

# Специфика системного иммунного воспаления у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких, осложненной метаболическим синдромом

Шерзод Бахадирович Мурадов  
Давлатшоҳ Усманович Нумонов  
Миржалол Олимович Норчаев

Самаркандский государственный медицинский университет

**Аннотация:** В последние десятилетия проблемы ожирения, избыточной массы тела и других заболеваний, связанных с атеросклерозом, все чаще привлекают внимание ученых в связи с их очень высокой распространенностью среди населения планеты. Сочетание нарушений обмена глюкозы и липидов с артериальной гипертензией значительно повышает риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. Обследовано 42 пациента с хронической обструктивной болезнью легких, осложненной метаболическим синдромом. Показаны высокие сывороточные уровни воспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста- $\beta$ , а также высокая спонтанная и стимулированная продукция иммунокомпетентными клетками периферической крови.

**Ключевые слова:** цитокины, спонтанная продукция, митогениндуцированная продукция, иммунокомпетентные клетки, хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический синдром

## Specificity of systemic immune inflammation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease complicated by metabolic syndrome

Sherzod Baxadirovich Muradov  
Davlatshox Usmanovich No'monov  
Mirjalol Olimovich Norchayev  
Samarkand Medical University

**Abstract:** In recent decades, the problems of obesity, overweight and other diseases associated with atherosclerosis have increasingly attracted the attention of scientists due to their very high prevalence among the world's population. The

combination of glucose and lipid metabolism disorders with arterial hypertension significantly increases the risk of fatal and non-fatal cardiovascular complications. The objective was to determine the functional activity of immune cells by detecting intact and mitogen-induced cytokine production in patients with refractory chronic obstructive pulmonary disease with metabolic syndrome. 42 patients with stage 3 COPD complicated with MS were included. The results showed high serum levels of inflammatory cytokines and TGF- $\beta$ , with increased intact and mitogen-induced production. In addition, the production of IL-4, IL-10, and IFN- $\gamma$  was decreased.

**Keywords:** cytokines, intact production, mitogen induced production, immune cells, chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome

### Введение

В последние десятилетия проблемы ожирения, избыточной массы тела и других заболеваний, связанных с атеросклерозом, все чаще привлекают внимание ученых в связи с их очень высокой распространенностью среди населения планеты. Сочетание нарушений обмена глюкозы и липидов с артериальной гипертензией значительно повышает риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений [3, с. 70]. Развитие субклинического иммунного воспаления является сопутствующим фактором для всех заболеваний, связанных с атеросклерозом [4, с. 80]. Развитие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) также связано с активацией иммунокомпетентных клеток (ИКК) в периферической крови и возникновением системного воспалительного ответа, о котором свидетельствуют воспалительные цитокины; при сочетании ХОБЛ и метаболического синдрома, вероятно, при наличии метаболического синдрома (МС), инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, более выражена активация синтеза воспалительных цитокинов иммуноглобулинемией со стимуляцией жидкостного звена иммунной системы и снижением количества CD3+ лимфоцитов [6, с. 46].

Целью данного исследования было изучение функциональной активности иммунокомпетентных клеток периферической крови путем исследования спонтанной и митоген-активированной продукции цитокинов у пациентов с тяжелой ХОБЛ, осложненной МС.

### Материалы и методы

В исследование были включены 42 пациента с тяжелой ХОБЛ (III стадия), осложненной МС, средний возраст которых составил  $51,3 \pm 4,2$  года. Диагноз и стадия ХОБЛ устанавливались согласно приказу № 128 МЗ Украины [5, с. 22], диагноз МС - на основании детальных лабораторных, клинических, лабораторных и инструментальных методов при выявлении основных критериев

