

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА МЕСТНОМ И СИСТЕМНОМ УРОВНЯХ: ПРОБЛЕМА ВЗАИМОСВЯЗИ

Алексеева Е.П.¹, Карзакова Л.М.¹, Кудряшов С.И.¹, Журавлева Н.В.¹, Пыркина О.В.¹, Верендеева М.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова Минобрнауки России», Чебоксары, e-mail: luizak58@mail.ru

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимоотношений между иммунологическими процессами, реализующимися на местном и системном уровнях при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Обследованы 114 больных ХОБЛ в стадии обострения. Протокол иммунологического обследования включал определение показателей адаптивного и врожденного иммунитета, а также изучение цитокинового профиля крови и бронхоальвеолярной жидкости (БАЖ). Кроме того, оценивали способность лимфоцитов вырабатывать основные цитокины адаптивного иммунитета - IFN- γ и IL-4 - при культивировании лимфоцитов в течение 24 ч *in vitro*. Характер изменений иммунологических показателей на системном уровне у больных ХОБЛ проявлялся активацией врожденного и адаптивного иммунитета с преобладанием функции его клеточной составляющей, а также участием в воспалительном процессе IgE-опосредованного аллергического компонента. В целом такой же характер иммунного реагирования на обострение ХОБЛ был установлен на местном уровне. Результаты исследования позволяют предположить, что иммунные реакции, характерные для обострения ХОБЛ, инициируются на бронхоальвеолярном уровне и впоследствии приобретают системный характер. Наиболее важным звеном иммунопатогенеза заболевания является активация Th1-опосредованного хронического воспаления, маркеры которого прослеживаются на местном и системном уровнях.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, иммунологические показатели, цитокины.

FEATURES OF THE FUNCTIONING OF THE IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AT THE LOCAL AND SYSTEMIC LEVELS: THE PROBLEM OF INTERRELATION

Alekseeva E.P.¹, Karzakova L.M.¹, Kudryashov S.I.¹, Zhuravleva N.V.¹, Pyrkina O.V.¹, Verendeeva M.A.¹

¹FGBOU VO «Chuvash State University named after I.N. Ulyanov Ministry of Education and Higher Science of Russia», Cheboksary, e-mail: luizak58@mail.ru

The purpose of this research was to study the relationship between immunological processes that are implemented at the local and systemic levels in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 114 patients with COPD in the acute stage were examined. The protocol of the immunological examination included the determination of indicators of adaptive and innate immunity, as well as the study of the cytokine profile of blood and bronchoalveolar fluid (BAF). In addition, the ability of lymphocytes to produce the main cytokines of adaptive immunity, IFN- γ and IL-4, was evaluated when lymphocytes were cultured for 24 hours "in vitro". The nature of changes in immunological parameters at the systemic level in COPD patients was manifested by the activation of innate and adaptive immunity with the predominance of the function of its cellular component, as well as the participation of an IgE-mediated allergic component in the inflammatory process. In general, the same nature of the immune response to COPD exacerbation was established at the local level. The results of the research suggest that the immune reactions, characteristic of COPD exacerbation are initiated at the bronchoalveolar level and subsequently acquire a systemic character. The most important link in the immunopathogenesis of the disease is the activation of Th1-mediated chronic inflammation, the markers of which can be traced at the local and systemic levels.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, immunological parameters, cytokines.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) продолжает оставаться исключительно острой проблемой современной медицины, несмотря на большие достижения в последние десятилетия в расшифровке ее патогенеза, разработке методов диагностики и

лечения [1]. До сих пор нет окончательной ясности в патогенетических механизмах, поддерживающих воспалительный процесс при ХОБЛ. В последние годы получены доказательства важной роли в патогенезе развития данного заболевания иммунологических триггеров как в слизистой бронхов, так и в целом в организме [2]. Целью нашего исследования явилось изучение взаимоотношений между иммунологическими процессами, реализующимися на местном и системном уровнях при ХОБЛ.

