

Клинические и иммунологические особенности тяжелой бронхиальной астмы с сенсibilизацией к грибам *aspergillus*

Шерзод Бахадирович Мурадов
Давлатшоҳ Усманович Нумонов
Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация: Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей и в настоящее время представляет собой глобальную медико-социальную проблему. Было обследовано 93 пациента с тяжелой формой БА. Доза лечения соответствовала ступени 4 или 5 согласно GINA 2019. Содержание TARC (хемокинов, регулирующих тимус и активацию), количество эозинофилов, уровень общего IgE и специфического IgE к 10 аллергенам измеряли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Результаты были измерены в Исследования активации базофилов *in vitro* аллергенами *Aspergillus fumigatus* проводились методом проточной цитометрии.

Ключевые слова: *Aspergillus spp.*, тяжелая бронхиальная астма, микогенная сенсibilизация, тест активации базофилов, TARC

Clinical and immunological features of severe bronchial asthma with sensitization to *aspergillus* fungi

Sherzod Bbaxadirovich Muradov
Davlatshox Usmanovich Numonov
Samarkand medical university

Abstract: Bronchial asthma (BA) is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract and is currently a global medical and social problem. 93 patients with severe BA were examined. The treatment dose corresponded to stage 4 or 5 according to GINA 2019. The content of TARC (chemokines that regulate thymus and activation), the number of eosinophils, the level of total IgE and specific IgE to 10 allergens were measured in blood serum by enzyme immunoassay. The results were measured in *In vitro* studies of basophil activation by *Aspergillus fumigatus* allergens were carried out by flow cytometry.

Keywords: *Aspergillus spp.*, severe bronchial asthma, mycogenic sensitization, basophil activation test, TARC

Введение

Бронхиальная астма (БА) - это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое в настоящее время является глобальной медицинской и социальной проблемой. БА рассматривается как гетерогенное заболевание с высокой распространенностью и вариабельным течением. Различные клинические фенотипы БА могут быть выделены на основе факторов, способствующих возникновению заболевания, возраста начала заболевания и сопутствующих заболеваний. Для оптимизации лечения необходим подход, учитывающий особенности фенотипа.

Аллергическая БА является наиболее распространенным и изученным клиническим фенотипом БА, однако существует много противоречий, особенно в отношении роли сенсibilизирующих аллергенов в определении тяжести заболевания и прогноза. Микроскопические грибы (микроспидеты) занимают важное место среди известных аэроаллергенов. Плесени распространены повсеместно, поэтому сенсibilизация к ним встречается у людей во всем мире. По данным различных исследований, распространенность гиперчувствительности к плесневым грибам составляет от 3% до 10% населения в целом. Сообщалось о связи между сенсibilизацией к микроспидетам и развитием тяжелой, угрожающей жизни БА. Несколько исследований показали, что сенсibilизация к одному или нескольким грибковым аллергенам связана со снижением функции легких, обострениями и увеличением числа госпитализаций.

Чтобы подчеркнуть важную роль микрогрибов в патогенезе БА, в 2006 году был введен термин "тяжелая грибковая сенсibilизация БА" (ТВАМС). ТВАМС характеризуется неконтролируемым патогенезом с многочисленными обострениями. Сенсibilизация к грибковым антигенам определяется с помощью аллергологических тестов *in vivo* и *in vitro*. Наиболее важными источниками грибковых аллергенов являются роды *Alternaria* и *Aspergillus*. Кроме того, в отличие от больных с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, при ТВМС не наблюдается бронхоэктазов или скопления слизи, а общий IgE в сыворотке крови составляет менее 1000 МЕ/мл. Таким образом, это группа пациентов, заболевание которых плохо контролируется, несмотря на максимальные дозы ингаляционных глюкокортикоидов (ГКС), и которым может потребоваться противогрибковое лечение. Однако данные о фактической распространенности ТВМС и результатах лечения противоречивы.

