

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

РАМИЛЯ САДРАДДИН КЫЗЫ БАЙРАМОВА

**ИЗМЕНЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА
ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ КАНДИДО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ
ЭТИОЛОГИИ**

2414.01 – Микробиология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2018

Диссертационная работа выполнена на кафедре медицинской микробиологии и иммунологии Азербайджанского медицинского университета

Научный руководитель:

член-корреспондент НАНА,
заслуженный деятель науки,
доктор наук по медицине,
профессор

Закир Омар оглы Караев

Официальные оппоненты:

доктор наук по медицине,
профессор

Фарханда Эмир кызы Садыхова

доктор философии по медицине

Рауф Физули оглы Азизов

Ведущая организация: Республиканская противочумная станция им. С.Имамалиева, отдел лабораторных исследований

Защита состоится « ____ » _____ 2018 г в « ____ » часов на заседании Диссертационного Совета FD 03.014 при Азербайджанском медицинском университете.

Адрес: AZ 1007, Баку, ул. А.Гасымзаде, 14.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского медицинского университета.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета FD 03.014
доктор философии по медицине,
доцент

Эльман Фарман оглы Вахабов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это патологическое состояние, при котором происходит не полностью обратимое ограничение воздушного потока. ХОБЛ чрезвычайно широко распространена во всех странах мира, и прогнозируется дальнейший рост этой патологии [Давыдченко С.В., Бова А.А., 2007; Buist A.S., 2007]. Данная патология характеризуется неуклонно прогрессирующим течением со снижением функциональных параметров дыхательной системы, приводящей к тяжелой легочной и сердечно-легочной недостаточности [Абдуллаев В.А., 2011].

Инфекции бронхиального дерева, протекающие хронически, традиционно рассматривают в качестве ведущего фактора, способствующего обострению ХОБЛ. Бактериальные патогены в значимых количествах выявляются у 60,0-83,6% таких больных [Гилицанов Е.А. и др., 2015]. На основании рандомизированных исследований получены прямые доказательства эффективности антибиотикотерапии у большинства больных с обострением ХОБЛ [Гусейнов Х.Ю., 2005; Hacker G. et al., 2006; Синопальников А.И., Зайцев А.А., 2010; Мəммədov С.Т., İsmayilzadə С.М., 2013].

Различными авторами получены неоднозначные данные относительно преимущественной роли возбудителей с разными тинкториальными свойствами в обострении ХОБЛ [Чучалин А.Г., 2008; Авдеев С.Н. и др., 2005; Бисенова Н.М. и др., 2012; Шевцов В.В. и др., 2012]. В странах Европы и США показано, что наиболее этиологически значимыми микроорганизмами при воспалительных заболеваниях нижних дыхательных путей являются *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. Основным бактериальным возбудителем обострений ХОБЛ признают *Haemophilus influenzae* (20-30-70%), преимущественно негиперимые штаммы [Watt A. P. et al., 2005; Никуличева В.И. и др., 2007; Pandiyan P. et al., 2011; Федосенко С.В. и др., 2014].

Некоторые авторы отмечают при обострении ХОБЛ частое обнаружение другого представителя гемофильных бактерий, а именно *N.parainfluenzae*. Данная бактерия может обнаруживаться при обострении ХОБЛ в 25-41% случаев. Однако, оценка роли этого микроорганизма при ХОБЛ затруднительна из-за частого выявления в микробных ассоциациях [Трофименко И.Н., 2012; El Feky D.S. et al., 2016].

Среди *Enterobacteriaceae*, преимущественную роль отводят *K. pneumoniae* (15-18%) и *E. coli* (16-18%), однако последний обычно выявляется при более тяжелых обострениях ХОБЛ на фоне фактов, отягощающих заболевание [Liu J.J. et al., 2005; Lotfi-Kamran M.H. et al., 2009; Silva M.T.,

2010; Campbell S., Forbes V.A., 2011].

Клинические и инструментальные наблюдения свидетельствуют о неоднозначности влияния отдельных представителей бактериальной микробиоты на течение воспалительного процесса. Показано, что наиболее тяжело протекают обострения ХОБЛ, обусловленные Грамотрицательными бактериями [Притуло Л.Ф., 2008; Шевцов В.В. и др., 2012]. Вместе с тем, патогенетические механизмы этого феномена остаются почти неизученными.

Воспаление дыхательных путей в ряде случаев обуславливается смешанной грибково-бактериальной инфекцией, в частности, кандидобактериальной. Частота высеваемости *Candida spp.* из нижних отделов респираторного тракта, по данным разных авторов, составляет от 12,0 до 45,2% и более [Рекалова Е.М., 2005; Извин А.И., Катаев Л.В., 2009].

Установлено, что основными патогенетическими факторами, способствующими прогрессированию ХОБЛ, являются эпизоды обострения заболевания, характеризующиеся воспалительной реакцией преимущественно нейтрофильного характера [Белевский А.С., 2009]. Имеются данные о влиянии факторов неспецифического иммунитета на особенности воспалительной реакции *in situ* [Ахматова Н.К., Киселевский М.В., 2008; Лебедев К.А., Понякина И.Д., 2009]. В то же время, природный иммунитет при обострении ХОБЛ смешанной кандидобактериальной этиологии остается недостаточно исследованным. Отсутствие этих данных затрудняет понимание патогенеза заболевания и подход к методам терапии.

Углубленное исследование особенностей неспецифического иммунитета при обострении ХОБЛ смешанной кандидобактериальной этиологии позволяет расширить представление о патогенезе заболевания и создает предпосылки к рациональным подходам его терапии.

Целью работы явилось определение особенностей неспецифического иммунитета при обострении ХОБЛ бактериальной и кандидобактериальной этиологии для углубленного представления о патогенезе заболевания и совершенствования его терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить микробный пейзаж нижних дыхательных путей при обострении ХОБЛ на территории Азербайджана, определить частоту и факторы риска развития смешанных кандидобактериальных инфекций при обострении ХОБЛ;
2. Исследовать факторы неспецифического иммунитета и местные регуляторные цитокины у больных с обострением ХОБЛ бактериальной и кандидобактериальной этиологии;
3. Дать количественную оценку апоптоза и некроза местных нейтро-

филов при обострении ХОБЛ инфекционной этиологии;

4. Изучить баланс «протеазно-антипротеазной» системы нижних отделов дыхательных путей у больных с обострением ХОБЛ бактериального и кандидобактериального генеза ;

5. Дать оценку значимости *C. albicans* в обострении ХОБЛ инфекционной этиологии.

