЫХ МИКРОЧАСТИЦ НА АЛЬВЕОЛЯРНЫЕ МАКРОФАГИ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР //Материалы VIII Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальне. – С. 152.
12. Бобровник Т.И. Морфофункциональная оценка обструкции бронхиальных путей при формировании ХОБЛ различной степени тяжести // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2005.-Вып. 21.- С.57-59.
13. Богданова А. В. и др. Эпидемиологические аспекты хронических болезней мелких бронхов у детей //Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8. – №. 2. – С. 43-50.
14. Бойцова Е. В., Овсянников Д. Ю. Хронические бронхиолиты у детей и подростков //Педиатрия. Журнал им. ГН Соеранского. – 2014. – Т. 93. – №. 3. – С. 118-124.
15. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Диффузные нарушения роста и развития легких у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. -2015. -№15.- С.25–37.
16. Боранов А. А. и др. Острая респиаторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению //Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14. – №. 2. – С. 100-108
17. Боровская Т.Ф., Курпас Э.Х., Гориславец С.Н., Бачалдин С.Л., Волков А.В. Местный иммунный ответ слизистой оболочки крупного бронха у больных пневмонией при различных морфофункциональных изменениях // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2003.-№3.- С. 57-63
18. Вахидова А. М., Худоярова Г. Н., Муратова З. Т. Эпидемиология И Иммунный Статус При Эхинококкозе Легких, Осложненного

Пециломикозом //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2021. – Т. 2. – №. 5. – С. 262-269.

19. Волков И. К. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей //Медицина неотложных состояний. – 2013. – №. 1 (48). – С. 125-128.

20. Воронкова О. В. и др. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови и плеврального экссудата при МБТ-негативном и МБТ-позитивном туберкулезных плевритах //Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12. – №. 4-5. – С. 325-330.

21. Гафуров З. К. Двусторонний солитарный эхинококкоз легких, осложненный прорывом в бронх кисты правого легкого и анафилактическим шоком (случай из практики) //Экономика и социум. – 2023. – №. 4-2 (107). – С. 541-547.

22. Ганцев Ш.Х., Рустамханов Р.А., Ганцев К.Ш., Кыргалин Ш.Р. Третичные лимфоидные структуры (лимфоидный неогенез) Ж.Иммунология. Том 40., №2., 2019г. С. 58-63.

23. Геппе Н. А., Каганов С. Ю. Национальная программ" Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" и ее реализация //Пульмонология. – 2021. – №. 1. – С. 38-42.

24. Григорьева Н. Ю. и др. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких //Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – №. 1. – С. 43-47.

25. Григорьева Н. Ю., Кузнецов А. Н., Шарабрин Е. Г. Место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума //Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2012. – Т. 11. – №. 2. – С. 120-122.

26. Григорьева Н. Ю., Королева М. Е., Кузякина Е. С. Возможности современной антигипертензивной терапии в лечении артериальной гипертензии у больных с хронической обструктивной болезнью легких //РМЖ. – 2020. – Т. 28. – №. 3. – С. 14-17.

27. Голубев А. М., Мороз В. В., Сундуков Д. В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома //Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8. – №. 4. – С. 13-21.
28. Евсеева Г.П., Холодок Г.Н., Морозова Н.В., Супрун Е.Н., Козлов В.К., Лазарь К.Г. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний детей и подростков Хабаровского края // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып. 61. С.31–35. doi: 10.12737/21436
29. Журавлев Ю. И. и др. Случай хронической обструктивной болезни легких, осложнившейся бронхоэктазами, бронхолитиазом и абсцессом легкого (клиническое наблюдение) // Актуальные проблемы медицины. – 2017. – Т. 38. – № 12 (261). – С. 187-195.
30. Журавлева Л.Н. Легочный сурфактант и патогенетическая роль сурфактантных протеинов SP-A и SP-D // Охрана материнства и детства.- 2016.- №2 (28). - С.82-86.
31. Зорина В. Н., Зорин Н. А. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – №. 3. – С. 111-117.
32. Ильдербаев О.З., Чуленбаева Л.Е., Дукенбаева Б.А., Смайлова Г.К., Попова М.Р., Сулейменова А.Ю. Патоморфология легких крыс, перенесших радиоактивное облучение при длительном ингаляционном воздействии угольной пылью. Вестник КРСУ 2018. Том 18. №6 . стр 179-183.
33. Исроилов Р. И., Мирзабекова О. А., Нуриддинова Ф. М. Чала туғилган чақалоқларда гиалин мембранали касаллигининг патологоанатомик хусусиятлари. – 2022.
34. 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.

35. Казицкая А. С. и др. Иммуные механизмы формирования профессиональной пылевой патологии бронхолегочной системы // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – №. 6. – С. 33-38.
36. Камалова Л.М., Лисовская Т.В., Медведева С.Ю. Клинико-морфологическая характеристика энтероэндокринной системы у больных хроническим обструктивным бронхитом // Пульмонология. 2014; 2: 50-54.
37. Козлов В.К., Лебедько О.А., Пичугина С.В., Сиротина-Карпова М.С., Евсеева Г.П., Гандуров С.Г. Актуальные вопросы хронических несоецифических заболеваний легких у детей // Бюллетень. - Выпуск 70, 2018. - С.15-25.
38. Корнеев М.Г. Формирование местной иммунной системы слизистых оболочек бронхов у плодов 27-40 недель гестации. // Жур. Морфология 2008. №3. С.55
39. Кострова Т.О., Лисаченко Г.В., Коломендина Л.Ф., Мартыненко И.В., Гольдшмидт Н.А. Патогенетическая значимость нарушения баланса цитокинов у лиц с хроническими несоецифическими заболеваниями легких // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. Выпуск 4 т.22, 2007 С.30-35
40. Кузовлева И.А., Соцкая Я.А. Оценка состояния фагоцитарной активности макрофагов у больных острыми респираторными вирусными инфекциями на фоне хронической обструктивной болезни легких // Ульяновский медико-биологический журнал. № 3, 2017. С.37-44
41. Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Двораковская И.В., Платонова И.С., Суркова Е.А. Особенности иммунного ответа при формировании бронхолегочного воспаления в эксперименте // Вестник современной клинической медицины. 2011.-4 (1).- С. 56-61.
42. Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки бронхов при бронхиальной астме. Бюллетень Выпуск 53, 2014. Стр 57-62.)