Исследования грибковой сенсibilизации при астме неоднородны и в настоящее время включают данные у пациентов с различной степенью тяжести заболевания, при этом особый интерес представляют пациенты с тяжелой астмой, рефрактерной к традиционному лечению. Дальнейшая характеристика

фенотипа ТБРС и разработка альтернативных методов лечения необходимы для снижения частоты обострений и достижения лучшего контроля над заболеванием.

Цель исследования. Оценить клинические и иммунологические характеристики пациентов с тяжелой астмой, восприимчивых к аспергиллам, и изучить возможность грибковой сенсibilизации с помощью анализа активации базофилов с помощью проточной цитометрии.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 93 взрослых пациента с тяжелой астмой. Все пациенты получали лечение в соответствии с этапом 4 или 5 GINA (Глобальная инициатива по борьбе с астмой).

Согласно международным стандартам, неконтролируемая астма определяется как минимум один из следующих симптомов:

- Плохо контролируемые симптомы астмы: Анкета контроля астмы $\geq 1,5$;
Тест контроля астмы (АСТ)

- Частые и тяжелые обострения БА: ≥ 2 курсов системных ГКС (продолжительностью ≥ 3 дней каждый) за последний год

- Серьезные обострения: как минимум одна госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии или механическая вентиляция за последний год

Ограничение проходимости бронхов: объем форсированного дыхания за одну секунду (ОФВ1) менее 80% от должного значения (определяется как снижение ОФВ1/ФЖЕЛ ниже нижней границы нормы); рекомендуется делать соответствующие перерывы после приема бронхолитиков.

У всех пациентов в исследовании были измерены концентрации общего IgE и специфического IgE (sIgE) в сыворотке крови к 10 аллергенам методом иммуноферментного анализа. Использовалась панель биотинилированных аллергенов. Критерием грибковой сенсibilизации было повышение уровня сывороточного sIgE к грибковым аллергенам более чем на 0,35 МЕ/мл.

Концентрация TARC (хемокина, регулирующего тимус и активацию) в сыворотке крови измерялась с помощью иммуноаналитической системы (R&D Systems, США), концентрации аналитов рассчитывались по стандартной кривой и выражались в пг/мл.

Исследования активации базофилов проводились путем добавления моноклональных антител CD203c-PE, CD3-PC7 и CRTH2-FITC из набора Allerginity (Beckman Coulter, США) к образцам крови. Образцы крови каждого испытуемого инкубировали при 37°C в течение 15 мин в темноте: буфер в качестве отрицательного контроля и моноклональное антитело против IgE в качестве положительного контроля; смешивали с аллергеном-прототипом *Aspergillus fumigatus*. Затем эритроциты лизировали; не менее 500 базофилов

подсчитывали на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter, США). Активированные базофилы были идентифицированы как высокоэкспрессирующие CD203c клетки.

Для оценки тяжести и обратимости бронхиальной обструкции всем подходящим пациентам проводились спирометрия и бронхолитические исследования.

Для субъективной оценки уровня контроля над БА использовался опросник АСТ, ежедневно заполняемый пациентами в течение последних четырех недель; АСТ состоит из пяти вопросов, ответы на которые даются по пятибалльной шкале, при этом общий балл 25 свидетельствует о полном контроле над болезнью.

Данные исследования были обработаны с помощью программной системы Statistica 10. Данные были представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me(Q0,25-Q0,75)). Частотные сравнения качественных переменных проводились с помощью непараметрического χ^2 Пирсона, скорректированного точного теста Йейтса и двустороннего точного теста Фишера. Количественные параметры исследуемых групп сравнивались с помощью теста Манна-Уитни. Корреляции проверялись с помощью теста Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В микологической клинике обследовано 93 пациента с тяжелой формой БА. Средний возраст составил 52 (40-63) года, 24 мужчины и 69 женщин. Характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Все пациенты использовали два или более препаратов в качестве основного лечения БА. Из них 54 (58,0%) пациента использовали три препарата для контроля симптомов, а 8 (8,6%) пациентов - четыре и более препаратов.