Научная новизна работы. При обострении ХОБЛ инфекционной этиологии осуществлен дифференцированный подход к оценке неспецифического иммунитета в зависимости от тинкториальных свойств бактериальных возбудителей и их ассоциации с *C. albicans*. Исследованы факторы неспецифического иммунитета при заболевании, вызванном Грамположительными (*S.aureus*, *S.pneumonia*) и Грам-отрицательными (*H. influenzae*, *E. coli*) бактериями, а также при смешанной кандидобактериальной инфекции. Установлено, что характер реакции неспецифического иммунитета взаимосвязан с этиологическими факторами заболевания.

Установлено, что при инфекциях, вызванных Грамположительными микроорганизмами, фагоцитарная и киллинговая активность нейтрофилов в отношении *C. albicans* ниже, чем при моноинфекциях, вызванных Грам-отрицательными бактериями. При смешанных кандидобактериальных инфекциях имеет место снижение функциональной активности фагоцитов по сравнению с соответствующими бактериальными моноинфекциями.

Выявлено, что при обострении ХОБЛ *Candida* вызывает повышение экспрессии TLR2 и снижение TLR4 на альвеолярных макрофагах, что сопровождается возрастанием уровня противовоспалительных цитокинов в индуцированной мокроте и уменьшением концентрации провоспалительных.

Установлено, что при обострении ХОБЛ кандидобактериальной этиологии в индуцированной мокроте имеет место выраженный дисбаланс в системе «нейтрофильная эластаза- α 1- протеазный ингибитор», что выражается повышением активности нейтрофильной эластазы и снижением α 1-протеазного ингибитора. В большинстве случаев культуры гриба *C. albicans*, выделяемые от больных ХОБЛ, обладают протеолитическими свойствами.

Выявлено, что в нижних отделах респираторного тракта при кандидобактериальной этиологии обострения ХОБЛ снижается количество функционально активных нейтрофилов как за счет стимуляции их апоптоза, так и вследствие их повышенной некротизации.

Практическая значимость работы. Исследован микробиоценоз нижних отделов респираторного тракта у больных с обострением ХОБЛ микробной этиологии. Показано, что на территории Азербайджана среди

Грамм-положительной бактериальной микрофлоры наиболее часто обострение заболевания вызывают *S. aureus*, *S. pneumoniae*, среди Грамм-отрицательных бактерий – *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, и *E. coli*. В 22,1% случаев обнаруживается смешанная кандидобактериальная инфекция. Среди грибов-ассоциантов наиболее часто выявляется *C. albicans*. Полученные данные полезны при экстренном назначении антимикробной терапии.

Получены данные о различии показателей неспецифического иммунитета у больных с обострением ХОБЛ, вызванным бактериальными агентами с разными тинкториальными свойствами. При обострении заболевания, вызванным Грамм-отрицательными бактериями *H. influenzae* и *E. coli* воспалительная реакция имеет гиперэргический характер и сопровождается накоплением высоких уровней провоспалительных цитокинов, дисбалансом системы «нейтрофильная эластаза – α 1-протеазный ингибитор» и повышенным некрозом местных нейтрофилов. У больных с обострением заболевания, вызванным Грамм-положительными *S. aureus* и *S. pneumoniae*, воспалительная реакция менее выражена. Полученные сведения следует учитывать при решении вопроса о назначении иммуномодулирующей терапии, а также – при применении вакцин.

У больных с обострением ХОБЛ кандидобактериальной этиологии показано негативное влияние *C. albicans* на факторы неспецифического иммунитета, в первую очередь – на функциональную активность нейтрофилов, что связано с угнетением синтеза провоспалительных цитокинов и повышенной гибелью клеток *in situ*. Эти данные необходимо учитывать при назначении этиотропной терапии.

Основные положения диссертации, выдвигаемые на защиту:

- На территории Азербайджана у больных с обострением ХОБЛ инфекционной этиологии наиболее частыми возбудителями инфекции являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *S. aureus*, *E. coli*. При смешанных кандидобактериальных инфекциях среди грибов рода *Candida* преобладает *C. albicans*.
- Наиболее значимыми факторами риска развития ХОБЛ являются курение и профессиональные ингаляционные поллюанты. Развитию смешанных кандидобактериальных инфекций чаще способствуют ятрогенные факторы: антибиотики широкого спектра действия и ингаляционные глюкокортикостероиды.
- Обострение ХОБЛ микробной этиологии сопровождается развитием воспалительной реакции с транслокацией лейкоцитов, накоплением провоспалительных цитокинов, стимуляцией TLR на альвеолярных макрофагах и увеличением активности нейтрофильной эластазы в очаге поражения. Выраженность воспалительной реакции взаимо-

связана с этиологическим фактором заболевания.

- У больных с обострением ХОБЛ имеет место нарушение физиологического состояния нейтрофилов, связанное, в зависимости от вида возбудителя инфекции, с их повышенным апоптозом или некрозом.
- При обострении ХОБЛ инфекционного генеза в очаге инфекции наблюдается выраженный дисбаланс системы «нейтрофильная эластаза – α 1-протеазный ингибитор» с преобладанием активности нейтрофильной эластазы.
- Большинство культур *S. albicans*, выделенных от больных ХОБЛ, обладают протеолитической активностью. Протеиназы гриба не относятся к сериновым ферментам.
- При смешанных кандидобактериальных инфекциях *Candida* усугубляет нарушения природных факторов иммунитета, выраженность этих нарушений зависит от вида бактерий – ассоциантов.