43. Лямина С. В., Веденикин Т. Ю., Малышев И. Ю. Современный подход к анализу иммунного ответа при заболеваниях легких: сурфактантный белок D и его роль //Современные проблемы науки и образования. – 2011. – №. 4. – С. 4-4.
44. Малыхин Ф.Т., Косторная И.В. «Морфологические изменения органов дыхания при хронической обструктивной болезни легких». Архив патологии. № 1. 2016. Стр: 42-50.
45. Маркова Т.П., Чувирев Д.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Терапевтический архив 2002; №5 С. 95 - 109.
46. Маянский Д. Н. Патогенетические принципы диагностики хронического воспаления / Д. Н. Маянский // Вестник АМН СССР. – 1991. – №3. – С. 50–55.
47. Микеров А.Н. Роль сурфактантного белка А в иммунной защите лёгких // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 204-207.
48. Минаева Е.В. Несоецифическая иммунологическая резистентность у крыс с различной прогностической устойчивостью к стрессорным воздействиям. Автореф.канд.биол.наук. – Казань. – 2011. – 18с
49. Миррахимова М. Х., Халматова Б. Т., Тошматова Г. А. Бронхиальная астма у детей: современный взгляд на проблему. – 2019.
50. Мустафаев И. А., Аллахвердиева Л. И., Богданова А. В. Иммунный статус при бронхолегочной дисплазии//Казанский медицинский журнал, 2016 г., том 97, №3., с. 346-350.
51. Новиков В.Д., Правоторов Г. В., Труфакин В.А. Макрофаги и лимфоциты — клетки гематогенного происхождения в соединительной ткани // Морфология. 2004. - Т. 126, № 4. - С. 92.
52. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Рук-во. для практикующих врачей под ред. проф. Л.Г. Кузьменко. М., 2010. С. 15–27
53. Оганесян М.В., Чава С.В., Кудряшева В.А. и др. Особенности адаптации органов дыхания у мышей в восстановительном периоде после

длительного радиационно-химического воздействия в низкой концентрации.
// Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию профессора Б.А.Никитюка (25–27 сентября 2013 года) «Проблемы современной морфологии человека» С. 57-59

54. Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Стремление к контролю астмы: новые данные исследования GOAL. Пульмонология. 2008;(2):105-110. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-2-105-110>

55. Одинцова С. В. и др. Повторные химиозмболизации внутренней грудной артерии и радикальная лучевая терапия у пациентки отечной формой рака молочной железы (клиническое наблюдение) //Диагностическая и интервенционная радиология. – 2017. – Т. 11. – №. 1. – С. 79-84.

56. Одирев А.Н., Колосов В.П., Сурнин Д.Е. Диагностика мукоцилиарной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. Бюллетень Выпуск 23, Приложение, 2006. С. 47-50.

57. Павлова Е. А. Иммуногистохимические изменения в ткани легкого и перибронхиальных лимфатических узлов при пневмонии, возникшей на фоне хронической сердечной недостаточности //Мир медицины и биологии.-2015.-Т.11,№2-1(49). – С.55-60.

58. Пожарищенская В.К., Давыдова И.В., Савостьянова К.В., Пушков А.А. Клинико-анамнестические и молекулярно-генетические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. / Ж. Педиатрия. 2019., 98 (6)., С. 78-85

59. Пискарева Е.И., Радиева Г.Л., Здорнова О.В. Ткани легкого в условиях токсического воздействия люминофора, содержащего лантан. //Жур. Морфология 2009. №3.С. 114.

60.Райхлин Н.Т., Кветной ИМ, Барышевская Л.А. Еще раз про апудоциты // Арх. патологии. 2000. Т. 62. № 2. С. 57—60., 28.

61.Романова Л.К. Клеточная биология лёгких в норме и при патологии. М. Медицина. - 2000. 410 с. Романова Л.К. Ресоираторный отдел легких //

Руководство для врачей: Клеточная биология легких в норме и при патологии. Москва. - 2000.- С.113.

62. Родина Ю. А. и др. Подходы к диагностике и терапии интерстициальной лимфоцитарной болезни легких у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями //Педиатрия. Журнал им. ГН Соеранского. – 2018. – Т. 97. – №. 5. – С. 130-140.

63. Садовникова И.В., Зудов А.В., 2015 Садовникова И.В., Зудов А.В. Современные подходы к этиопатогенетической терапии бронхообструктивных заболеваний в педиатрической практике // Вестник новых медицинских технологий – 2015 – Т. 22, № 1 – С. 27

64. Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Модифицирующее влияние семакса на уровень интерлейкина - 1 β при стресс- индуцированных состояниях // Иммунология. -2019. –Т. 40, №3. – С.5-10.

65. Самсыгина Г.А. 2005 Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. Журнал Педиатрия. 2005; 84 (1).С. 66-74

66. Сергеев И. В. и др. Разработка методов для проведения широкомасштабных исследований полиморфизма генов, регулирующих различные компоненты иммунного ответа //Физиология и патология иммунной системы. – 2009с. . – Т. 13. – №. 4. – С. 21-26.

67. Середа Е. В., Селимзянова Л. Р., Кустова О. В., Лукина О. Ф., Лохматов М. М. Хронический бронхит при врожденных и наследственных заболеваниях органов дыхания у детей, современные технологии диагностики и терапевтическая тактика. // Российский педиатрический журнал. - 2012.- №4.-С. 36-38.

68. Середа Е.В., Лукина О.Ф., Селимзянова Л.Р. // Механизмы бронхиальной обструкции и терапевтическая тактика при бронхитах у детей // Педиатрия. - 2010.- Т.89, № 5. – С.77-86.