Низкие баллы (<20) по опроснику АСТ были выявлены у 65 пациентов: 22 (23,7%) имели тяжелое обострение, потребовавшее не менее двух курсов системных ГКС в предыдущем году, 16 (17,2%) имели не менее одной госпитализации по поводу обострения БА в предыдущем году, 41 (44,1%) имели легочные тесты, в которых $SPH1 < 0\%$ и $SPH1/PLH < 0\%$. функциональные тесты имели $ОФВ1 < 80\%$ и $ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$. В целом, 65 (70%) пациентов имели один или более из вышеперечисленных показателей неконтролируемой БА.

Грибковая сенсibilизация к *Aspergillus* была выявлена у 33 пациентов с БА, что составляет 35,4% от общего числа исследований. Уровень sIgE против *Aspergillus* варьировался от 0,35 МЕ/мл до 2,30 МЕ/мл.

Таблица 1. Характеристика больных тяжелой БА
Table 1. Characteristics of patients with severe BA

Параметр Parameter	Значение Value
Демографические характеристики Demographic characteristics	
возраст, лет / age, years	52 (40–63)
пол (мужчины), n (%) / gender (male), n (%)	24 (28,5%)
индекс массы тела, кг/м ² / body mass index, kg/m ²	26,0 (23,0–30,0)
АСТ, баллов / AST, score	16,0 (11,0–20,0)
возраст начала астмы, лет / age at asthma onset, years	30,0 (20,0–49,5)
отягощенная наследственность по астме, n (%) burdened history of asthma, n (%)	21 (22,6%)
аллергический ринит, n (%) / allergic rhinitis (%)	53 (57%)
Количество препаратов для базисной терапии БА, n (%) Number of drugs for BA baseline therapy, n (%)	
2	31 (33,4%)
3	54 (58,07%)
≥ 4	8 (8,61%)
Функция внешнего дыхания External respiration function	
ОФВ ₁ , % / FEV ₁ , %	64,0 (51,0–80,0)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % / FEV ₁ /FVC, %	70,7 (61,0–79,0)
Иммунологические характеристики Immunological characteristics	
уровень общего IgE, МЕ/мл / total IgE level, IU/ml	160,0 (24,5–712,5)
абс. количество эозинофилов, ×10 ⁹ / absolute eosinophil count, ×10 ⁹	0,42 (0,23–0,85)
Критерии неконтролируемой астмы, n (%) Uncontrolled asthma criteria, n (%)	
АСТ <20 баллов / AST <20 points	65 (70%)
≥2 курсов системных ГКС в год ≥2 courses of systemic GCS per year	22 (23,7%)
госпитализация в течение 1 года hospitalization within 1 year	16 (17,2%)
ОФВ ₁ <80% от должного, ОФВ ₁ /ФЖЕЛ<0,7 FEV ₁ <80% of reference, FEV ₁ /FVC<0.7	41 (44,1%)

Следующим шагом было выделение групп пациентов с тяжелой формой БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* и без нее. Базовые характеристики пациентов в каждой группе были сравнены. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика больных БА в зависимости от наличия сенсibilизации к *Aspergillus*
Table 2. Characteristics of patients with BA depending on the presence of *Aspergillus* sensitization

Характеристика пациентов Characteristics of patients	БА без сенсibilизации к <i>Aspergillus</i> / BA without <i>Aspergillus</i> sensitization (n=60)	БА с сенсibilизацией к <i>Aspergillus</i> / BA with <i>Aspergillus</i> sensitization (n=33)	p
Демографические и клинические характеристики Demographic and clinical characteristics			
возраст, лет / age, years	51 (38–63)	54 (43–63)	0,825
пол (мужчины), n (%) / gender (male), n (%)	16 (26,7%)	8 (24,2%)	1,000
индекс массы тела, кг/м ² / body mass index, kg/m ²	26,0 (24,0–30,0)	25,4 (21,0–29,0)	0,039
АСТ, баллов / AST, score	18,0 (13,5–21,0)	11,0 (10,0–16,0)	0,000
возраст начала астмы, лет / age at asthma onset, years	36,0 (24,0–54,5)	26,5 (18,0–40,0)	0,055
ОФВ ₁ , % / FEV ₁ , %	72,5 (53,0–84,5)	57,0 (46,0–63,0)	0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % / FEV ₁ /FVC, %	73,7 (63,8–81,5)	68,0 (56,0–61,0)	0,025
Критерии неконтролируемой астмы, n (%) Uncontrolled asthma criteria, n (%)			
АСТ <20 баллов / AST <20 points	36 (60%)	29 (87,9%)	0,005
≥2 курсов системных ГКС в год / ≥2 courses of systemic GCS per year	10 (16,7%)	12 (36,4%)	0,043
госпитализация в течение 1 года / hospitalization within 1 year	10 (16,7%)	6 (18,2%)	1,000
ОФВ ₁ <80% от должного, ОФВ ₁ /ФЖЕЛ<0,7 / FEV ₁ <80% of reference, FEV ₁ /FVC<0.7	21 (35%)	20 (60,6%)	0,028