Внедрение работы. Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебную практику кафедры микробиологии и иммунологии АМУ.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании кафедры микробиологии и иммунологии АМУ (16.03.2018; протокол №15) и на научном семинаре Апробационной комиссии Диссертационного Совета FD.03.014 при Азербайджанском медицинском университете (25.05.2018; протокол №08).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 6 статей (1 – зарубежом) и 5 тезисов.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, указателя условных сокращений, обзора литературы, материала и методов исследований, главы собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Работа изложена на 136 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 8 таблицами и 10 рисунками. Список литературы содержит 182 источника, в том числе 8 работ – на азербайджанском, 77 – на русском и 97 работ – на английском языках.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал для исследования был взят у больных отделения пульмонологии Научно-исследовательского института фтизиатрии и пульмонологии.

Всего было обследовано 147 человек от 56 до 74 года, из них 81 мужчина и 66 женщин. Среди обследованных лиц 26 практически здоровых людей составили контрольную группу, которые не страдали хроническими

заболеваниями, не принимали антибактериальных и гормональных препаратов в течение последних 3 месяцев перед обследованием. Остальные 121 человек обследовались по поводу обострения ХОБЛ I-II стадии (легкое и среднетяжелое течение, GOLD) до приема антибактериальных препаратов.

В обследования включены больные только с установленной бактериальной или кандидо-бактериальной этиологией ХОБЛ.

Материалами для микологических и бактериологических исследований служили индуцированная мокрота, бронхоальвеолярная лаважная жидкость. В основной серии опытов была использована венозная кровь, сыворотка крови обследуемых лиц, сыворотка крови здоровых доноров с группой крови АВ(0), индуцированная мокрота пациентов. В ряде опытов был использован штамм гриба музейной культуры *C. albicans* 12/09, выделенный из мокроты больного ХОБЛ и хранящийся на кафедре микробиологии и иммунологии АМУ. Данная культура обладала всеми морфо-биологическими и биохимическими характеристиками, типичными для этого вида гриба.

Лабораторное исследование включало микробиологические, цитологические, иммунологические и биохимические методы исследования.

Микроскопическое исследование патологического материала проводили в нативных и окрашенных препаратах, окраску проводили по Граму и по показаниям – по Цилю-Нильсону. При обнаружении микроорганизмов отмечали их морфологические свойства, степень микробной обсемененности, отношение к окраске по Грамму.

Посев исследуемого материала проводили на питательные среды. Основной питательной средой служил 5%-й кровяной агар.

Для бактериоскопического исследования проводили окраску по Грамму, при необходимости – по Цилю-Нильсону.

Выделение нейтрофилов периферической крови пациентов проводили методом центрифугирования в двойном градиенте плотности [Иммунология. Под ред. Ковальчук Л.В. и др., 2010].

Альвеолярные макрофаги получали из индуцированной мокроты адгезией к стерильным полистероловым 6-луночным кюветам (Nunc, Wiesbaden, Germany) общепринятым методом [Chen H. et al., 2007].

Для определения функционального резерва нейтрофилов проводили индуцированный НСТ-тест с использованием в качестве индуктора 0,1% раствора зимозана (Sigma, США). Рассчитывали резервный коэффициент как отношение показателя стимулированного НСТ-теста к базальному.

Для определения концентрации цитокинов в индуцированной мокроте использовали тест-системы, разработанные ГосНИИ ОЧБ (Россия) и производимые фирмами «Протеиновый контур» (Россия) для цитокинов

TNF- α , IL-1 β IL-6, ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) для определения IL-8, «R&D System» – для детекции IL-10 и IFN- γ .

Активность лейкоцитарной эластазы и α 1-протеиназного ингибитора в индуцированной мокроте измеряли общепринятым способом [Байкеев Р.Ф. и др., 2008].

Для определения нейтрофилов, подвергшихся апоптозу, индуцированную мокроту разводили четырьмя объемами ЗФР pH 7,2, фильтровали через нейлоновый фильтр, центрифугировали при 400g и температуре 4°C в течение 10 мин, жидкую фазу отделяли, готовили мазки на предметных стеклах. Мазки окрашивали по Романовскому-Гимзе. Апоптотные нейтрофилы распознавали морфологически.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6. Проводили вычисление средних арифметических величин и средних квадратичных отклонений. Для оценки статистической значимости различий между соответствующими показателями вычисляли критерий Стьюдента. Для определения связи между отдельными показателями использовали корреляционный анализ по Пирсону.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования от 121 больных с обострением ХОБЛ было выделено 139 штаммов бактериальных культур, при этом в 18 случаях (12,8%) определялись ассоциации из двух видов бактериальных возбудителей. Наиболее часто из дыхательных путей больных в диагностически значимых титрах выделялась бактериальная микробиота. При этом наиболее частым возбудителем инфекции были *H. influenzae* и *H. parainfluenzae*, которые высевались в 33,7% от общего количества выделенных бактериальных культур. Следующими по частоте выделения были *S. pneumoniae* (17,9%) и *M. catarrhalis* (9,6%). С одинаковой частотой (11,5%) обострение ХОБЛ вызывали *S. aureus* и *E. coli*. Среди «атипичных» возбудителей воспалительных заболеваний дыхательных путей *S. pneumoniae* обнаруживалась в 5% случаев, в то время как *M. pneumoniae* выявлялась лишь в 1,1%.

В ассоциациях с бактериями от 79 (65,2%) больных были выделены грибы рода *Candida*. С наибольшей частотой (в 59 случаях, что составляет 75% от числа выделенных культур грибов) был идентифицирован *C. albicans*. Выявлено, что среди Грам-отрицательных бактерий в ассоциации с *C. albicans* чаще других встречаются *H. influenzae* и *E. coli*, среди Грам-положительных – *S. pneumoniae* и *S. aureus*.

Известно, что факторы риска индивидуальны для каждого пациента и зависят от генетических особенностей, условий окружающей среды, обра-

за жизни, наличия профессиональных вредностей и сопутствующей патологии. На основе анамнестических данных было выявлено, что наиболее частым фактором риска развития ХОБЛ как бактериальной, так и смешанной кандидо-бактериальной этиологии являлось курение. Среди следующих по значимости факторов были профессиональные ингаляционные вредности. Учитывая пожилой возраст подавляющего большинства пациентов, надо считать, что, как правило, у больных имелось сочетание двух и более факторов, предрасполагающих к развитию обструктивной болезни легких.

В ходе исследования была изучена фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови у больных ХОБЛ с обострением заболевания, вызванного различными инфекционными агентами. В качестве фагоцитируемого объекта использовали бластоспоры *C.albicans*.