69. Смирнов И. Е. и др. Интерлейкины и оксид азота при пороках развития легких и бронхов у детей //Российский педиатрический журнал. – 2010. – №. 1. – С. 12-17.
70. Самсыгина Г.А. 2005 Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. Журнал Педиатрия. 2005; 84 (1).С. 66-74
71. Сорока Н.Д., Михайлова О.В., Смирнова Н.Н. 2017, Сорока Н.Д., Михайлова О.В., Смирнова Н.Н. Современное состояние проблемы хронических несоецифических заболеваний органов дыхания у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2015. №15. С.24–25.
72. Суходоло И.В., Геренг Е.А. Структурно-функциональная организация клеток диффузной эндокринной системы в дыхательных путях в норме и при патологии // Бюллетень сибирской медицины, № 1, 2008, С.71-75
73. Тахирова Р. Н. и др. Муковисцидоз как фактор развития бронхоэктатической болезни у детей // Альманах современной науки и образования. – 2017. – №. 1. – С. 91-94.
74. Турсунов Х. З., Каратаева Л. А. Синдром Дыхательных Расстройств У Новорожденных И Его Аспект Прогнозирования //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 5. – С. 348-354.
75. Трофименко И. Н., Черняк Б. А. Бронхиальная гиперреактивность как фенотипическая характеристика хронической обструктивной болезни легких //Пульмонология. – 2011. – №. 4. – С. 49-53.
76. Труфакин В. А., Шурлыгина А. В. Проблемы центральной регуляции биоритмов иммунной системы. Роль экзогенного и эндогенного мелатонина //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2006. – №. 9-10. – С. 121-127.
77. Убайдуллаева В.У., Магруппов Б.А., Вerveкина Т.А., Камилов У.Р. Морфологические изменения в верхних дыхательных путях при

термоингаляционных ожогах // Вестник экстренной медицины. - 2014. - № 4. - С. 38-43.

78. Уракова М.А., Тютина Р.Р., Илаева А.Г., Латыпова Р.А. Функциональная активность альвеолярных макрофагов при алкогольном и аутоиммунном поражении головного мозга // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2014.- Т.16, №5(4). -С.1334-1337.

79. Фархутдинов У.Р., Амирова Э.Ф. Клинико-иммунологические особенности хронической обструктивной болезни легких и ее сочетание с внебольничной пневмонией // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, вып. 3. – С.31–36.

80. Фесенко О.В., Синопальников А.И. Тяжелая внебольничная пневмония и шкалы оценки прогноза // Практическая пульмонология. – 2014. - № 2. - С. 56-59.

81. Филиппова Л.В., Ноздрачев А.Д. Сенсорные структуры легких и воздухоносных путей.// Бюллетень сибирской медицины.-2011.-№ 3.-С.100-105.

82. Хаитов М.Р., Ильина Н.И., Лусс Л.В., Бабахин А.А. Мукозальный иммунитет ресираторного тракта и его роль при профессиональных патологиях // Медицина экстремальных ситуаций.-2017.-3№(61).-С.8-24.

83. Хаптваева Г.Э., Чучалин А.Г., 2008 Г. Э. Хаптваева, А. Г. Чучалин. Ресираторная инфекция и бронхиальная астма // / Пульмонология. 2008. № 5. С. 75–79.

84. Харченко В.В., Мантулина Л.А., Никишина Е.И., Бахмет А.А., Ключкова С.В. Состояние слизистой оболочки трахеобронхиального дерева в норме у людей зрелого возраста // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". - 2016. - № 3. – С. 89-99.

85. Чернышова А.Л. Роль АПУД-системы в регуляции пролиферации клеток эндометрия при гиперпластических процессах и раке // Фундаментальные и прикладные проблемы современной медицины. 2000. С. 176—177., 29

86. Чикина С.Ю., Белевский А.С., 2012 Чикина С.Ю., Белевский А.С. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии // Журнал «Пульмонология и аллергология». - 2012. - №1. - С. 2-5.
87. Шаталов И.Д., Надеев А.П., Киселев А.Б. Патоморфологическая характеристика рака гортани при использовании рекомбинантного интерлейкина-2 человека// Медицина и образование в Сибири. Электронный журнал. - № 3 - 2012 г. – 4с
88. Шаимова В. А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз //Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. – №. 2. – С. 13-15.
89. Яглов В. В., Яглова Н. В., Итоги и перспективы изучения диффузной эндокринной эпителиальной системы. Клиническая и экспериментальная морфология, 2012, № 3, С.3.
90. Adams K. M., Lindell K. C., Kohlmeier M., and S. H. Zeisel, “Status of nutrition education in medical schools,” *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 83, no. 4, pp. 941S–944S, 2014.
91. Adriaensen D, Brouns I, Van Genechten J, Timmermans JP. Functional morphology of pulmonary neuroepithelial bodies: extremely complex airway receptors//Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2003 Jan;270(1):25-40.
92. Akdis C. A. et al. Type 2 immunity in the skin and lungs //Allergy. – 2020. – Т. 75. – №. 7. – С. 1582-1605.
93. Atanasova K.R., Reznikov L. R...Strategies for measuring airway mucus and mucins // Respiratory Research.-2019.-20.-P.261.
94. Atanasova K.R., Reznikov L.R. Neuropeptides in asthma, chronic obstructive pulmonary disease and cystic fibrosis // Respiratory Research.-2018.-19.- P.149.
95. Aven L. and Ai X. Mechanisms of respiratory innervation during embryonic development//Organogenesis. 2013 Jul 1; 9(3): 194–198. Published online 2013 May 14. doi: [10.4161/org.24842](https://doi.org/10.4161/org.24842)
96. Barrios J, Kho AT, Aven L, Mitchel JA, Park JA, Randell SH, Miller LA, Tantisira KG, Ai X. Pulmonary Neuroendocrine Cells Secrete γ -Aminobutyric

Acid to Induce Goblet Cell Hyperplasia in Primate Models//Am J Respir Cell Mol Biol. 2019 Jun;60(6):687-694.