Различий между группами по полу и возрасту не было. Ожирение у больных БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* составило 25,4 (21,0-29,0) кг/м², что значительно ниже, чем в группе сравнения ($p=0,039$).

В группе пациентов, сенсibilизированных к *Aspergillus*, при заполнении опросника АСТ были получены значительно более низкие баллы, чем у пациентов с БА без сенсibilизации к *Aspergillus* (11,0 (10,0-16,0) против 18 (13,5-21,0), $p = 0,000$). Кроме того, в исследовании функции внешнего дыхания у пациентов с БА, сенсibilизированных к *Aspergillus*, значительно снизились ОФВ₁ (57,0 (46,0-63,0) % vs 72,5 (53,0-84,5) %; $p=0,001$) и индекс Тиффно (68,0 (56,0-61,0) % vs 73,7 (63,8-81,5) %; $p=0,025$) были значительно снижены.

Анализ критериев неконтролируемой БА показал, что пациенты с сенсibilизацией к *Aspergillus* преобладали в группе БА с низкой оценкой по опроснику АСТ (<20 баллов) (87,9% против 60,0%; $p=0,005$), а также с плохими спирометрическими характеристиками (60,6% против 35,0%; $p=0,028$). Результаты исследования показали, что системное введение ГКС также чаще использовалось для облегчения тяжелых обострений в группе пациентов с грибковой сенсibilизацией (36,4% против 16,7%; $p=0,043$). Разницы между двумя группами в частоте госпитализаций в течение одного года в связи с тяжелыми обострениями не было.

В целом, 28 (84,8%) пациентов с сенсibilизацией к *Aspergillus* имели один или более показателей неконтролируемой БА по сравнению с 22 (36,0%) пациентами без сенсibilизации к *Aspergillus* ($p=0,001$).

В качестве следующего шага были проведены дополнительные исследования для подтверждения механизма IgE-опосредованной гиперчувствительности к плесневым микроорганизмам. Проточная цитометрия в настоящее время является одним из наиболее перспективных направлений иммунодиагностики *in vitro*. Пациенты с тяжелой формой БА были протестированы на активацию базофилов аллергенами *A. fumigatus* с помощью проточной цитометрии.

У пациентов с БА, сенсibilизированных к *Aspergillus*, количество базофилов, активированных аллергеном *A. fumigatus*, составило 9,9 (6,0-24,0) %. Этот показатель значительно отличался от значения группы сравнения - 3,6 (2,0-5,4) %; $p=0,000$. В данном исследовании учитывался индекс стимуляции (ИС): отношение процента базофилов, активированных тестом с аллергеном, к проценту базофилов, естественно активированных отрицательным контролем. ИС больных БА, сенсibilизированных к *Aspergillus*, составил 4,25 (2,49-9,30), что было значительно выше, чем ИС больных БА, 0,94 (0,75-1,16); $p=0,000$ (рис. 1).

