Zane Vitenberga-Verza

ORCID 0000-0002-9650-3504

Hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) skartu audu morfoloģisks raksturojums

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
"zinātnes doktors (*Ph.D.*)" iegūšanai

Nozare – medicīnas bāzes zinātnes, tai skaitā farmācija
Apakšnozare – histoloģija un citoloģija

Promocijas darba vadītāja:

Dr. med., *Dr. habil. med.* profesore **Māra Pilmane**
Rīgas Stradiņa universitāte, Anatomijas un antropoloģijas institūts

Zinātniskā konsultante:

Dr. med. **Aurika Babjoniševa**
Rīgas Stradiņa universitāte, Anatomijas un antropoloģijas institūts
Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca

Rīga, 2020

ANOTĀCIJA

Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) ar progresējošiem gaisa plūsmas traucējumiem elpceļos ir potenciāli novēršama un ārstējama. Dažādu riska faktoru ietekmē veidojas oksidatīvs stress un hronisks iekaisums, kas praktiski nosaka visu citu (piemēram, lokālas fibrozes) procesu veidošanos un norisi. Pat maksimāli eliminējot riska faktorus, iekaisums HOPS gadījumā saglabājas un pat turpinās. Kopumā HOPS morfopatoģenēzi raksturo oksidatīvais stress, hronisks iekaisums, remodelācija, kā arī traucēta antimikrobiālā un citas lokāli realizētas audu aizsargreakcijas.

Darba mērķis bija noteikt un izvērtēt HOPS skartu bronhu audu morfoloģisko raksturojumu, t.sk. ontoģenētiskā aspektā, analizējot tādu marķieru daudzumu dažādās lokalizācijās, kas nozīmīgi hroniskā iekaisumā, audu remodelācijas pārmaiņās un lokālos aizsargmehānismos.

Pētījumā tika iekļauti 40 HOPS un 49 relatīvi veseli kontroles grupas pacienti. HOPS pacientu audu materiāls savākts bronhoskopiskās izmeklēšanas laikā. Kontroles grupas pacientu audu materiāls bija iegūts autopsijā no nelaimes gadījumos un ne no elpceļu slimībām mirušiem dažāda vecuma indivīdiem un/vai plaušu operācijā. Ar imūnhistoķīmisko metodi tika noteikts *IL-1α* (interleikīna-1 alfa), *IL-4* (interleikīna-4), *IL-6* (interleikīna-6), *IL-7* (interleikīna-7), *IL-8* (interleikīna-8), *IL-10* (interleikīna-10), *IL-12* (interleikīna-12), *TNF-α* (audzēju nekrozes faktora-alfa), *TGF-β1* (transformējošā augšanas faktora-beta 1), *MMP-2* (matrices metaloproteināzes-2), *TIMP-2* (matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitora), *Hsp-70* (karstuma šoka proteīna-70), *hBD-2* (cilvēka beta defensīna-2), *hBD-3* (cilvēka beta defensīna-3), *hBD-4* (cilvēka beta defensīna-4) imūnreaktīvo šūnu skaits astoņās dažādās audu grupās un plaušu materiāla lokalizācijās kontroles grupas un HOPS pacientiem, kā arī savstarpēji salīdzināts. Imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas atradne arī tika analizēta ontoģenēzes jeb novecošanas aspektā.

Kontroles grupas pacientu plaušu audos mēs atradām retas struktūras vai mazu visu pētāmo faktoru imūnreaktīvo šūnu skaitu dažādās lokalizācijās, kas norāda uz dažādu faktoru pamata jeb noturīgu, nepārtrauktu un pielāgojošu "bāzes" līmeni relatīvas normas gadījumā.

HOPS pacientu plaušu audus raksturo variabli izteiktas un dažādi lokalizētas hroniska iekaisuma un audu remodelācijas pārmaiņas ar iekaisuma šūnu infiltrāciju, granulācijas audiem, sabiezētu bazālo membrānu, bronhu dziedzeru un gludās muskulatūras hipeplāziju un hipertrofiju, sabiezētu asinsvadu sieniņu, kā arī fibrozi un metaplāziju.

Visizteiktākā pētāmo audu faktoru atradne HOPS pacientu audos bija bronhu epitēlijā, saistaudos un asinsvados, kas pierāda šo struktūru būtisku iesaisti un nozīmi HOPS morfopatoģenēzē. **Kopumā HOPS morfopatoģenēzi raksturo palielināta *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-α*, *IL-7*, *IL-10*, *IL-12*, *TGF-β1*, *MMP-2*, *TIMP-2*, *hBD-2* un *hBD-3* atradne, kā arī samazināta *Hsp-70* un *hBD-4* atradne, liecinot par persistējošu kompleksu citokīnu plejādes, audu remodelācijas un kopējās audu antimikrobās aizsardzības augstu aktivitāti**.