97. Beacon T. H. et al. SARS-CoV-2 multifaceted interaction with the human host. Part II: Innate immunity response, immunopathology, and epigenetics //IUBMB life. – 2020. – T. 72. – №. 11. – C. 2331-2354.

98. Berical A. et al. Challenges facing airway epithelial cell-based therapy for cystic fibrosis //Frontiers in pharmacology. – 2019. – T. 10. – C. 74.

99. Bonser L.R., Erle D.J. Airway Mucus and Asthma: The Role of MUC5AC and MUC5B // J. Clin. Med. – 2017.- 6.-P.112.

100. Boyton R. J., Altmann D.M. Bronchiectasis: Current Concepts in Pathogenesis, Immunology, and Microbiology // Annu Rev Pathol.- 2016.-№11.-P. 523-54.

101. Bozinovski S. et al. COPD and squamous cell lung cancer: aberrant inflammation and immunity is the common link //British journal of pharmacology. – 2016. – T. 173. – №. 4. – C. 635-648.

102. Branchfield K. et al. Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to control lung immune response //Science. – 2016. – T. 351. – №. 6274. – C. 707-710.

103. Brouns I, Oztay F, Pintelon I, De Proost I, Lembrechts R, Timmermans JP, Adriaensen D. Neurochemical pattern of the complex innervation of neuroepithelial bodies in mouse lungs//Histochem Cell Biol. 2009 Jan;131(1):55-74. doi: 10.1007/s00418-008-0495-7. Epub 2008 Sep 2.

104. Brown B. et al. Innate and adaptive immunity during SARS-CoV-2 infection: biomolecular cellular markers and mechanisms //Vaccines. – 2023. – T. 11. – №. 2. – C. 408.

105. Bukowy Z., Ziętkiewicz E., Witt M. In vitro culturing of ciliary respiratory cells – a model for studies of genetic diseases // J Appl Genetics.-2011.- 52:39-51.

106. Byers Derek E., et al., 2013 Derek E Byers¹, Jennifer Alexander-Brett, Anand C Patel, Eugene Agapov, Geoffrey Dang-Vu, Xiaohua Jin, Kangyun

Wu, Yingjian You, Yael Alevy, Jean-Philippe Girard, Thaddeus S Stappenbeck, G Alexander Patterson, Richard A Pierce, Steven L Brody, Michael J Holtzman
Long-term IL-33-producing epithelial progenitor cells in chronic obstructive lung disease PMID: 23945235

107. Castellani S. et al. Human cellular models for the investigation of lung inflammation and mucus production in cystic fibrosis //Analytical Cellular Pathology. – 2018. – T. 2018.

108. Chatziparasidis G., Kantar A., Grimwood K. Pathogenesis of nontypeable Haemophilus influenzae infections in chronic suppurative lung disease //Pediatric Pulmonology. – 2023.

109. Chen G. et al., 2009 Chen, C. W. D., & Cheng, C. Y. J. (2009). Understanding Consumer Intention in Online Shopping: A Respecification and Validation of the DeLone and McLean Model. Behaviour and Information Technology, 28, 335-345. <https://doi.org/10.1080/01449290701850111>

110. Chiu C., Openshaw P. J. Antiviral B cell and T cell immunity in the lungs //Nature immunology. – 2015. – T. 16. – №. 1. – C. 18-26.

111. Cockayne D. A. et al. Systemic biomarkers of neutrophilic inflammation, tissue injury and repair in COPD patients with differing levels of disease severity //PloS one. – 2012. – T. 7. – №. 6. – C. e38629.

112. Crane M. J. et al. Surviving deadly lung infections: innate host tolerance mechanisms in the pulmonary system //Frontiers in Immunology. – 2018. – T. 9. – C. 1421.

113. Crystal R. G. et al. Airway epithelial cells: current concepts and challenges //Proceedings of the American Thoracic Society. – 2008. – T. 5. – №. 7. – C. 772-777.

114. Curran C. S., Bolig T., Torabi-Parizi P. Mechanisms and targeted therapies for Pseudomonas aeruginosa lung infection //American journal of respiratory and critical care medicine. – 2018. – T. 197. – №. 6. – C. 708-727.

115. Cutz E, Yeger H, Pan J. Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease-recent advances//Pediatr Dev Pathol. 2007 Nov-Dec;10(6):419-35.
116. Cutz E. et al. Pulmonary neuroendocrine cells and neuroepithelial bodies in sudden infant death syndrome: potential markers of airway chemoreceptor dysfunction //Pediatric and Developmental Pathology. – 2007. – T. 10. – №. 2. – C. 106-116..
117. Cutz E. Hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells in infancy and childhood//Semin Diagn Pathol. 2015 Nov;32(6):420-37.
118. De Nuccio F., Piscitelli P., Toraldo D. M. Gut–lung Microbiota interactions in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): potential mechanisms driving progression to COPD and epidemiological data //Lung. – 2022. – T. 200. – №. 6. – C. 773-781.
- 119.** de Winther M. P. J., Palaga T. Epigenetic Regulation of Innate Immunity //Frontiers in Immunology. – 2021. – T. 12. – C. 713-758.
- 120.** Donovan M. L. et al. Distinct contributions of the innate immune receptors TLR2 and RP105 to formation and architecture of structured lung granulomas in mice infected with Mycobacterium tuberculosis //Immunology. – 2023. – T. 169. – №. 1. – C. 13-26.
121. Doyle L. W. et al. Ventilation in extremely preterm infants and respiratory function at 8 years //New England Journal of Medicine. – 2017. – T. 377. – №. 4. – C. 329-337.
122. Dunbar P. R. et al. Pulmonary monocytes interact with effector T cells in the lung tissue to drive TRM differentiation following viral infection //Mucosal immunology. – 2020. – T. 13. – №. 1. – C. 161-171.
123. Eastman A. J., Osterholzer J. J., Olszewski M. A. Role of dendritic cell–pathogen interactions in the immune response to pulmonary cryptococcal infection //Future microbiology. – 2015. – T. 10. – №. 11. – C. 1837-1857.