Материал и методы исследования. В исследование включали больных ХОБЛ, поступающих на стационарное лечение в пульмонологическое отделение Республиканской клинической больницы Минздрава Чувашии. Критериями включения служили: 1) первый эпизод обострения ХОБЛ с момента диагностики заболевания; 2) ХОБЛ легкого (GOLD I) и среднетяжелого течения (GOLD II); 3) возраст от 40 до 80 лет; 4) лица обоего пола. В качестве критериев исключения рассматривали: 1) ХОБЛ тяжелого (GOLD III) и крайне тяжелого (GOLD IV) течения; 2) сопутствующие заболевания: туберкулез легких, интерстициальные заболевания, бронхиальную астму, гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания; 3) когнитивные нарушения; 4) беременность; 5) дисфункции печени и почек; 6) отказ от участия в исследовании.

ХОБЛ диагностировали в соответствии с рекомендациями международного документа по ХОБЛ - GOLD (от англ. «Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease»), 2006 (исследование начали с 2005 г.) [3]. При этом основным критерием являлось снижение значения спирометрического показателя - отношения объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) - $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ менее 70%. Обострение заболевания устанавливали, руководствуясь критериями Anthonisen [4]. Больным проводили стандартные общеклинические лабораторные тесты крови, мочи и инструментальные исследования (спирометрию, бронхоскопию, рентгенологическое обследование органов грудной клетки, при необходимости бронхографию). Кроме того, осуществляли цитологическое исследование бронхоальвеолярной жидкости (БАЖ), иммунологические исследования крови и БАЖ. Протокол иммунологического исследования включал: оценку фагоцитарной активности лейкоцитов в периферической крови и БАЖ (латекс-тест, тест восстановления нитросинего тетразолия - НСТ-тест), идентификацию лимфоцитов Т- и В-популяций, субпопуляций Т-клеток периферической крови методом прямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител (МКАТ) - CD3, CD20, CD4, CD8 (Beckman Coulter) на проточном цитометре Fc500, определение уровней циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) путем осаждения полиэтиленгликолем в сыворотке крови, а также иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) в сыворотке крови и БАЖ, оценку показателей цитокинового профиля: определение концентрации интерлейкинов

(IL) - IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, интерферона- γ (IFN- γ) в сыворотке крови и БАЖ с использованием иммуноферментных тест-систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Кроме того, оценивали способность лимфоцитов вырабатывать основные цитокины адаптивного иммунитета (IFN- γ и IL-4) при культивировании лимфоцитов в течение 24 ч *in vitro*. Названные исследования выполняли по стандартным общепринятым методикам, описанным ранее [5]. Статистическую обработку данных проводили, используя программу «Statistica - 10». Степень различий количественных показателей в группах оценивали по t-критерию Стьюдента (p), качественных показателей - по критерию χ^2 (кси-квадрат). Корреляционный анализ проводили с использованием метода Спирмена, достоверными считали корреляционные связи при $p < 0,05$. При анализе лабораторных показателей крови и параметров функции внешнего дыхания больных ориентировались на референсные показатели, полученные при обследовании контрольной группы, состоящей из 40 практически здоровых лиц, возраст и гендерный состав которых были сопоставимы с таковыми когорты больных ХОБЛ (табл. 1), в то время как цитологические и иммунологические показатели БАЖ у больных были сравнены с референсными значениями, известными из литературных источников [6, 7, 8]. Исследование было одобрено Этическим комитетом медицинского факультета Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова. Все обследованные были ознакомлены с протоколом исследования, ими было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение. В группу исследования были отобраны 116 больных ХОБЛ, поступивших на стационарное лечение в период обострения заболевания.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика группы больных ХОБЛ

Показатель	Контрольная группа	Больные ХОБЛ	
Количество	40	116	
Пол (мужчина/женщина)	31/9	92/24	NS
Курящие/прекратившие табакокурение/некурящие	5/13/22	49/57/10	$\chi^2 < 0,001$
Возраст (года)	53,6 \pm 2,7	56,9 \pm 8,28	NS
Индекс курения (пачка/год)	12,2 \pm 4,2	21,8 \pm 6,7	$p < 0,001$
ОФВ ₁ постбронходилатационный*	99,6 \pm 10,5	52,4 \pm 16,9	$p < 0,001$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ*	97,5 \pm 10,8	66,2 \pm 12,34	$p < 0,001$
САТ, баллы	0	9,2 \pm 1,2	$p < 0,001$

Примечания: * - значения показателей представлены в процентах от должных величин; p - степень достоверности различий количественных показателей в обследованных группах; χ^2 - степень достоверности

различий качественных (категориальных) показателей в обследованных группах; NS - различие не достоверно ($p > 0,05$, $\chi^2 > 0,05$).