Было выявлено, что антигены, не нагруженные антителами, прилипают к фагоцитам довольно слабо. В то же время, благодаря рецепторам для Fc фрагмента IgG и C3b компонента комплемента прочность связывания адгезированных бактерий значительно увеличивается. Усиливающий эффект комплемента вызван тем обстоятельством, что две соседние молекулы IgG на поверхности микроорганизмов могут связать молекулы C3b, тем самым увеличивая число возможных связей с фагоцитом. Хотя IgM сам по себе специфически с макрофагом не связывается, он усиливает прилипание, фиксируя на поверхности микробов комплемент. К тому же иммуноглобулины тех подклассов, которые прочно связываются с этими Fc-рецепторами (например, IgG1 и IgG3 у человека), хорошо связывают и комплемент. У больных ХОБЛ показано снижение C3 компонента комплемента, а также IgG – антител к специфическим агентам, которые являются главными опсонинами, способствующими активному фагоцитозу (табл. I).

Кроме того, развитие ХОБЛ наиболее характерно для лиц пожилого возраста, что подтверждают и наши данные. В старшей возрастной группе, как известно, имеет место снижение выработки высоко аффинных антител. При этом в реакции «антиген-антитело» возрастает коэффициент диссоциации, что ведет к снижению опсонизирующего эффекта антител и может являться причиной нарушения функции фагоцитоза в аутосыворотке крови больных ХОБЛ. С другой стороны, перечисленные факторы являются не единственной причиной снижения фагоцитарной активности. На это указывают наши исследования функции фагоцитоза в сыворотке крови здоровых доноров, где также, хотя и в несколько меньшей степени, отмечалось снижение фагоцитарного индекса. Последнее обстоятельство скорее указывает на нарушение рецепторного аппарата нейтрофилов.

Таблица 1

Функциональная активность нейтрофилов периферической крови у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких

Группы больных	I	II	III	IV	V
ФИ в СД (%)	67,1±2,37	52,1± 1,15*	49,6±1,17*	56,5±1,32* **	54,7±1,38 * ***
ФЧ в СД	2,1±0,08	2,5±0,11	2,4±0,08*	2,6±0,12	2,5±0,08*
ФИ в АС (%)	67,8±2,71	47,3±1,94*	45,4±1,35*	54,3±1,41* **	53,1±1,43 * ***
ФЧ в АС	2,3±0,08	2,3±0,13	2,2±0,09	2,4±0,14	2,3±0,09
Киллинг (%)					
через 30 мин	34,9± 3,52	36,3±2,07	25,5±1,94** *	39,8±1,93	29,5±1,56 #
через 60 мин	38,2±3,27	41,6±2,94	27,3±2,15*	43,7±3,27	32,8±3,17
НСТ-т. (у.ед.)					
спонт.	9,2±2,31	15,1±1,08	13,8±1,23	20,7±2,12*	19,4±1,07 *
индуц.	14,5±2,14	19,2±3,14	15,3±2,43	24,1±3,52	16,9±2,27
Резервный коэффициент	1,6±0,16	1,3±0,25	1,0±0,12*	1,2±0,31	0,9±0,14*

Прим.: 1. Достоверность различий $p < 0,05$: * - между соответствующими показателями опытных и контрольной групп; ** - между соответствующими показателями II и IV групп больных; *** - между соответствующими показателями II и III групп; # - между показателями IV и V групп. 2. I группа – практически здоровые; II группа – Грам-положительные бактерии; III группа – Грам-положительные бактерии + *S.albicans*; IV группа – Грам-отрицательные бактерии; V группа – Грам-отрицательные бактерии + *S.albicans*.

В целом, судя по результатам наших исследований, нарушение фагоцитарной активности нейтрофилов у больных ХОБЛ имеет две причины: одна из них связана со снижением опсонизирующих факторов, другая – с недостаточностью рецепторного аппарата клеток.

У больных ХОБЛ мы исследовали НСТ-тест как реакцию, отражающую уровень активных форм кислорода в нейтрофилах. В группе здоровых доноров спонтанный и индуцированный НСТ-тест составляли 9,2±2,31 у. ед. и 14,5±2,14 у. ед., а резервный коэффициент – 1,6±0,16 у. ед. У всех групп больных спонтанный НСТ-тест превышал значения этого показателя контрольной (I) группы, что являлось следствием стимуляции нейтрофилов соответствующими агонистами в организме пациентов. При этом наиболее значимое повышение спонтанного НСТ-теста, достоверно ($p < 0,05$) отличающего его от контрольной группы, отмечалось у больных IV и V групп, у которых в качестве основных этиологических факторов

обострения болезни служили Грам-негативные бактерии. Так, у пациентов IV группы данный показатель превышал нормальные значения в среднем в 2,3 раза, у больных группы V – в 2,1 раза. В то же время, индуцированный НСТ-тест наиболее существенно превышал значения I группы здоровых доноров лишь при моноинфекциях, тогда как в ассоциации с *S.albicans* – почти не отличался от контрольных значений. Резервный коэффициент у всех групп больных был снижен по сравнению с группой контроля, в особенности это касалось больных III и V групп, у которых этот показатель составил 1,0 и менее.

Полученные результаты свидетельствовали, что Грам-отрицательные бактерии стимулировали киллинговую активность нейтрофилов более выражено, чем Грам-позитивные, а ассоциация бактерий с *Candida* угнетала ее. Одной из причин снижения фунгицидной активности при смешанных кандидобактериальных инфекциях являлось снижение резерва окислительного потенциала нейтрофилов.

Была также исследована протеолитическая активность культур *S.albicans*, выделенных от больных с обострением ХОБЛ смешанной кандидобактериальной этиологии. Исследования показали, что из 59 изученных штаммов гриба 47 (80,1%) обладали протеолитической активностью. Несмотря на наличие протеолитических свойств у большинства культур *S.albicans*, при смешанных инфекциях, мы не обнаружили снижения α 1-протеиназного ингибитора, что говорит о различиях в биохимическом строении НЭ и протеолитических энзимов гриба.