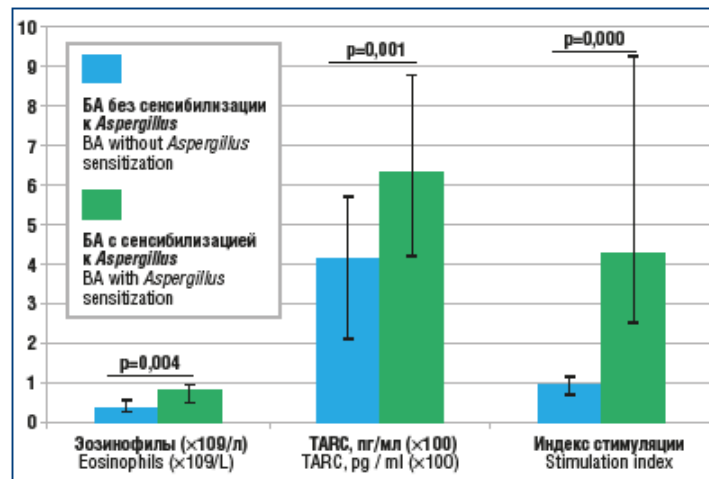


Рис. 1. Иммунологические характеристики больных тяжелой БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* (n=33) и без сенсibilизации к *Aspergillus* (n=60)

Fig. 1. Immunological characteristics of patients with severe BA with *Aspergillus* sensitization (n=33) and without it (n=60)

Известно, что у больных БА с грибковой сенсibilизацией уровень общего IgE в сыворотке крови значительно повышается вследствие длительной стимуляции гуморального иммунного ответа аллергенами. В настоящем исследовании пациенты с БА, сенсibilизированные к *Aspergillus*, имели более высокий уровень общего IgE IU/мл по сравнению с референтной группой (369,0 (40,0-804,0) IU/мл против 114,0 (10,0-565,0) IU/мл, $p=0,122$), но существенной разницы обнаружено не было.

Абсолютное количество эозинофилов у пациентов с БА, сенсibilизированных к *Aspergillus*, составило 0,78 (0,48-0,94) $\times 10^9/l$. Это значение было значительно выше по сравнению с 0,32 (0,23-0,53) $\times 10^9/l$ в группе сравнения; $p=0,004$. Дальнейшие иммунологические тесты показали значительную разницу в содержании TARC между сенсibilизированной к аспергиллусу группой тяжелой БА и пациентами с БА (625,0 (418,4-875,0) пг/мл против 406,0 (210,0-561,0) пг/мл; $p=0,001$).

На рисунке 1 показана поразительная разница в иммунологическом профиле чувствительных и нечувствительных к аспергиллам пациентов с тяжелой астмой.

Результаты показали отрицательную корреляцию между уровнем TARC в сыворотке крови и снижением SPH1 ($r=-0,70$, $p<0,05$) и положительную корреляцию с абсолютным количеством эозинофилов ($r=-0,81$, $p<0,05$) и уровнем sIgE против *Afumigatus* ($r=-0,36$, $p<0,05$). Полученные результаты указывают на важную патогенную роль TARC в формировании ответа Т-хелперов 2-го типа (Th2) на грибковую сенсibilизацию и подтверждают связь между гиперчувствительностью немедленного типа к грибам рода *Aspergillus* и тяжестью БА.

Обсуждение

Существуют опубликованные данные о том, что частота грибковой сенсibilизации у пациентов с БА сильно варьирует: мета-анализ 21 исследования показал, что частота сенсibilизации к *Aspergillus spp.* у пациентов с БА различной степени тяжести составляет приблизительно 28%.

Немногочисленные исследования проводились у пациентов с тяжелой формой БА. Результаты исследования, проведенного в Северной Индии, показали высокий уровень сенсibilизации к *Aspergillus* (50,9%) у пациентов с тяжелой формой БА. Однако это исследование включало только пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии, и не учитывало другие критерии, указывающие на тяжелое течение заболевания.

Существуют данные о высокой распространенности грибковой сенсibilизации в Великобритании; O'Driscoll et al. 66% пациентов с БА с уровнем лечения GINA 4 или 5 были сенсibilизированы к различным грибковым аллергенам.

В 2017 году было опубликовано исследование J.G. Ken и др. в мультиэтнической азиатской когорте пациентов с тяжелой формой БА. Авторы проанализировали результаты кожного теста и обнаружили, что распространенность сенсibilизации к *Aspergillus* составляет 11,7%. Важно отметить, что сенсibilизация к *Aspergillus*, но не к другим аллергенам, была независимо связана со снижением дыхательной функции и частотой обострений БА.