Анализ результатов исследования выявил ряд существенных отклонений в показателях общего анализа крови в группе больных ХОБЛ относительно значений контрольной группы. В частности, у больных были повышены показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до $19,1 \pm 14,3$ ($p < 0,001$) и содержания лейкоцитов до $(7234 \pm 247) \times 10^6/\text{л}$ ($p < 0,001$) за счет увеличенного количества нейтрофилов $(4033 \pm 760) \times 10^6/\text{л}$ ($p < 0,001$), эозинофилов $(244 \pm 179) \times 10^6/\text{л}$ ($p < 0,001$) и моноцитов $(594 \pm 224) \times 10^6/\text{л}$ ($p < 0,001$). При этом у больных было уменьшено относительное значение содержания в крови лимфоцитов ($33,0 \pm 11,2\%$, $p < 0,05$). Приведенные данные позволяют думать, что обострение ХОБЛ ассоциировано с активацией воспалительного процесса, обусловленного инфекцией, в котором нельзя исключить и роль аллергического компонента, связанного с пролиферативной активностью эозинофилов.

Обнаруживались значительные изменения в иммунологических показателях крови (табл. 2): уменьшение содержания $CD3^+$ - и $CD3^+CD4^+$ - клеток на фоне повышения в сыворотке крови уровней IgM, IgA, IgE и ЦИК. Полученные данные свидетельствуют об активации гуморального звена адаптивного иммунитета, что может быть связано с аутоиммунными процессами, происходящими в легких при ХОБЛ. Согласно литературным данным, при ХОБЛ наблюдается продукция аутоантител к эластину, к антигенам эпителия дыхательных путей, что может быть инициировано длительным табакокурением [9, 10]. Повышенный уровень ЦИК может свидетельствовать об иммунокомплексном повреждении тканей органов дыхания при ХОБЛ. Кроме того, нельзя исключать вклад в иммунопатологический воспалительный процесс при ХОБЛ и реактинового, IgE-опосредованного механизма повреждения тканей, что подтверждается увеличением числа эозинофилов и уровня IgE в крови. Другие авторы описали эозинофильный фенотип ХОБЛ, отличающийся тяжелым течением [11, 12]. Повышение содержания в крови абсолютного числа моноцитов, нейтрофилов, в том числе фагоцитирующих нейтрофилов, связано со стимуляцией врожденного иммунитета. Активация воспалительного процесса при обострении ХОБЛ ассоциирована со стимуляцией клеток врожденного иммунитета, продуцирующих провоспалительные цитокины. Действительно, в группе больных ХОБЛ оказались повышенными уровни циркулирующих в крови раннего провоспалительного цитокина - $IL-1\beta$ и хемоаттрактанта с провоспалительным эффектом - $IL-8$. Были повышены относительно группы здоровых лиц уровни $IL-4$ (цитокин, продуцируемый Т-хелперными клетками 2-го типа - $Th2$) и $IFN-\gamma$ (основной цитокин Т-хелперных клеток 1-го типа - $Th1$ -клеток), что наводит на мысль об активации при ХОБЛ как $Th2$ /гуморального, так и $Th1$ /клеточного звеньев адаптивного иммунитета. Однако обнаруженное в результате исследования увеличение соотношения $IFN-\gamma/IL-4$ позволяет думать о преобладании

активности клеточного компонента адаптивного иммунитета. С целью определения преобладающего типа продукции цитокинов было проведено определение содержания IFN- γ и IL-4 в супернатанте 24-часовых культур лимфоцитов. Результаты этого исследования демонстрировали повышенные уровни IFN- γ и IL-4 при ХОБЛ. При этом значения соотношения IFN- γ /IL-4 также оказались выше, чем у здоровых, что подтвердило предположение о преобладании в адаптивном иммунном ответе больных активности Th1-клеточного звена. Уменьшенное содержание в периферической крови общего числа Т-лимфоцитов (CD3⁺) и Т-хелперных клеток (CD3⁺CD4⁺) можно объяснить тем, что данные клетки покидают кровяное русло и оказываются в очаге воспалительного процесса - в дистальных бронхах и легких. Это подтверждено и данными других авторов, обнаруживших скопления лимфоидных клеток в дыхательных путях и ткани легких у больных ХОБЛ, сопутствующие аутоиммунным процессам клеточного типа [13, 14].