Следующей задачей было определение роли отдельных цитокинов в развитии воспалительной реакции. Результаты анализа корреляционных связей между содержанием нейтрофилов и концентрацией цитокинов, оказывающих влияние на рекрутинг нейтрофилов, представлены на рис. 1. Как видно из данного рисунка, имелась прямая корреляционная связь между концентрацией противовоспалительных цитокинов с одной стороны и содержанием нейтрофилов в мокроте. Наиболее значимый уровень прямой корреляции с количеством нейтрофилов (линейная связь средней степени) имели концентрации хемокина IL-8 ($r = 0,68$) и TNF- α ($r = 0,64$). Таким образом, полученные результаты давали основание полагать, что среди изученных цитокинов IL-8 и TNF- α оказывали наиболее значимое влияние на приток лейкоцитов в дыхательные пути при обострении ХОБЛ. В то же время, как видно из представленных данных, ни один из цитокинов не имел высокой степени корреляции с количеством нейтрофилов в очаге поражения. Эти данные указывают, что помимо исследованных факторов, на миграцию лейкоцитов в очаг поражения действовали и другие факторы.

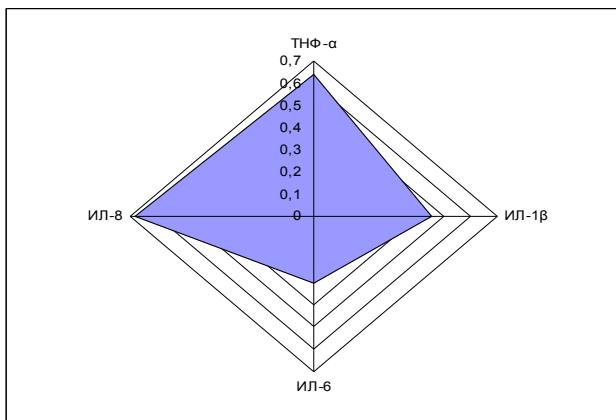


Рис. 1. Корреляционные связи между содержанием полиморфноядерных нейтрофилов и провоспалительных цитокинов в индуцированной мокроте при хронической обструктивной болезни легких

Далее были изучены TLR2 и TLR4 на альвеолярных макрофагах у больных с обострением ХОБЛ различной этиологии. Исследования показали, что этиологический фактор оказывает выраженное влияние на особенности экспрессии этих рецепторов. Средняя интенсивность свечения (СИС) TLR2 и TLR4 на макрофагах здоровых доноров составляла $11,9 \pm 2,7$ и $4,5 \pm 0,92$ соответственно. У всех больных с обострением ХОБЛ отмечалось снижение TLR2. При этом наиболее выраженное снижение этого показателя отмечено при обострении ХОБЛ бактериальной этиологии. Ассоциации бактерий с *S. albicans* (группы III и V) вызывали достоверно значимое повышение этого показателя ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими группами с бактериальными моноинфекциями. Так, СИС TLR2 в группе III (Грамм-положительные причинные агенты обострения + *Candida*) по сравнению со II группой обследованных (Грамм-положительная бактериальная инфекция) этот показатель возрастал в 1,7 раза, у больных V группы (смешанная инфекция Грамм-отрицательных бактерий и *S. albicans*) он был выше, чем при Грамм-отрицательных моноинфекциях (группа IV) в 1,8 раза.

Экспрессия TLR4 альвеолярными макрофагами у больных ХОБЛ также претерпевала существенные изменения, связанные, в частности, с этиологическим фактором обострения заболевания. У больных II группы СИС TLR4 была ненамного выше нормы ($5,1 \pm 0,63$ против $4,5 \pm 0,92$). Наиболее высокие уровни этого показателя ($7,1 \pm 0,85$) зарегистрированы среди больных IV группы, что, видимо, обусловлено их стимуляцией ЛПС Грамм-

положительных бактерий.

При ассоциации бактерий с *Candida* происходило угнетение экспрессии этих рецепторов независимо от тинкториальных особенностей сопутствующих бактериальных агентов.

Таким образом, повышенная экспрессия TLR2 и снижение TLR4 на альвеолярных макрофагах при кандидобактериальных обострениях ХОБЛ по сравнению с соответствующими бактериальными моноинфекциями могли быть причиной снижения уровня провоспалительных цитокинов в индуцированной мокроте таких больных и недостаточной элиминации *Candida* из нижних отделов дыхательных путей.

С целью оценки роли системы «протеиназы – антипротеиназы» в патогенезе обострения ХОБЛ бактериальной и кандодо-бактериальной этиологии мы изучили активность нейтрофильной эластазы и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора в индуцированной мокроте обследуемых групп пациентов.

Первоначально была проанализирована активность нейтрофильной эластазы в мокроте больных. Минимальные количества этого фермента обнаруживалось в группе практически здоровых лиц ($0,5 \pm 0,03$ нмоль-БАНЭ/мин/мл). У всех групп больных ХОБЛ активность НЭ была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в I (контрольной) группе пациентов. У больных с бактериальными моноинфекциями были выявлены четкие различия в выраженности активности ЭН. При этом наиболее высокая активность протеазы отмечалась у больных с Грам-отрицательной бактериальной инфекцией. Так, если у больных II группы активность эластазы превышала контрольные значения в 1,4 раза, то у пациентов IV группы – в 3,4 раза.

При ассоциации бактерий с *S. albicans* не наблюдалось повышения активности нейтрофильной эластазы по сравнению с соответствующими группами больных с бактериальной моноинфекцией, а имело место даже определенное снижение этого показателя. В частности, активность НЭ у больных III группы (Грам-положительные бактерии + *Candida*) была ниже ($0,6 \pm 0,04$ нмоль-БАНЭ/мин/мл) по сравнению с пациентами группы II с Грам-положительной моноинфекцией ($0,7 \pm 0,03$ нмоль-БАНЭ/мин/мл), у больных V группы – ниже, чем в IV группе пациентов ($1,6 \pm 0,17$ и $1,7 \pm 0,14$ нмоль-БАНЭ/мин/мл соответственно).

Такие различия между активностью НЭ больных при кандидо-бактериальными инфекциями по сравнению с чисто бактериальными могло быть обусловлено, скорее всего более низким количеством лейкоцитов в очаге инфекции при микст-инфекции по сравнению с чисто бактериальными. С другой стороны, это могло быть связано с дисбалансом в «протеазно-антипротеазной» системе.