Ontoģenēzes pārmaiņas, t.sk. novecošanas aspektā, relatīvi veselu indivīdu plaušās ir saistītas ar neizteiktu iekaisumu, imūnās sistēmas šūnu skaita variabilitāti un pat samazināšanos, kā arī imūnās sistēmas regulācijas traucējumiem. **Ar vecumu saistītās pārmaiņas relatīvi veselu indivīdu plaušās ir individuālas, pat atšķirīgas indivīdiem dažādās vecuma grupās, ko pārsvarā iezīmē iekaisuma trūkums un imūno šūnu skaita neliels daudzums**.

HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā noteicām *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-10*, *IL-12*, *MMP-2*, *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaita palielināšanos, bet *IL-7*, *IL-8*, *TNF-α*, *TIMP-2*, *TGF-β1*, *Hsp-70*, *hBD-2*, *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaita samazināšanos līdz ar vecumu, kā arī hroniska bronhīta, epitēlija metaplāzijas, granulācijas audu atradni un sliktākus funkcionālos rādītājus vecākajiem HOPS pacientiem. **Kopumā HOPS gadījumā novecošana ir saistāma ar slimības gaitas pasliktināšanos, kā arī HOPS citkārt tipiskajai atradnei raksturīgu iekaisuma citokīnu persistenci un pārmainītu remodelāciju**.

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a potentially preventable and treatable disease characterized by progressive airway disorders. Under the influence of various risk factors, oxidative stress and chronic inflammation develop, which determines the formation and course of practically all other processes (for example, local fibrosis). Even with the maximal elimination of risk factors, inflammation in COPD persists and even continues. In general, COPD morphopathogenesis is characterized by oxidative stress, chronic inflammation, remodeling, as well as impaired antimicrobial and other locally realized tissue protective responses.

The aim of the study was to determine and evaluate the morphological characteristics of bronchial tissues affected by COPD and analyze the tissue distribution of markers relevant to chronic inflammation, changes in tissue remodeling and local protective mechanisms. Also, these markers were evaluated in ontogenesis perspective.

The study included 40 COPD and 49 relatively healthy control patients. Tissue material from COPD patients was collected during bronchoscopy. Tissue material from the control group was obtained by autopsy from individuals of different ages who died of accidents and from diseases not affecting respiratory system, as well as from / or during lung surgery. *IL-1α* (interleukin-1 alpha), *IL-4* (interleukin-4), *IL-6* (interleukin-6), *IL-7* (interleukin-7), *IL-8* (interleukin-8), *IL-10* (interleukin-10), *IL-12* (interleukin-12), *TNF-α* (tumour necrosis factor-alpha), *TGF-β1* (transforming growth factor-beta 1), *MMP-2* (matrix metalloproteinase-2), *TIMP-2* (matrix metalloproteinase-2 tissue inhibitor), *Hsp-70* (heat shock protein-70), *hBD-2* (human beta defensin-2), *hBD-3* (human beta defensin-3), *hBD-4* (human beta defensin-4) immunoreactive cell counts were determined by immunohistochemistry in eight different tissue groups and lung localizations in control and COPD patients, and also compared. The immunohistochemical findings were also analyzed in terms of ontogenesis or aging.

In the lung tissues of the control group, we found a mild to moderate increase in the number of immunoreactive cells of all studied factors at different localizations, indicating low, persistent, continuous and adaptive "baseline" level for various factors.

Lung tissue in COPD patients is characterized by variable and various localized changes with chronic inflammation and tissue remodeling including inflammatory cell infiltration, granulation tissue, thickened basement membrane, bronchial gland and smooth muscle hypeplasia and hypertrophy, also thickened vascular fibrosis, moreover, fibrosis and epithelial metaplasia.

The most pronounced finding of the studied tissue factors was in bronchial epithelium, mucosal connective tissue and blood vessels of COPD patients, which proves the significant involvement and role of these structures in COPD morphopathogenesis. **Overall, COPD morphopathogenesis is characterized by increased *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-α*, *IL-7*, *IL-10*, *IL-12*, *TGF-β1*, *MMP-2*, *TIMP-2*, *hBD-2* and *hBD-3* immunoreactive cell counts, as well as reduced *Hsp-70* and *hBD-4*-containing cell counts, indicating high activity of persistent complex cytokine pleiade, tissue remodeling and total tissue antimicrobial protection**.