Таблица 2

Показатели иммунного статуса и цитокинового профиля у больных ХОБЛ и здоровых лиц

Показатель	Контрольная группа (здоровые) n=40	Больные ХОБЛ n=116	p
	M \pm SD	M \pm SD	
Кровь			
CD3 ⁺ -клетки, %	62,5 \pm 6,4	57,23 \pm 10,23	0,001
CD20 ⁺ -клетки, %	14,1 \pm 4,1	16,33 \pm 8,31	NS
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -клетки, %	37,0 \pm 6,33	33,17 \pm 9,27	0,01
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -клетки, %	24,3 \pm 3,2	23,28 \pm 5,75	NS
CD3 ⁺ CD4 ⁺ / CD3 ⁺ CD8 ⁺	1,50 \pm 0,32	1,43 \pm 0,57	NS
IgM, г/л	1,14 \pm 0,21	1,63 \pm 0,84	0,001
IgG, г/л	11,6 \pm 1,4	12,33 \pm 4,96	NS
IgA, г/л	1,76 \pm 0,47	3,12 \pm 2,03	0,001
IgE общий, МЕ/л	36,2 \pm 9,2	70,8 \pm 17,8	0,001
ЦИК, усл. ед.	8,6 \pm 4,1	13,29 \pm 8,41	0,001
Фагоцитарный индекс, %	64,2 \pm 14,2	52,0 \pm 18,6	0,001
Абсолютное число фагоцитирующих нейтрофилов, $\times 10^6$ /л	1930 \pm 320	2097 \pm 410	0,010
IL-1 β , пг/мл	0,4 \pm 0,1	202,7 \pm 270,3	0,001
IL-8, пг/мл	2,6 \pm 0,7	26,87 \pm 39,44	0,001
IL-4, пг/мл	1,75 \pm 0,5	9,83 \pm 4,11	0,001

IFN- γ , пг/мл	6,2 \pm 2,1	112,14 \pm 53,04	0,001
IFN- γ / IL-4	3,5 \pm 0,8	11,3 \pm 4,8	0,001
Супернатанты культуральных МНК			
IL-4, пг/мл	14,6 \pm 3,12	24,7 \pm 4,9	0,001
IFN- γ , пг/мл	17,95 \pm 5,24	41,5 \pm 8,49	0,001
IFN- γ / IL-4	1,2 \pm 0,3	1,7 \pm 0,49	0,001

Примечания: p - степень достоверности различий между показателями больных и здоровых по t-критерию Стьюдента; NS - различие не достоверно (p>0,05).

Таким образом, характер изменений иммунологических показателей на системном уровне у больных ХОБЛ укладывается в картину активации врожденного иммунитета (с участием моноцитов и нейтрофилов) в сочетании с индукцией активности адаптивного иммунитета с преобладанием функции его клеточной составляющей, а также участие в воспалительном процессе IgE-опосредованного аллергического компонента. В целом такой же характер иммунного реагирования на обострение ХОБЛ нами был установлен на местном уровне: результаты цитологического и иммунологического исследования демонстрировали преобладание в БАЗ больных нейтрофильных клеток, повышение уровней иммуноглобулинов и цитокинов, увеличение значения IFN- γ /IL-4 (табл. 4). Исключением являлся характер изменения числа клеток моноцитарно-макрофагального ряда, которое было уменьшено в БАЗ по сравнению с показателем здоровых лиц, в то время как в крови оно было увеличено. Подробное описание особенностей фагоцитарного звена защиты на местном уровне при ХОБЛ мы представляли ранее [15].

Таблица 3

Показатели цитологического и иммунологического исследования БАЗ у больных ХОБЛ

Показатель	Референсные значения	Больные ХОБЛ n=116	p
	M \pm SD	M \pm SD	
Нейтрофилы, %	4,1 \pm 0,49 ^[6]	60,35 \pm 21,31	<0,001
ФИН, %	34,05 \pm 3,1 ^[6]	21,61 \pm 12,6	<0,001
НСТН, %	-	6,21 \pm 3,62	
Альвеолярные макрофаги, %	64,60 \pm 2,04 ^[6]	12,95 \pm 9,36	<0,001
ФИМ, %	55,5 \pm 3,3 ^[6]	31,23 \pm 17,54	>0,001
НСТМ, %	50,6 \pm 16,2 ^[6]	19,12 \pm 10,20	<0,001
Лимфоциты, %	27,6 \pm 1,8 ^[6]	3,1 \pm 0,8	<0,001
IgG, г/л	0,45 \pm 0,04 ^[6]	6,47 \pm 1,38	<0,001