синдрома, в соответствии с рекомендациями Международной диабетической федерации (IDF) 2005 года [1, с. 13]. установлено. Контрольную группу составили 35 здоровых лиц без признаков МС и ХОБЛ, рандомизированных по возрасту и полу. Все пациенты вошли в исследование в стадии ремиссии после стационарного лечения по поводу обострений ХОБЛ. Уровни воспалительных и противовоспалительных цитокинов определяли иммуноферментным методом по методикам Pro Con (Россия) и Diacon (Франция). Для получения супернатантов с цитокиновой активностью клетки периферической крови (использовали 4-х кратное разведение гепаринизированной крови) культивировали в присутствии митогенов (LPS, РНА, Con-A-индуцированный синтез) и в культуральной среде (RPMI-1640) без митогенов (естественный синтез) при 370°С в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 24-48 ч инкубации. 48 ч инкубации. После инкубации образцы центрифугировали при 400 g в течение 10 мин и собирали супернатант.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft XP "Excel" и стандартной версии статистического пакета для социальных наук (SPSS) 17.0.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показали, что сывороточные концентрации воспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелой ХОБЛ, осложненной МС, достоверно отличались от таковых у здоровых лиц. Данные представлены в табл. 1.

Уровень интерлейкинов в сыворотке крови больных с тяжелым течением ХОБЛ, сочетанной с МС (M±m)

Показатель	Больные с ХОБЛ, сочетанной с МС (n=42)	Контрольная группа (n=35)	p
ФНО-α, пг/мл	152,37±6,1	42,3±4,9	p<0,05
ИЛ-1β, пг/мл	136,86±5,2	39,42±4,5	p<0,05
ИЛ-6, пг/мл	72,49±2,4	10,31±2,3	p<0,05
ИЛ-8, пг/мл	37,12±2,1	12,7±1,5	p<0,05
ИФН-γ, пг/мл	33,91±2,13	96,4±8,6	p<0,05
ИЛ-4, пг/мл	10,75±0,83	25,42±3,3	p<0,05
ИЛ-10, пг/мл	20,37±1,46	41,75±2,8	p<0,05
ТФР-β, пг/мл	123,85±8,12	39,4±4,1	p<0,05

Как видно из данных, представленных в табл. 1, уровень TNF-α в сыворотке крови больных был в 3,6 раза (p<0,05), IL-1β - в 3,47 раза (p<0,05), IL-6 - в 6,98 раза (p<0,05) и IL-8 - в 2,91 раза (p<0,05) выше, чем в контроле (табл. 1). В то же время уровни противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 в сыворотке крови больных с осложнениями были ниже, чем в контрольной группе, на 50,4% (p<0,05) и 47,9% (p<0,05) соответственно; у пациентов с тяжелой ХОБЛ, осложненной МС, концентрация IFN-γ в сыворотке крови была выше в 2,83 раза (p<0,05), Концентрация ТФР-β была достоверно снижена в 3,1 раза (p<0,05).

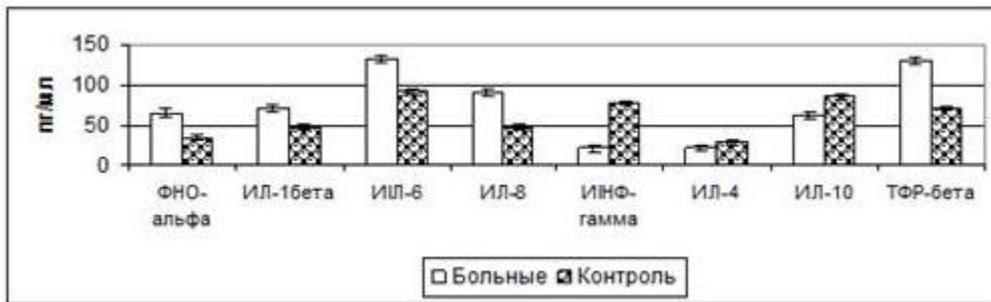


Рисунок 1. Спонтанная продукция цитокинов ИКК у больных ХОБЛ с МС

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, спонтанная продукция цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF- $\beta$ , ИКК повышена у пациентов с тяжелой ХОБЛ, осложненной МС, в то время как спонтанная продукция IL-4, IL-10 и IFN- $\gamma$  снижена.