124. Ermund A., Trillo-Muyo S., Hansson G. C. et al. Assembly, Release, and Transport of Airway Mucins in Pigs and Humans // *Annals ATS*. 2018.- Vol.15, Suppl.3. - P.159- 163.
125. Farell P.A.1998. Farell G.C.. Bacon B.R., Goldn R.D. el al. Lymphoblasloid interferon alfa-nl improves the long-term response to a 6-month course of treatment in chronic hepatitis C compared with recombinant interferon alfa-2b: results of an international randomized controlled trial. *Hepatology*, 1998.
126. Finotti Alessia, Borgatti Monica, Bezzerri Valentino Effects of decoy molecules targeting NFkappaB transcription factors in cystic fibrosis IB3-1 cells Recruitment of NFkappaB to the IL-8 gene promoter and transcription of the IL-8 gene // *Artificial DNA: PNA & XNA* 2:3, 97–104; April/May/June 2012
127. Ganz T. The role of hepcidin in iron sequestration during infections and in the pathogenesis of anemia of chronic disease.. The Israel Medical Association journal : IMAJ, 2002.
128. Garg A, Sui P, Verheyden JM, Young LR, Sun X. Consider the lung as a sensory organ: A tip from pulmonary neuroendocrine cells//*Curr Top Dev Biol*. 2019;132:67-89.
129. Genolet Raphael, et al., 2008. Global Initiative for Chronic Obstructive. - Lung Disease, 2016 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [May;2019];[https:// goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf) 2017 [PMC free article] [PubMed]
130. Godbole N. M., Chowdhury A. A., Chataut N., Awasthi S. Tight Junctions, the Epithelial Barrier, and Toll-like Receptor-4 During Lung Injury // *Inflammation*.- 2022.-45(6).- P. 2142-2162.
131. Gosney JR, Peers J, Beesley C, Gradwell E.,1997 Gosney, J. R., J. Peers, C. Beesley And E. Gradwell: Pulmonary endocrine cells in anthracosilicotic lungs. *Eur. Respir. J.* 10: 388-391 (1997).
132. Greene C.M., Hiemstra P.S. Innate Immunity of the Lung // *J Innate Immun.*-2020.- 12(1).- C.1-3.

133. Gu X, Karp PH, Brody SL, Pierce RA, Welsh MJ, Holtzman MJ, Ben-Shahar Y. Chemosensory functions for pulmonary neuroendocrine cells//Am J Respir Cell Mol Biol. 2014 Mar;50(3):637-46.
134. Hachim M. Y. et al. Pyroptosis: The missing puzzle among innate and adaptive immunity crosstalk //Journal of Leucocyte Biology. – 2020. – T. 108. – №. 1. – C. 323-338.
135. Hackett N.R., Butler M.W., Shaykhiev R., Salit J., Omberg L., Rodriguez-Flores J.L., Mezey J. G., Strulovici-Barel Y., Wang G., Didon L., Crystal R. RNA-Seq quantification of the human small airway epithelium transcriptome // BMC Genomics.- 2012,-13.-C. 82.
136. Hauber H.-P., Foley S.C., Hamid Q. Mucin overproduction in chronic inflammatory lung disease // Can Respir J. – 2006.-13 (6).- P.327-335.
137. Hiemstra P. S. The role of epithelial beta-defensins and cathelicidins in host defense of the lung // Exp Lung Res. 2007 Dec;33(10):537-42. doi: 10.1080/01902140701756687.
138. Hislop A. A. Bronchopulmonary dysplasia: ante- and postnatal. Pediatr. Pulmonol. 1997; 23: 71 -75.
139. Hoarau A., Polette M., Coraux C. Lung Hyaluronasome: Involvement of Low Molecular Weight Ha (Lmw-Ha) in Innate Immunity //Biomolecules. – 2022. – T. 12. – №. 5. – C. 658.
140. Huber-Lang M., Lambris J. D., Ward P. A. Innate immune responses to trauma //Nature immunology. – 2018. – T. 19. – №. 4. – C. 327-341.
- 141.** Jain D., Feldman A., Sangam S. Predicting Long-Term Respiratory Outcomes in Premature Infants: Is It Time to Move beyond Bronchopulmonary Dysplasia?// Children (Basel). 2020 Dec; 7(12): 283.
- 142.** Jing B. et al. IL6/STAT3 signaling orchestrates premetastatic niche formation and immunosuppressive traits in lung //Cancer research. – 2020. – T. 80. – №. 4. – C. 784-797.

143. Kang I. et al. Proteoglycans as immunomodulators of the innate immune response to lung infection //Journal of Histochemistry & Cytochemistry. – 2018. – T. 66. – №. 4. – C. 241-259.

144. King P. T. et al. The role of the immune response in the pathogenesis of bronchiectasis //BioMed research international. – 2018. – T.

145. Konradt C., Hunter C. A. Pathogen interactions with endothelial cells and the induction of innate and adaptive immunity //European journal of immunology. – 2018. – T. 48. – №. 10. – C. 1607-1620.

146. Koupenova M., Livada A. C., Morrell C. N. Platelet and megakaryocyte roles in innate and adaptive immunity //Circulation research. – 2022. – T. 130. – №. 2. – C. 288-308.

147. Kozlov V.K., Evseyeva G.P, Lebed'ko O.A. 2016 Kozlov V.K., Evseyeva G.P., Lebed'ko O.A., Ryzhavskiy B.YA., Suprun S.V., Kholodok G.N., Li L.A., Morozova N.V., Nagovitsyna E.B. Community acquired pneumonias in children at present. Khabarovsk: ARNO; 2016 (in Russian)

148. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation //Immunological reviews. – 2017. – T. 278. – №. 1. – C. 162-172.

149. Leal J., Smyth H.D.C., Ghosh D. Physicochemical properties of mucus and their impact on trans mucosal drug delivery // Int J Pharm. – 2017.-532(1).- P.555–572.