IgA, г/л	0,2±0,02 ^[6]	2,24±0,73	<0,001
IgM, г/л	0 ^[6]	15,16±4,01	<0,001
IgE, МЕ/мл	-	15,5±12,3	-
IL-1β, г/л	28,31±7,99 ^[7]	570,3±254,3	<0,001
IL-4, пг/мл	5,81±1,33 ^[7]	48,7±14,4	<0,001
IL-8, пг/мл	132,0±17,76 ^[7]	3806±2002	<0,001
IFN-γ, г/л	2,30±0,10 ^[8]	501±172	<0,001
IFN-γ/IL-4	-	47,62±17,62	-

Примечания: ФИН - фагоцитарный индекс нейтрофилов; НСТН - показатель НСТ-теста нейтрофилов; ФИМ - фагоцитарный индекс макрофагов; НСТМ - показатель НСТ-теста макрофагов; р - степень достоверности различий между показателями больных и здоровых по t-критерию Стьюдента.

По всей видимости, иммунные реакции, характерные для обострения ХОБЛ, инициируются на бронхоальвеолярном уровне. Это касается продукции раннего провоспалительного цитокина IL-1β, хемоаттрактанта IL-8, патогенетически значимого IFN-γ, уровни которых в БАЖ превышают их сывороточные уровни в 2,82 раза, в 136 раз и в 4,5 раза соответственно. Значительное повышение уровня IgM в БАЖ обусловлено, скорее всего, местным усилением продукции данного класса иммуноглобулинов на бронхоальвеолярном уровне, среднее значение содержания IgM в БАЖ превышало в 9,3 раза аналогичный показатель в сыворотке крови. Обращает внимание наличие достаточно большого количества корреляционных связей между показателями БАЖ, в том числе прямые связи между уровнями цитокинов, между уровнями иммуноглобулинов (табл. 4). Меньшее число связей обнаружено между показателями БАЖ и сыворотки крови, и всего лишь четыре корреляции - между сывороточными показателями. Приведенные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи большинства показателей БАЖ между собой, в отличие от сывороточных показателей.

Таблица 4

Статистически значимые корреляционные связи уровней цитокинов и иммуноглобулинов

	IgG	IgM	IgA	IgE	IL-1β	IL-4	IL-8	IFN-γ
IgG				-0,63 ^{б-б}				
IgM								
IgA		0,64 ^{б-б}						
IgE			-0,59 ^{б-б}	0,60 ^{б-с}	0,57 ^{б-б} 0,60 ^{б-с}	0,79 ^{б-б}	0,53 ^{б-с}	0,90 ^{б-б}
IL-1β				0,68 ^{с-с}				
IL-4				0,61 ^{с-с}	0,52 ^{б-б}		0,59 ^{б-б}	0,63 ^{б-б}
IL-8				0,87 ^{б-б} 0,82 ^{с-с}		0,63 ^{б-с}		0,69 ^{б-б}

IFN- γ	-0,62 ^{б-б}		-0,53 ^{б-б}	-0,57 ^{с-с} 0,61 ^{б-с}		0,85 ^{б-с}		
---------------	----------------------	--	----------------------	---	--	---------------------	--	--

Примечания: в ячейках таблицы числовые значения обозначают коэффициент корреляции по Спирмену (r_s); верхние индексы обозначают: ^{б-б} - корреляционную связь между показателями БАЖ, ^{с-с} - связь между показателями сыворотки крови, ^{б-с} - связь между показателем БАЖ и показателем сыворотки крови.

Заключение. Иммунные реакции, характерные для ХОБЛ, инициируются на бронхоальвеолярном уровне и впоследствии приобретают системный характер. Наиболее важным звеном иммунопатогенеза заболевания является активация Th1-опосредованного хронического воспаления, маркеры которого прослеживаются на местном и системном уровнях.