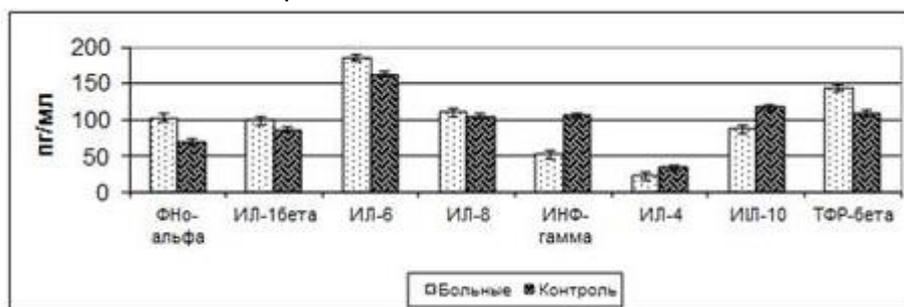


Рисунок 2. Митогенстимулированная продукция цитокинов ИКК у больных ХОБЛ с МС

Результаты нашего исследования (рис. 2) показали, что у тяжелобольных пациентов митоген-стимулированная продукция TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF- $\beta$  была повышена, а стимулированная продукция IFN- $\gamma$  - в 2,02 раза ( $p < 0,05$ ), IL-4 - на 55,76% ( $p < 0,05$ ) и IL-10 была снижена на 34,98% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, анализ цитокинсинтезирующей функции КМП периферической крови у пациентов с тяжелой ХОБЛ, осложненной МС, выявил как значительное подавление, так и усиление этого цитокина по сравнению с показателями у здоровых людей. Независимо от выраженности воспалительных изменений в бронхах, уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови был значительно повышен, а спонтанная и LPS-стимулированная продукция этого цитокина КМП периферической крови оказалась относительно низкой.

Высокий уровень IL-6 в сыворотке крови также является результатом избыточного синтеза адипоцитами в толстой мезенхиме, а также повреждения эндотелия сосудов в результате атеросклеротического воспаления. Более того, именно окончательное повышение уровня IL-6 является маркером дестабилизации атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и развития "фатальных" событий; TNF- $\alpha$  и IL-6 являются маркерами инсулинорезистентности как патологической основы МС [4, с. 83].

Повышенный уровень ТФР- $\beta$  отражает важную роль этого цитокина в формировании патологических изменений в бронхиальном дереве больных ХОБЛ; ТФР- $\beta$  является одним из универсальных маркеров, влияющих на процессы инициации пролиферации фибробластов, синтез компонентов внеклеточного матрикса и кооперацию воспалительных клеток. Хотя в большинстве случаев его функция заключается в подавлении иммунной системы (ингибирование гемопоэза, синтез воспалительных цитокинов, созревание цитотоксических НК и Т клеток), было показано, что ТФР- $\beta$  способствует синтезу белков межклеточного матрикса, коллагена, активирует нейтрофилы и способствует формированию соединительной ткани и сосудов. Также было показано, что он способствует формированию соединительной ткани и кровеносных сосудов. Являясь фибротическим цитокином, ТФР- $\beta$  стимулирует морфологические изменения в стенке бронхов и развитие ремоделирования. Такое морфологическое ремоделирование бронхов приводит к развитию частично обратимой или необратимой бронхиальной обструкции, что лежит в основе этиологии ХОБЛ [2, с. 28-29].

С одной стороны, низкие сывороточные концентрации, спонтанная и стимулированная продукция противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 подтверждают необратимый не-IgE-зависимый характер бронхиальной обструкции, а с другой - являются результатом избыточной продукции воспалительных TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . В то же время сниженная продукция INF- $\gamma$ , вероятно, как основной дефект в синтезе этого цитокина, ответственна за частые обострения ХОБЛ.