150. Lee H. H. et al. Depletion of alveolar macrophages increases pulmonary neutrophil infiltration, tissue damage, and sepsis in a murine model of *Acinetobacter baumannii* pneumonia //Infection and Immunity. – 2020. – T. 88. – №. 7. – C. 10.1128/iai. 00128-20.

151. Li G. et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19 //Journal of autoimmunity. – 2020. – T. 112. – C. 102463.

152. Li G. et al. Coronavirus infections and immune responses //Journal of medical virology. – 2020. – T. 92. – №. 4. – C. 424-432.

153. Linden S.K., Sutton P., Karlsson N.G., Korolik V., McGuckin M.A.. Mucins in the mucosal barrier to infection // *Mucosal Immunol.*- 2008.-1(3).- C.183-97.
154. Linge I. et al. Pleiotropic Effect of IL-6 produced by B-lymphocytes during early phases of adaptive immune responses against TB infection // *Frontiers in immunology.* – 2022. – T. 13. – C. 750068.
155. Lu R-Y., Yang W.-X., Hu Y.-J. The role of epithelial tight junctions involved in pathogen infections // *Mol Biol Rep.* -2014.-41(10).- P.591-610.
156. Luca Ricciardi, Vito Stifano, Krissia Margarita Rivera Perla, Giuseppe Maria Della Pepa, Alessandro Izzo, Giuseppe La Rocca, Giovanni Sabatino, Alessandro Olivi, Filippo Maria Polli. One Center's Experience with Hybrid Technique for Lumbar Spine Instrumentated Surgeries: Evaluation of Different Instrumentation Systems and Their Management <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.204>
157. Marchevsky AM, Waltz AE. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH)// Semin Diagn Pathol. 2015 Nov;32(6):438-44.
158. Mayer-Barber K. D., Barber D. L. Innate and adaptive cellular immune responses to Mycobacterium tuberculosis infection // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine.* – 2015. – T. 5. – №. 12.
159. Mazzocchi G, Vendemiale G, De Cata A, Carughi S, Tarquini R., 2010 Altered time structure of neuro-endocrine- immune system function in lung cancer patients. *BMC Cancer*, 10, 314. Doi: [10.1186/1471-2407-10-314](https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-314)
160. McKee A. S. et al. Innate and adaptive immunity in noninfectious granulomatous lung disease // *The Journal of Immunology.* – 2022. – T. 208. – №. 8. – C. 1835-1843.
161. Mebratu Yohannes A., et al., 2011 Mebratu YA, Schwalm K, Smith KR, Schuyler M, Tesfagzi Y. Cigarette smoke suppresses Bik to cause epithelial cell hyperplasia and mucous cell metaplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1531–1538. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

162. Mettelman R. C., Allen E. K., Thomas P. G. Mucosal immune responses to infection and vaccination in the respiratory tract //Immunity. – 2022. – T. 55. – №. 5. – C. 749-780.
163. Mi-Hyun A. et al., 2005 Mi-Hyun Yong, Joong-Il Shin, Dong-joo Yang, Yeong-Ae Yang Comparison of Physical Fitness Status between Middle-aged and Elderly Male Laborers According to Lifestyle Behaviors December 2005 Journal of Physical Therapy Science 26(12):1965-9 DOI:10.1589/jpts.26.1965
164. Milette S. et al. The innate immune architecture of lung tumors and its implication in disease progression //The Journal of pathology. – 2019. – T. 247. – №. 5. – C. 589-605.
165. Mindt B. C., Fritz J. H., Duerr C. U. Group 2 innate lymphoid cells in pulmonary immunity and tissue homeostasis //Frontiers in immunology. – 2018. – T. 9. – C. 840.
166. Miyauchi K. Helper T cell responses to respiratory viruses in the lung: development, virus suppression, and pathogenesis //Viral immunology. – 2017. – T. 30. – №. 6. – C. 421-430.
167. Navegantes K. C. et al. Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity //Journal of translational medicine. – 2017. – T. 15. – №. 1. – C. 1-21.
168. Nedeva C. Inflammation and cell death of the innate and adaptive immune system during sepsis //Biomolecules. – 2021. – T. 11. – №. 7. – C. 1011.
169. Principi N., Di Pietro G. M., Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies //Journal of translational medicine. – 2018. – T. 16. – №. 1. – C. 1-13.
170. Northway WH (1990) Bronchopulmonary dysplasia: then and now. Arch Dis Child 65:1067-1081
171. Ouadah Y, Rojas ER, Riordan DP, Capostagno S, Kuo CS, Krasnow MA. Rare Pulmonary Neuroendocrine Cells Are Stem Cells Regulated by Rb, p53, and Notch// Cell. 2019 Oct 3;179(2):403-416.e23.

172. Pan J, Bishop T, Ratcliffe PJ, Yeger H, Cutz E. Hyperplasia and hypertrophy of pulmonary neuroepithelial bodies, presumed airway hypoxia sensors, in hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-deficient mice //Hypoxia (Auckl). 2016 Apr 12;4:69-80. eCollection 2016.
173. Paul T. King Hindawi. Review Article 2018 Paul T. King The Role of the Immune Response in the Pathogenesis of Bronchiectasis Volume 2018|Article ID 6802637|[https:// doi.org/10.1155/2018/6802637](https://doi.org/10.1155/2018/6802637)
174. Pezzulo Alejandro A., et al., HSP90 inhibitor geldanamycin reverts IL-13– and IL-17–induced airway goblet cell metaplasia // The Journal of Clinical Investigation. 2019. C. 744-760.
175. Pifferi M. et al. Bronchiectasis in children with recurrent pneumonia: an immunopathological damage associated with secondary ciliary dysmotility //International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2008. – T. 21. – №. 1. – C. 215-219.
176. Principi N., Di Pietro G. M., Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies //Journal of translational medicine. – 2018. – T. 16. – №. 1. – C. 1-13.
177. Racine J. et al. Comparison of genomic and proteomic data in recurrent airway obstruction affected horses using ingenuity pathway analysis® //BMC veterinary research. – 2011. – T. 7. – C. 1-10.
178. Raiford K.L., Park J., Lin K.-W., Fang S., Crews A.L., Adler K.B. Mucin granule-associated proteins in human bronchial epithelial cells: the airway goblet cell “granulome” // Respiratory. Research 2011.-12.-P.118.
179. Ramírez-Labrada A. G. et al. The influence of lung microbiota on lung carcinogenesis, immunity, and immunotherapy //Trends in cancer. – 2020. – T. 6. – №. 2. – C. 86-97.
180. Ray A., Kale S. L., Ramonell R. P. Bridging the Gap Between Innate and Adaptive Immunity in the Lung: Summary of the Aspen Lung Conference 2022 //American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2023.