Список литературы

1. Zhang C., Yang H., Gan W., Chen J., Yang Y., Xiao W., Long K., Chen K., Huang Q., Gao P. A randomized controlled trial for prevention of acute exacerbation of stable chronic obstructive pulmonary disease with acupoint application of traditional Chinese medicine: Study protocol clinical trial (SPIRIT Compliant). *Medicine (Baltimore)*. 2020. vol. 99. no. 10. e19396. DOI: 10.1097/MD.00000000000019396.
2. Halper-Stromberg E., Yun J.H., Parker M.M., Singer R.T., Gaggar A., Silverman E.K., Leach S., Bowler R.P., Castaldi P.J. Systemic Markers of Adaptive and Innate Immunity Are Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity and Spirometric Disease Progression. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2018. vol. 58. no. 4. P. 500-509. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0373OC.
3. Pierson D.J. Clinical practice guidelines for chronic obstructive pulmonary disease: a review and comparison of current resources. *Respir Care*. 2006. vol. 51. no. 3. P. 277-288.
4. Tockman M.S., Anthonisen N.R., Wright E.C., Donithan M.G. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Annals of Internal Medicine*. 1987. vol. 106. no. 4. P. 512-518. DOI: 10.7326/0003-4819-106-4-512.
5. Карзакова Л.М., Кудряшов С.В., Луткова Т.С., Соколова Е.В., Сидоров И.А. Основы общей иммунологии: учебное пособие. Изд-во Чуваш. ун-та, 2020. 200 с.
6. Раков А.Л., Панфилов Д.Н., Гельцер Б.И. Местный клеточный и гуморальный иммунитет у больных острым бронхитом // *Военно-медицинский журнал*. 2001. № 2. С. 44-49.
7. Смелая Т. В. Генетическая предрасположенность, патоморфоз, лечение внебольничной и нозокомиальной пневмонии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2011. 48 с.
8. Мурашов Э.Г., Столов С.И., Тотолян А.А. Цитокиновый профиль бронхоальвеолярной жидкости у больных бронхиальной астмой // *Вестник Северо-Западного государственного*

медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2012. № 1. С. 67-72.

9. Cheng G., Zhang N., Wang Y., Rui J., Yin X., Cui T. Antibodies of IgG, IgA and IgM against Human Bronchial Epithelial Cell in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin. Lab.* 2016. vol. 62. no. 6. P. 1101-1108. DOI: 10.7754/clin.lab.2015.151020.
10. Daffa N.I., Tighe P.J., Corne J.M., Fairclough L.C., Todd I. Natural and disease-specific autoantibodies in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical and experimental immunology.* 2015. vol. 180. no. 1. P. 155-163. DOI: 10.1111/cei.12565.
11. Hastie A.T., Martinez F.J., Curtis J.L., Doerschuk C.M., Hansel N.N., Christenson S., Putcha N., Ortega V.E., Li X., Barr R.G., Carretta E.E., Couper D.J., Cooper C.B., Hoffman E.A., Kanner R.E., Kleerup E., O'Neal W.K., Paine R. 3rd, Peters S.P., Alexis N.E. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *The Lancet. Respiratory medicine.* 2017. vol. 5. no. 12. P. 956-967. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30432-0.
12. Winter N.A., Gibson P.G., McDonald V.M., Fricker M. Sputum Gene Expression Reveals Dysregulation of Mast Cells and Basophils in Eosinophilic COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2021. vol. 16. P. 2165-2179. DOI: 10.2147/COPD.S305380.
13. Forsslund H., Yang M., Mikko M., Karimi R., Nyrén S., Engvall B., Grunewald J., Merikallio H., Kaarteenaho R., Wahlström J., Wheelock Å.M., Sköld C.M. Gender differences in the T-cell profiles of the airways in COPD patients associated with clinical phenotypes. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2016. vol. 12. P. 35-48. DOI: 10.2147/COPD.S113625.
14. Tam A., Tanabe N., Churg A., Wright J.L., Hogg J.C., Sin D.D. Sex differences in lymphoid follicles in COPD airways. *Respiratory research.* 2020. vol. 21. no. 1. P. 46. DOI: 10.1186/s12931-020-1311-8.
15. Карзакова Л.М., Ухтерова Н.Д., Борисова Л.В., Сунгоркина Е.П., Мучукова О.М., Сунгоркина Т.М. Роль иммунологических и иммуногенетических факторов в развитии хронической обструктивной болезни легких // *Здравоохранение Чувашии.* 2008. № 2. С. 45-50.