#### Выводы

В сыворотке крови пациентов с тяжелой ХОБЛ, осложненной МС, выявлены высокие уровни воспалительных цитокинов, обусловленные как наличием воспаления в бронхиальном дереве, так и обширным синтезом цитокинов абдоминально-висцеральной жировой тканью, яичником У пациентов с тяжелой ХОБЛ, осложненной МС, непосредственно вовлеченным в процесс ремоделирования бронхов выявлены высокие сывороточные концентрации, спонтанная и стимулированная продукция ТФР- $\beta$ .

#### Использованная литература

1. Abdullaev, R. B. "Clinico-immunologic effect of immunomodulin and bactim in duodenal ulcer under environmental pollution conditions." *Ekspierimental'naia 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. Berdikulovna, K. M., Nabikhanovna, U. N., & Temirovich, T. T. (2023). The State of Changes in the Immune System in Patients Chronic Obstructive Lung Disease in Survivors of Covid-19. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 4(5), 737-741.

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. Окбоев, Т. А. (2023). Влияния На Течение Семейной Бронхиальной Астмы Сопутствующих Аллергических Заболевания. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 4(5), 721-725. 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).

12. Бабаев, С., et al. "Анализ результатов использования туннельной экстракции в Хирургии старческих катаракт." Журнал вестник врача 1.1 (2018): 18-20.

13. Дусанов А. Д. и др. nonspesifik yarali kolitning klinik va immunologik xususiyatlari //журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 5.

14. Зиядуллаев, Ш. Х., et al. "Роль некоторых регуляторных цитокинов в иммунопатогенезе экзогенных аллергических альвеолитов." Здобутки клінічної і експериментальної медицини 1 (2017): 38-41.

15. Исмаилов, Жамшид Абдураимович. "BRONXOOBSTRUKTIV SINDROMDA ASORATLAR YUZAGA KELISHINING PATOGENETIK ASPEKTLARI." Журнал кардиореспираторных исследований 3.3 (2022).

16. Исмаилов, Жамшид Абдураимович. "ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ." Journal of cardiorespiratory research 1.3 (2022): 9-12.

17. Холжигитова МБ, Убайдуллаева НН, Носирова ДЭ, Холжигитова МБ, Убайдуллаева НН, Носирова ДЭ. Характеристика Клинико-Функциональных Показателей У Больных Covid-19 На Фоне Хронической Обструктивной Болезни Легких. Journal of Science in Medicine and Life. 2023 Oct 19;1(2):106-11.

18. Аралов, Н. Р., & Холжигитова, М. Б. (2020). ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТОМ. Journal of cardiorespiratory research, 1(1), 67-71. Лутфуллаев, Г., et al. "Усовершенствование лечения больных с юношеской ангиофибромой носоглотки." Stomatologiya 1.3 (61) (2015): 149-151.

19. Холжигитова, М. Б., Носирова, Д. Э., & Убайдуллаева, Н. Н. (2024). ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В КОМОРБИДНОСТИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ. Miasto Przyszłości, 221-227.

20. Лутфуллаев, У., et al. "Особенности проявлений covid-19 со стороны верхних дыхательных путей." Журнал кардиореспираторных исследований 1.SI-1 (2020): 57-57.

21. Аралов Неъматилла Равшанович, Холжигитова Мухайё Бердикуловна ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТОМ // JCRR. 2020. №1

22. Махматмурадова Наргиза Негматуллаевна, Ибадова Ольга Александровна, Закирьяева Парвина Адилловна ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ

ДИАГНОСТИКА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ  
ПНЕВМОНИИ // JCRR. 2020. №2

23. Махматмурадова Наргиза Негматуллаевна, Ибадова Ольга Александровна, and Закирьяева Парвина Адилевна. "ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ" Journal of cardiorespiratory research, vol. 1, no. 2, 2020, pp. 50-52

24. Махматмурадова Наргиза Негматуллаевна, Ибадова Ольга Александровна, Закирьяева Парвина Адилевна ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ // JCRR. 2020. №2.

25. Нигора Мамурова, Дилдора Носирова, Парвина Закирьяева Пневмонии с коморбидными течениями // ОИИ. 2020. №1/.