181. Reynolds SD, Giangreco A, Power JH, Stripp BR. Neuroepithelial bodies of pulmonary airways serve as a reservoir of progenitor cells capable of epithelial regeneration. Am J Pathol. 2000 Jan;156(1):269-78.
182. Richards C. D. Innate immune cytokines, fibroblast phenotypes, and regulation of extracellular matrix in lung //Journal of interferon & cytokine research. – 2017. – T. 37. – №. 2. – C. 52-61.
183. Riquelme S. A., Wong Fok Lung T., Prince A. Pulmonary pathogens adapt to immune signaling metabolites in the airway //Frontiers in Immunology. – 2020. – T. 11. – C. 385.
184. Rivera A. et al. Innate cell communication kick-starts pathogen-specific immunity //Nature immunology. – 2016. – T. 17. – №. 4. – C. 356-363.
185. Rizvi SM, Goodwill J, Lim E, Yap YK, Wells AU, Hansell DM, Davis P, Selim AG, Goldstraw P, Nicholson AG. The frequency of neuroendocrine cell hyperplasia in patients with pulmonary neuroendocrine tumours and non-neuroendocrine cell carcinomas. Histopathology. 2009 Sep;55(3):332-7.
186. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity //Journal of Leucocyte Biology. – 2020. – T. 108. – №. 1. – C. 377-396.
- 187.** Rousseau K. et al. Muc5b is the major polymeric mucin in mucus from thoroughbred horses with and without airway mucus accumulation //PloS one. – 2011. – T. 6. – №. 5. – C. e19678.
188. Rydzewska-Rosołowska AE, Kasacka I, Sulewska A, Rudy A, Chyczewski L. Pulmonary neuroendocrine cells in physiology and pathology. Folia Histochem Cytobiol. 2001;39 Suppl 2:58-63.
189. Tan S. N., Sim S. P. Matrix association region/scaffold attachment region: the crucial player in defining the positions of chromosome breaks mediated by bile acid-induced apoptosis in nasopharyngeal epithelial cells //BMC Medical Genomics. – 2019. – T. 12. – №. 1. – C. 1-27.
190. Sauer N, Ludwig A, Knoblauch A, Rothe P, Gahrtz M, Klebl F (2004) AtSUC8 and AtSUC9 encode functional sucrose transporters, but the closely

related AtSUC6 and AtSUC7 genes encode aberrant proteins in different Arabidopsis ecotypes. *Plant J* 40 P.120–130

191. Schiller H. B. et al. The human lung cell atlas: a high-resolution reference map of the human lung in health and disease //American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2019. – T. 61. – №. 1. – C. 31-41.

192. Schmidt L. et al. Enhanced adaptive immune responses in lung adenocarcinoma through natural killer cell stimulation //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2019. – T. 116. – №. 35. – C. 17460-17469.

193. Schneider J. L. et al. The aging lung: Physiology, disease, and immunity //Cell. – 2021. – T. 184. – №. 8. – C. 1990-2019.

194. Schuijs M. J. et al. ILC2-driven innate immune checkpoint mechanism antagonizes NK cell antitumoral function in the lung //Nature immunology. – 2020. – T. 21. – №. 9. – C. 998-1009.

195. Semlali Abdelhabib, Chmielewski Witold, Mohammed Alanazi, Mahmoud Rouabhi., Whole Cigarette Smoke Increased the Expression of TLRs, HBDs, and Proinflammatory Cytokines by Human Gingival Epithelial Cells through Different Signaling Pathways // Cigarette Smoke Affects Gingival Epithelial Cells. December 2012 | Volume 7 | Issue 12 | e52614

196. Semlali, A., Jalouli, M., Parine, N. R., Al Amri, A., Arafah, M., Al Naeem, A., Alanazi, M. S. (2017). Toll-like receptor 4 as a predictor of clinical outcomes of estrogen receptor-negative breast cancer in Saudi women. *OncoTargets and Therapy*, 10, 1207– 1216.

197. Semlali, A., Parine, N. R., Al Amri, A., Azzi, A., Arafah, M., Kohailan, M., Alanazi, M. S. (2017). Association between TLR-9 polymorphisms and colon cancer susceptibility in Saudi Arabian female patients. *OncoTargets and Therapy*, 10, 1– 11. <https://doi.org/10.2147/OTT.S106024>

198. Semlali, A., Reddy Parine, N., Arafah, M., Mansour, L., Azzi, A., Al Shahrani, O., Alanazi, M. S. (2016). Expression and polymorphism of toll-like

receptor 4 and effect on NF-kappaB mediated inflammation in colon cancer patients. *PLoS ONE*, 11(1), e0146333.

199. Smith K. G., Kamdar A. A., Stark J. M. Lung defenses: Intrinsic, innate, and adaptive //Kendig's disorders of the respiratory tract in children. – Elsevier, 2019. – C. 120-133. e2.

200. Song J. et al. Aberrant DNA methylation and expression of SPDEF and FOXA2 in airway epithelium of patients with COPD //Clinical epigenetics. – 2017. – T. 9. – C. 1-10.