Такие большие различия в распространенности, вероятно, объясняются различиями в методологии. Исследователи из Великобритании использовали для диагностики как тест укола, так и измерение сывороточных sIgE против различных грибов (*Aspergillus*, *Candida* и *Alternaria*). Тем не менее, распространенность сенсibilизации только к *A. fumigatus* составила 45%. Влияние могут оказывать генетические факторы и различия в окружающей среде. В азиатской когорте также были обнаружены различия в частоте грибковой сенсibilизации между разными этническими группами, хотя и не являющиеся статистически значимыми.

В настоящем исследовании распространенность сенсibilизации к *Aspergillus* у пациентов с тяжелой БА составила 35,4%. Следует отметить, что данное исследование является одним из немногих, оценивающих распространенность сенсibilизации к *Aspergillus* у пациентов с тяжелой формой БА.

Эти данные согласуются с нашими результатами. У обследованных пациентов была обнаружена корреляция между сенсibilизацией к *Aspergillus* и неконтролируемой БА. У пациентов с сенсibilизацией к *Aspergillus* чаще

наблюдались обострения, требующие перорального приема ГКС, и более выраженная обструктивная дисфункция дыхательных путей.

Диагностические грибковые аллергены для кожного тестирования, к сожалению, не известны в нашей стране; использование экстрактов плесневых грибов для определения sIgE может привести к ложноположительным результатам из-за перекрестно реагирующих компонентов или ложноотрицательным результатам из-за отсутствия ключевых белков в экстракте. Кроме того, провокационные исследования с плесенью связаны с риском системных реакций. Поэтому актуальной задачей современной аллергологии является поиск новых тестов для выявления аллергии на грибы.

Особое место в перспективной области лабораторной диагностики занимает использование проточной цитометрии для проверки активации базофилов специфическими аллергенами. Этот тест можно рекомендовать в качестве дополнения к традиционным методам подтверждения анафилаксии I типа, которые обычно включают сывороточные sIgE и кожные тесты.

По мнению российских исследователей, тест активации базофилов может быть использован для диагностики аллергии на насекомых и лекарств, а также хронической крапивницы. Результаты, полученные в ходе нашей работы, показывают, что данный тест может быть использован как альтернативный метод определения сенсibilизации к плесени у астматиков.

Согласно современным представлениям, тяжелая астма — это астма, которую можно контролировать только с помощью максимально возможного уровня лечения. В некоторых случаях пациенты вынуждены использовать системные кортикостероиды, которые могут вызывать множество побочных эффектов. Для определения оптимальных терапевтических подходов и разработки новых иммунобиологических препаратов необходимо исследовать роль различных иммунных медиаторов в развитии хронического аллергического воспаления у больных бронхиальной астмой тяжелого течения.

Широко распространено мнение, что патогенез тяжелой формы БА при грибковой сенсibilизации включает индукцию иммунного ответа при длительном или многократном воздействии грибковых спор [21]. Аналогичный патогенез был описан у пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА), у которых преобладают воспалительные реакции Th2 на антигены *Aspergillus*, колонизирующие дыхательные пути.

Известно, что TARC участвует в патогенезе аллергических заболеваний, рекрутируя Th2-клетки в очаги воспаления [23]. Важная роль TARC в индукции гиперчувствительности немедленного типа к А. Дезинфицирующие средства были обнаружены у лабораторных животных [24]. Клинические исследования показали, что, в отличие от других цитокинов и хемокинов, TARC является

высококочувствительным и специфичным маркером АБЛА у больных муковисцидозом. Опубликованные результаты показывают, что уровни TARC в сыворотке крови у больных муковисцидозом определяются еще до развития АБЛА. Это увеличение уровней хемокинов было обнаружено до увеличения уровней общего IgE. Авторы рекомендуют использовать определение TARC для прогнозирования пациентов с риском развития АБЛА.