Известно, что активность эластазы регулируется системой протеиназных ингибиторов, при этом наибольшее значение имеет $\alpha 1$ -протеиназный ингибитор. В ходе изучения данного показателя были получены результаты, противоположные показателям по поводу активности нейтрофильной эластазы. Наиболее высокий показатель $\alpha 1$ -ПИ выявлен у практически здоровых лиц ($156,2 \pm 14,31$ МИЕ/мл), минимальные значения – у больных с Грам-отрицательными микробами в этиологии обострения заболевания (IV группа обследованных) – $73,7 \pm 8,19$ МИЕ/мл. При смешанной кандидо-бактериальной инфекции данный показатель был несколько выше значений, полученных у больных с соответствующими бактериальными моноинфекциями и превышал их значения в среднем в 1,1 раза.

Наиболее полное отражение баланса в системе «нейтрофильная эластаза- $\alpha 1$ - протеазный ингибитор», на наш взгляд, отражает их соотношение в очаге воспаления. Мы определили показатель $\alpha 1$ -ПИ/НЭ у всех групп обследованных. Результаты показали, что при обострении ХОБЛ инфекционной этиологии имеет место выраженный дисбаланс показателей «нейтрофильная эластаза- $\alpha 1$ -протеазный ингибитор». В контрольной (I) группе показатель $\alpha 1$ -ПИ/НЭ составлял $312,4 \pm 24,47$. У всех групп больных наблюдалось значительное снижение этого показателя, при этом выраженность этих изменений зависела от этиологического фактора обострения заболевания. По сравнению с контролем у больных с моноинфекцией, вызванной Грам-положительными бактериями (группа II), показатель $\alpha 1$ -ПИ/НЭ был снижен в 1,8 раза, при инфицировании Грам- отрицательными бактериями (IV группа) – в 7,2 раза.

При кандидо-бактериальной этиологии обострения ХОБЛ наблюдалось несколько менее выраженное снижение этого показателя по сравнению с соответствующими бактериальными моноинфекциями. Так, у больных III группы этот показатель оказался выше, чем во II группе обследованных в 1,2 раза, в V группе пациентов по сравнению с IV группой получены подобные результаты (рис. 2).

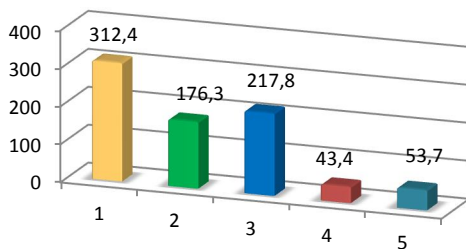


Рис. 2. Показатель соотношения « $\alpha 1$ -протеазный ингибитор/нейтрофильная эластаза» у больных хронической обструктивной болезнью легких

Значительное снижение показателя $\alpha 1$ -ПИ/НЭ свидетельствовало о нарушении баланса протеазно-антипротеазной системы при обострении ХОБЛ, особенно выраженном при инфекциях с участием Грам-отрицательных бактерий. Именно этот факт мог лежать в основе клинических наблюдений, описанных ранее.

Далее было исследовано количество апоптотически измененных и некротизированных нейтрофилов в индуцированной мокроте больных ХОБЛ в зависимости от этиологического фактора, вызвавшего обострение заболевания. Исследования показали, что при обострении ХОБЛ в очаге инфекции значительно меняется физиологическое состояние нейтрофилов. Количество клеток, подвергшихся апоптозу, зависело от этиологического агента, индуцировавшего воспалительный процесс. У больных II группы с Грам-положительными бактериями в генезе обострения заболевания апоптоз нейтрофилов в 1,9 раза превышало значения этого показателя, выявленные у IV группы пациентов с моноинфекцией, вызванной Грам-отрицательными бактериями.

Количество некротизированных клеток, напротив, у больных IV группы было почти в 2 раза выше, чем у больных во II группе пациентов. При смешанных кандидобактериальных инфекциях наблюдалось увеличение количества как апоптотически измененных, так и некротизированных нейтрофилов по сравнению с соответствующими бактериальными моноинфекциями.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у больных с обострением ХОБЛ, вызванном изученными Грам(-)возбудителями отмечается гиперэргическая реакция неспецифического иммунитета, в то время как на Грам(+) бактерии – менее значительная. Ассоциация с *C. albicans* вызывает дополнительные нарушения в системе неспецифического иммунитета.

ВЫВОДЫ

1. На территории Азербайджана наиболее частыми этиологическими факторами обострения ХОБЛ среди Грам-отрицательных бактерий являются *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, и *E. coli*, среди Грам-положительных – *S. pneumoniae* и *S. aureus*. Смешанная кандидобактериальная инфекция встречается в 22,1% случаев. Наиболее частым грибом-ассоциантом является *C. albicans*. Среди Грам-отрицательных бактерий в ассоциации с *C. albicans* чаще других встречаются *H. influenzae* и *E. coli*, среди Грам-положительных – *S. pneumoniae* и *S. aureus*.
2. Наиболее значимыми факторами, предрасполагающими к развитию ХОБЛ, являются курение и профессиональные аэрогенные поллюанты,

факторы риска развития смешанных кандидобактериальных инфекций – антибиотики и ингаляционные глюкокортикостероиды.