201. Stoecklin B., Simpson S. J., Pillow J. J. Bronchopulmonary dysplasia: rationale for a pathophysiological rather than treatment based approach to diagnosis //Paediatric respiratory reviews. – 2019. – T. 32. – C. 91-97..

202. Sui P, Wiesner DL, Xu J, Zhang Y, Lee J, Van Dyken S, Lashua A, Yu C, Klein BS, Locksley RM, Deutsch G, Sun X. Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses//Science. 2018 Jun 8;360(6393).

203. Suzuki T., Chow C.-W., Downey G.P. Role of Innate Immune Cells and Their Products in Lung Immunopathology.//Int J Biochem Cell Biol . 2008, 40 (6-7), 1348-61.

204. Takami D. et al. Lung group 2 innate lymphoid cells differentially depend on local IL-7 for their distribution, activation, and maintenance in innate and adaptive immunity-mediated airway inflammation //International Immunology. – 2023. – C. dxad029.

205. Termini L. et al. Characterization of global transcription profile of normal and HPV-immortalized keratinocytes and their response to TNF treatment //BMC medical genomics. – 2008. – T. 1. – C. 1-17.

206. Thawer S. G. The role of pulmonary innate and adaptive immune responses to helminth infection : дис. – Faculty of Health Sciences, 2014.

207. Tighe R. M., Garantzotis S. Hyaluronan interactions with innate immunity in lung biology //Matrix Biology. – 2019. – T. 78. – C. 84-99.

208. Verckist L, Pintelon I, Timmermans JP, Brouns I, Adriaensen D. Selective activation and proliferation of a quiescent stem cell population in the neuroepithelial body microenvironment. Respir Res. 2018 Oct 26;19(1):207.
209. Wauters E. et al. Discriminating mild from critical COVID-19 by innate and adaptive immune single-cell profiling of bronchoalveolar lavages //Cell research. – 2021. – T. 31. – №. 3. – C. 272-290.
210. Whitsett J. A. et al. Building and regenerating the lung cell by cell //Physiological reviews. – 2019. – T. 99. – №. 1. – C. 513-554.
211. Wine JJ, Joo NS. 2004, Jeffrey J Wine, Nam Soo Joo. Submucosal glands and airway defense // Proc Am Thorac Soc. 2004;1(1):47-53. doi: 10.1513/pats.2306015.
212. Wirtschafter E. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia of the lung (DIPNECH): current best evidence //Lung. – 2015. – T. 193. – C. 659-667.
213. Xie B. et al. Chemokine expression in the early response to injury in human airway epithelial cells //PLoS One. – 2018. – T. 13. – №. 3. – C. 193-334.
214. Xu W. et al. Early innate and adaptive immune perturbations determine long-term severity of chronic virus and Mycobacterium tuberculosis coinfection //Immunity. – 2021. – T. 54. – №. 3. – C. 526-541. e7.
215. Yancheva S. G. et al. Bombesin staining in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI) and other childhood interstitial lung diseases (chILD) //Histopathology. – 2015. – T. 67. – №. 4. – C. 501-508.
216. Yohannes A. Mebratu¹, Kurt Schwalm¹, Kevin R. Smith¹, Mark Schuyler², and Yohannes Tesfaigzi¹ Cigarette Smoke Suppresses Bik To Cause Epithelial Cell Hyperplasia and Mucous Cell Metaplasia. AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 183 2011. 1531-1538.
217. Yuan R. et al. The roles of tissue-resident memory T cells in lung diseases //Frontiers in Immunology. – 2021. – T. 12. – C. 710375.

218. Zaas A.K., Schwartz D.A. Innate immunity and the lung: defense at the interface between host and environment // Trends Cardiovasc Med. -2005.-15(6).P.195-202.

219. Zayachkivska O, Gzregotsky M, Ferenc M, Yaschenko A, Urbanovych A (2014) Effects of nitrosative stress and reactive oxygen-scavenging systems in esophageal physiopathy under streptozotocin-induced experimental hyperglycemia. Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society 59 Suppl 2: 77–87.

220. Zhang L., Bai X., Yan W. LncRNA-MALAT1, as a biomarker of neonatal BPD, exacerbates the pathogenesis of BPD by targeting miR-206 //American Journal of Translational Research. – 2021. – T. 13. – №. 2. – C. 462.

221. Zhao L., Lu W. Defensins in innate immunity // Curr Opin Hematol. - 2014.-21(1). P.37-42.

222. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease //Cell research. – 2020. – T. 30. – №. 6. – C. 492-506.

223. Zhou-Suckow Z, Duerr J, Hagner M, Agrawal R, Mall MA. 2017 Zhou-Suckow Z, Duerr J, Hagner M, Agrawal R, Mall MA. Airway mucus, inflammation and remodeling: emerging links in the pathogenesis of chronic lung diseases. *Cell Tissue Res.* 2017; 367:537–550.[PubMed][Google Scholar]

СОИСОК СОКРАЩЕННЫХ ТЕРМИНОВ

БРОНХОЭКТАЗИИ	Бронхоэктазия
БЖ	бронхиальные железы
ВГ	Ван -Гизон
ГЭ	гематоксилин и эозин
ДЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ	диффузно-эндокринная система
ИТ	интерстициальная ткань
ЛИ	лимфоцитарная инфильтрация
ЛФ	лимфоидные фолликулы
МО	мышечная оболочка
МПЭ	многослойный плоский эпителий
МНПЭ	многорядным низкопризматическим эпителием
МНОГРЯДНОГО РЕСНИТЧАТОГО ЭПИТЕЛИЯ	МНОГРЯДНОГО РЕСНИТЧАТОГО ЭПИТЕЛИЯ эпителий
СО	слизистая оболочка
СО	собственная пластинка
ХО	хрящевая оболочка
ЭП	экспериментальная пневмония
ЭНДОКРИННОГО АППАРАТА	эндокринный аппарат
ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ	эндокринные структуры
ДК	Дендритные клетки
BALT	Бронхоассоциированная лимфоидная ткань
АМ	Альвеолярные макрофаги
TRM	Резидентные память Т-клетки