У пациентов с тяжелой астмой, чувствительной к *Aspergillus*, концентрация TARC была значительно выше, чем у пациентов с тяжелой астмой, нечувствительной к *Aspergillus*. Полученные данные согласуются с нашей предыдущей работой, в которой оценивали концентрацию этого хемокина в группах больных АБЛА и БА с грибковой сенсibilizацией. Таким образом, повышенное содержание TARC у чувствительных к *Aspergillus* больных БА и его связь с выраженностью грибковой сенсibilizации и клиническими проявлениями заболевания позволяют рассматривать этот показатель как биомаркер активной воспалительной реакции у таких больных.

В нашем исследовании была выявлена группа пациентов, восприимчивых к аспергиллам, среди пациентов с тяжелой астмой, и в будущем можно было бы рассмотреть противогрибковое лечение и моноклональные антитела для достижения контроля над заболеванием.

Выводы

Частота аспергиллезной гиперчувствительности у больных тяжелой бронхиальной астмой составила 35,4%.

Была продемонстрирована связь между сенсibilizацией к аспергиллам и неконтролируемым прогрессированием БА. У тяжелых больных астмой, сенсibilizированных к *Aspergillus*, наблюдалось большее количество обострений, требующих применения системных кортикостероидов, и большая степень обструктивной дыхательной дисфункции.

Перспективным методом лабораторной диагностики микогенной сенсibilizации у больных бронхиальной астмой является реакция активации базофилов с аллергенами *A. fumigatus* с помощью проточной цитометрии.

Повышенный уровень TARC в группе пациентов с тяжелой формой БА, сенсibilizированных к *Aspergillus*, может быть использован в качестве биомаркера активной воспалительной реакции.

Использованная литература

1. Abdullaev, R. B. "Clinico-immunologic effect of immunomodulin and bactim in duodenal ulcer under environmental pollution conditions." *Ekspierimental'naiia i Klinicheskaia Gastroenterologija*= *Experimental & Clinical Gastroenterology* 5 (2002): 42-4.

2. Abdullaev, R. B., and L. I. Makhmudova. "Micro elemental imbalance in irritable bowel syndrome and its correction." *ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal* 11.5 (2021): 655-662.

3. Abdullayev, R. B., and L. I. Makhmudova. "Features of chemical elements in various forms of irritable bowel syndrome." *Annals of the Romanian Society for Cell Biology* (2021): 2993-3000.

4. Rubenovna, Agababyan Irina, et al. "Analysis of the effect of food stereotypes on disease in liver circuit disease." *Asian journal of pharmaceutical and biological research* 11.2 (2022).

5. Rubenovna, Agababyan Irina, et al. "Diagnostic value of il-8 and il-12 in various forms of interstitial lung disease." *Asian journal of pharmaceutical and biological research* 11.2 (2022).

6. Suksatan, Wanich, et al. "The effect of conjugated linoleic acid supplementation on oxidative stress markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Clinical Nutrition ESPEN* 49 (2022): 121-128.

7. Агабабян, И. Р., Ш. Х. Зиядуллаев, and Ж. А. Исмаилов. "Изучение состояния сердечно-сосудистой системы и риска развития сердечной недостаточности при ХОБЛ." *Central Asian Journal of Medical and Natural Science* 2.5 (2021): 92-96.

8. Агабабян, Ирина Рубеновна, and Жамшид Абдураимович Исмаилов. "O'pkaning surunkali obstruktiv kasalligida asoratlarni erta aniqlash va davolash usullari." *Журнал кардиореспираторных исследований* 3.3 (2022).

9. Агабабян, Ирина Рубеновна, and Жамшид Абдураимович Исмаилов. "O'PKANING SURUNKALI OBSTRUKTIV KASALLIGIDA ASORATLARNI ERTA ANIQLASH VA DAVOLASH USULLARI." *Журнал кардиореспираторных исследований* 3.3 (2022).

10. Агабабян, Ирина Рубеновна, and Жамшид Абдураимович Исмаилов. "МЕТОДЫ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ." *Journal of cardiorespiratory research* 1.3 (2022): 19-26.

11. Агабабян, Ирина Рубеновна, et al. "Важность раннего выявления осложнений при хронической обструктивной болезни легких." *Журнал кардиореспираторных исследований* 3.4 (2022).