3. У больных с обострением ХОБЛ инфекционной этиологии имеет место нарушение фагоцитарной активности полиморфноядерных нейтрофилов, связанное со снижением опсонизирующих факторов в сыворотке крови, а также – с недостаточностью рецепторного аппарата фагоцитов. Смешанная кандидобактериальная инфекция сопровождается нарушением киллинговой активности полиморфноядерных нейтрофилов и снижением резерва их окислительного потенциала.
4. В индуцированной мокроте больных с обострением ХОБЛ, вызванном Грам-отрицательными бактериями (*H. influenzae* и *E. coli*), общее количество клеток, количество нейтрофильных лейкоцитов и концентрация провоспалительных цитокинов выше, чем при инфекциях, обусловленных Грам-положительными бактериями (*S. pneumoniae*, *S. aureus*). При кандидобактериальных инфекциях имеет место снижение данных показателей по сравнению с соответствующими бактериальными моноинфекциями за счет активизации супрессорной функции адаптивного иммунитета.
5. При ХОБЛ экспрессия Toll- подобных рецепторов на альвеолярных макрофагах зависит от этиологического фактора обострения заболевания. Максимальные значения TLR2 выявляются при моноинфекциях, вызванных Грам-положительными бактериями. Наиболее высокие уровни экспрессии TLR4 определяются при стимуляции Грам-отрицательными бактериями. Ассоциация бактерий с *C. albicans* в обоих случаях стимулирует экспрессию TLR2 и снижает TLR4.
6. В мокроте больных с обострением ХОБЛ имеет место дисбаланс в системе «нейтрофильная эластаза – α 1-протеазный ингибитор», проявляющийся возрастанием активности нейтрофильной эластазы и снижением α 1-протеазного ингибитора. Большинство культур гриба *C. albicans*, выделенных от больных с кандидобактериальной этиологией заболевания, обладает протеолитическими свойствами.
7. При обострении ХОБЛ в мокроте повышается количество функционально неактивных нейтрофилов. При инфекциях, вызванных Грам-положительными бактериями, количество апоптотически измененных нейтрофилов преобладает над некротизированными. У больных с инфицированием Грам-отрицательными патогенами количество некротизированных нейтрофилов выше, чем подвергшихся апоптозу. При смешанных кандидобактериальных инфекциях возрастает количество как апоптотически измененных, так и подвергшихся некрозу нейтрофилов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении диспансеризации больных ХОБЛ необходимо выявлять факторы риска развития ХОБЛ, а также этиологические факторы обострения ХОБЛ.
2. При диагностике обострений ХОБЛ в алгоритм обследования в качестве дополнительных критериев целесообразно включать показатели цитокинового профиля как критерии активности воспалительного процесса при формировании ХОБЛ.
3. У больных с обострением ХОБЛ, вызванном грамотрицательными бактериями в ассоциации с *S. albicans*, отмечается гиперэргическая реакция неспецифического иммунитета, что необходимо учитывать при назначении медикаментозной терапии.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Противовоспалительные цитокины и экспрессия TOLL-подобных рецепторов альвеолярными макрофагами при обострении ХОБЛ кандидобактериальной этиологии // *Sağlamliq, Bakı*, 2012, s.119-125 (соавт.: Z.Ö.Qarayev).
2. Функциональная активность нейтрофилов у больных с обострением ХОБЛ / *Allergologiya, immunologiya və immunoreabilitasiya üzrə IV Azərbaycan Milli Kongresi*, 19-20 oktyabr, Bakı, 2012, s.49-50.
3. Особенности местных воспалительных реакций у больных с обострением ХОБЛ кандидобактериальной этиологии // *Sərrahiyə, Bakı*, 2012, №1 (29), s.63-68.
4. Некоторые особенности этиопатогенеза ХОБЛ // *Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri*, Bakı, 2012, №2, s.158-164.
5. Исследование апоптоза и некроза нейтрофилов индуцированной мокроты у больных ХОБЛ // *Лики Украины, Полтава*, 2013, №3-4 (16-17), с.43-46.
6. Смешанная кандида–бактериальная инфекция при обострении хронической обструктивной болезни легких // *Биомедицина, Баку*, 2015, №4, с.33-36.
7. Nozokomial infeksiyalar haqqında bəzi vacib məqamlar / *İctimai Sağlamlıq və Səhiyyə, Bakı*, 2017, V cild, s.118-120 (həmmüəl.: H.T.Mansurova, Y.A.Baxışova, T.H.Süleymanova).
8. Определение активности нейтрофилов эластазы при обострении ХОБЛ / *İctimai Sağlamlıq və Səhiyyə, Bakı*, 2017, V cild, s.175-177 (həmmüəl.: H.T.Mansurova).
9. Роль миелопероксидазы в патогенезе ХОБЛ / *Əziz Əliyevin anadan olmasının 120 illik yubileyinə həsr edilmiş konfransın materialları*, Bakı, 2017, s.503-504 (həmmüəl.: Ş.M.Əsgərova).
10. Определение активности нейтрофилов эластазы при обострении хронической болезни легких кандидобактериальной этиологии // *Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri*, Bakı, 2017, №1, s.226-228.
11. Изучение экспрессии TLR-рецепторов альвеолярными макрофагами при обострении хронических кандидобактериальных инфекциях / *Professor Surxay Heydər oğlu Axundovun anadan olmasının 120 illiyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın materialları*, Bakı, 2017, s.188-189 (həmmüəl.: H.M.Əliyeva).

AĞ CİYƏRLƏRİN KANDİDOBAKTERİAL ETİOLOGİYALI XRONİK OBSTRUKTİV XƏSTƏLİYİNİN KƏSKİNLƏŞMƏSİ ZAMANI QEYRİ-SPEŞİFİK İMMUNİTETDƏKİ DƏYİŞİKLİK

İşin məqsədi ağ ciyərlərin bakterial və kandida-bakterial etiologiyalı xronik obstruktiv xəstəliyinin (AXOX) kəskinləşməsində xəstəliyin patogenezinin daha dərin öyrənilməsi və onun terapiyasının təkmilləşdirilməsi üçün qeyri-spesifik xüsusiyyətlərin müəyyən edilməsi olmuşdur. 147 şəxs müəyyən edilmişdir, onlardan 121 nəfərdə AXOX-un I-II dərəcəli infeksiyon müayinə etiologiyalı kəskinləşməsi olmuşdur. İş ərzində bakterioloji, mikoloji, immunoloji və biokimyəvi tədqiqatlar aparılmışdır.

Tədqiqatın nəticələri göstərmişdir ki, AXOX-un kəskinləşməsini törədən bakterial törədicilərdən Qram(-) bakteriyalar arasında ən çox *H. influenzae* (34,7%), *B. catarrhalis* (15,5%) və *E. coli* (12,6%), Qram(+) bakteriyalar arasında – *S. pneumonia* (18,9%) və *S. aureus* (12,6%) rast gəlməmişdir. Bir sıra hallarda bakteriyaların göbəklərlə assosiasiyaları, o cümlədən də *C. albicans* (22,1%) aşkar edilmişdir.