12. Ахмедова, Г., et al. "Анализ возрастной структуры, нозологических форм, сопутствующих заболеваний пациентов терапевтического отделения стационара экстренной медицинской помощи." *Журнал проблемы биологии и медицины* 2 (94) (2017).

13. Бабаев, С., et al. "Анализ результатов использования туннельной экстракции в Хирургии старческих катаракт." Журнал вестник врача 1.1 (2018): 18-20.
14. Дусанов А. Д. и др. nonspesifik yarali kolitning klinik va immunologik xususiyatlari //журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 5.
15. Зиядуллаев, Ш. Х., et al. "Роль некоторых регуляторных цитокинов в иммунопатогенезе экзогенных аллергических альвеолитов." Здобутки клінічної і експериментальної медицини 1 (2017): 38-41.
16. Исмаилов, Жамшид Абдураимович. "BRONXOOBSTRUKTIV SINDROMDA ASORATLAR YUZAGA KELISHINING PATOGENETIK ASPEKTLARI." Журнал кардиореспираторных исследований 3.3 (2022).
17. Исмаилов, Жамшид Абдураимович. "ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ." Journal of cardiorespiratory research 1.3 (2022): 9-12.
18. Ишанкулова, Д., et al. "Воздействие комбинированной антигипертензивной терапии на показатели липидного и углеводного обменов у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертонией." Журнал проблемы биологии и медицины 4 (97) (2017): 42-43.
19. Лутфуллаев, Г., et al. "Совершенствование методов лечения острого среднего отита." Журнал проблемы биологии и медицины 2 (83) (2015): 54-56.
20. Лутфуллаев, Г., et al. "Усовершенствование лечения больных с юношеской ангиофибромой носоглотки." Stomatologiya 1.3 (61) (2015): 149-151.
21. Лутфуллаев, У. Л., et al. "болезнь вегенера в практике отоларингологии." Экономика и социум 3-2 (94) (2022): 668-671.
22. Лутфуллаев, У., et al. "Особенности проявлений covid-19 со стороны верхних дыхательных путей." Журнал кардиореспираторных исследований 1.SI-1 (2020): 57-57.
23. Хамраев, Фарид Хамидуллаевич, et al. "Применение трисамина для лечения больных с кохлеовестибулярными расстройствами." журнал биомедицины и практики 7.5 (2022).
24. Махмудова, А.Н., Ибрагимова, Э.Ф., Шукурова, Д.Б., Абдурахмонова, З.Э. and Наимова, З.С., 2020. Медицина Узбекистана-достижения и перспективы развития сферы. Достижения науки и образования, (3 (57)), pp.49-52.
25. Махмудова, А.Н. and Махмудова, С., 2022. Гуманитаризация медицинского образования как фактор повышения качества обучения в вузе. Science and Education, 3(6), pp.709-718.
26. Махмудова, А.Н., 2022. Правовая защита пациентов в сфере здравоохранения в новом Узбекистане. Academic research in educational sciences, (Conference), pp.102-107.

27. Махмудова, А.Н., Афанасьева, О.Г. and Камариддинзода, А.К., 2022. ФОРМИРОВАНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО МИРОВОЗРЕНИЯ И ЦЕННОСТЕЙ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА. ФИЛОСОФИЯ И ЖИЗНЬ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЖУРНАЛ, (SI-2).

28. Nugmanovna, M.A. and Kamariddinovna, K.A., 2021, January. Modern biotechnical problems of medicine and their solutions. In Archive of Conferences (Vol. 13, No. 1, pp. 169-173).

29. Nugmanovna, M.A., 2022. BIOETHICS AS A FORM OF PROTECTION OF INDIVIDUALITY AND PERSONALIZED MEDICINE. Thematics Journal of Social Sciences, 8(4).

30. Nugmanovna, M.A., 2022. BIOETIKA ZAMONAVIY MADANIYATDA INDIVIDUALLIKNI NIHOYA QILISH SHAKLI SIFATIDA. ФИЛОСОФИЯ И ЖИЗНЬ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЖУРНАЛ, (SI-2).