Həmçinin qeyri-spesifik immunitetin göstəriciləri ilə AXOX-un kəskinləşməsinin etioloji amilləri arasında qarşılıqlı əlaqə aşkar edilmişdir. Bütün xəstələrdə neytrofillərin *C. albicans*-a qarşı faqositar aktivliyinin poluzması aşkar edilmişdir. Mikst-infeksiyalı xəstələrdə onların oksidləşdirici potensialının kəskinləşməsi azalması qeyd olunmuşdur. Alveolyar makrofaqlarda TBR2 və TBR4-ün öyrənilməsi zamanı aşkar edilmişdir ki, bu reseptorların ekspressiyası patogenin struktur xüsusiyyətlərindən asılıdır. Qram(+) infeksiyalarda əksər hallarda TBR2-nin, Qram(-)-də – TBR4-ün artmış ekspressiyası aşkar edilmişdir. *C. albicans*-la assosiasiya TBR2-nin ekspressiyasını stimullaşdırmışdır.

Həmçinin müəyyən edilmişdir ki, Qram(-) bakteriyalarla törədilmiş AXOX-un kəskinləşməsi olan xəstələrin induksiya olmuş bəlgəmində hüceyrələrin ümumi sayı, neytrofil leykositlərin sayı və proiltihabi sitokinlərin sayı Qram(+) bakteriyalarla şərtləndirilmiş infeksiyalardakı sayından çoxdur.

Bütün xəstələrin bəlgəmində neytrofil elastazanın aktivliyi ilə α 1-proteaza inhibitoru arasında neytrofil elastazanın aktivliyinin artması və onun inhibitorunun azalması ilə səciyyələnən disbalans aşkar edilmişdir. Bakterial infeksiya mövcud olduğu halda ən qabarıq proteinaza-antiproteinaza disbalansı patologiyanın Qram(+) törədiciləri olan xəstələrdə aşkar edilmişdir. AXOX xəstələrindən ayırd edilmiş *C. albicans*, 80,1% halda proteolitik aktivliyə malik olmuşdur. Həmçinin aşkar edilmişdir ki, bütün xəstələrin induksiya edilmiş bəlgəmində nekrozlaşmış neytrofillərin sayı kontrol qrupa nisbətən, daha yüksək olmuşdur. Qram(+) bakteriyaların törətdiyi infeksiyalarda apoptoza uğrayaraq dəyişmiş hüceyrələrin sayı nekrotik hüceyrələrdən yüksək olmuşdur. Qram(-) bakteriyaların törətdiyi infeksiyalarda leykositlərin nekrozu apoptozdan çox olmuşdur. Müvafiq bakterial monoinfeksiyalarla müqayisədə kandida-bakterial infeksiyalarda neytrofillərin həm apoptozunun, həm də nekrozunun artması qeyd edilmişdir.

RAMILA SADRADDIN BAYRAMOVA

CHANGE IN NONSPECIFIC IMMUNITY WITH EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OF CANDIDA-BACTERIAL ETIOLOGY

The aim of the study was to determine the specific features of nonspecific immunity in the exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of bacterial and candidal bacterial etiology for an in-depth presentation of the pathogenesis of the disease and the improvement of its therapy. We surveyed 147 people, between them 121 patients with exacerbation of COPD with infectious etiology of I-II stages. We have used bacteriological, mycological, immunological and biochemical methods of investigation.

The results of the study showed that most often bacterial pathogens causing an exacerbation of COPD among *H. influenzae* (34,7%), *B. catarrhalis* (15,5%) and *E. coli* (12,6%), among Gram-positive – *S. pneumoniae* (18,9%) and *S. aureus* (12,6%) were found. In a number of cases, bacterial associations were found with fungi, in particular, with *C. albicans* (22,1%). All patients had a violation of phagocytic activity of neutrophils against *C. albicans*. It was shown that this was due both to a decrease in the opsonizing factors of blood serum and to a violation of the receptor apparatus of neutrophils. In patients with mixed infection, there was a decrease in the killing activity and a decrease in their oxidative potential. TLR2 and TLR4 were studied on alveolar macrophages. It is shown that the expression of these receptors depends on the structural features of the pathogen. In Gram-positive infections, predominantly increased expression of TLR2 was detected, with Gram-negative infections, TLR4. The association with *C. albicans* stimulated the expression of TLR2.

It was also found that in the sputum-induced patients with exacerbation of COPD caused by Gram (-) bacteria, the total number of cells, the number of neutrophilic leukocytes and the concentration of pro-inflammatory cytokines are higher than those caused by Gram (+) bacteria.

In sputum of all patients, an imbalance between neutrophil elastase activity and α 1-protease inhibitor was found, characterized by an increase in neutrophil elastase activity and a decrease in its inhibitors. Among patients with bacterial infection, the most pronounced proteinase-anti protein imbalance was found in patients with Gram-positive pathogens. *C. albicans*, isolated from COPD, had proteolytic activity in 80,1% of cases. In all patients, the number of necrotic neutrophils was higher than in the control group. At the level of apoptosis, the type of causative agent played a significant role. In infections caused by Gram-positive bacteria, the number of apoptotically altered cells was higher than necrotic. In the case of an infection caused by Gram-negative bacteria, leukocyte necrosis prevailed over apoptosis. Candida-bacterial infection showed an increase in both apoptosis and necrosis of neutrophils in comparison with the corresponding bacterial mono infection.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
α 1-ПИ	– α 1-протеиназный ингибитор
АС	– аутосыворотка крови
СД	– сыворотка крови доноров группы АВ(0)
ФИ	– фагоцитарный индекс
ФЧ	– фагоцитарное число
GOLD	– Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Sifariş 918. Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

RAMİLƏ SƏDRƏDDİN qızı BAYRAMOVA

**AĞ CİYƏRLƏRİN KANDİDOBAKTERIAL ETİOLOGİYALI
XRONİK OBSTRUKTİV XƏSTƏLİYİNİN KƏSKİNLƏŞMƏSİ
ZAMANI QEYRİ-SPESİFİK İMMUNİTETDƏKİ
DƏYİŞİKLİK**

2414.01 – Mikrobiologiya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2018