Ontogenesis dependent changes, including in terms of aging, within the lungs of relatively healthy individuals are associated with mild inflammation, aging of immune system cells and disorder of immune system regulation. **Age changes in the relatively healthy lungs are individual, even different for individuals in different age groups, as well as mostly characterized by a lack to maintain inflammation, also, reduced number of immune cells are found**.

In elderly COPD patients within ontogenesis, we detected an increase in the numbers of *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-10*, *IL-12*, *MMP-2*, *hBD-4* immunoreactive cells, but decreased numbers of *IL-7*, *IL-8*, *TNF-α*, *TIMP-2*, *TGF-β1*, *Hsp-70*, *hBD-2*, *hBD-3* immunoreactive cells with age, as well as chronic bronchitis, epithelial metaplasia, granulation tissue and poorer functional parameters. **In the case of COPD, aging is associated with the worsening of the disease, as well as persistence and altered remodeling of inflammatory cytokines otherwise characteristic of COPD**.

SATURS

ANOTĀCIJA 2
SUMMARY 4
DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI 9
IEVADS 12
Darba aktualitāte 12
Darba mērķis 15
Darba uzdevumi 15
Darba hipotēzes 16
Darba novitāte 16
Mērķa populācija 17
Sadarbības partneri 17
Materiāli tehniskais nodrošinājums 18
Personīgais ieguldījums 18
Ētiskie aspekti 19
1. LITERATŪRAS APSKATS 20
1.1. HOPS raksturojums 20
1.1.1. HOPS epidemioloģija 21
1.1.2. HOPS etioloģija un morfopatoģenētiskie mehānismi 22
1.2. Iekaisuma, regulējošie un pretiekaisuma citokīni plaušu audos 28
1.2.1. Plaušu audu iekaisuma citokīni 28
Interleikīns-1 alfa (*IL-1α*) 29
Interleikīns-4 (*IL-4*) 30
Interleikīns-6 (*IL-6)* 31
Interleikīns-8 (*IL-8*) 32
Audzēju nekrozes faktors alfa (*TNF-α*) 33
1.2.2. Plaušu audu regulējošie citokīni 35
Interleikīns-7 (*IL-7*) 35
Interleikīns-12 (*IL-12*) 36
1.2.3. Plaušu audu pretiekaisuma citokīni 37
Interleikīns-10 (*IL-10*) 37
1.2.4. Iekaisuma, regulējošo un pretiekaisuma citokīnu atradne plaušu audos ontoģenēzes aspektā 38
1.3. Plaušu audu remodelācijā nozīmīgu faktoru raksturojums 39
1.3.1. Audu augšanas faktori 39
Transformējošais augšanas faktors-β1 (*TGF-β1*) 40
1.3.2. Audu degradācijas enzīmi un to inhibitori 41
Matrices metaloproteināze-2 (*MMP-2*) 41
Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors (*TIMP-2*) 42
1.3.3. Šūnu un audu oksidatīvā stresa radītajā bojājumā nozīmīgi faktori 43
Karstuma šoka proteīns-70 (*Hsp-70*) 43
1.3.4. Audu remodelācijā nozīmīgu faktoru atradne ontoģenēzes aspektā 44
1.4. Audu antimikrobās aizsardzības raksturojums 45
1.4.1. Cilvēka beta defensīnu raksturojums 46
Cilvēka β defensīns-2 (*hBD-2*) 46
Cilvēka β defensīns-3 (*hBD-3*) 47

Cilvēka β defensīns-4 (*hBD-4*) 48
1.4.2. Audu antimikrobās aizsardzības faktoru atradne ontoģenēzes aspektā 48
2. MATERIĀLS UN METODES 50
2.1. Morfoloģiski izmeklējamais materiāls 50
2.1.1. HOPS pacientu pētījuma grupa 50
2.1.2. Kontroles grupa 57
2.2. Morfoloģiskās izmeklēšanas metodes 60
2.2.1. Audu materiāla fiksācija un griezumu sagatavošana 60
2.2.2. Rutīnas histoloģiskās krāsošanas metode 61
2.2.3. Biotīna-streptavidīna imūnhistoķīmiskā metode un reaktīvi 63
2.3. Datu apstrādes metodes 67
2.3.1. Puskvantitatīvā metode 68
2.3.2. Datu statistiskās apstrādes metodes 69
2.4. Vecuma grupu definīcija ar vecumu saistīto pārmaiņu analīzē 71
3. REZULTĀTI 73
3.1. Morfoloģisko datu raksturojums kontroles grupas pacientiem un HOPS pacientiem 73
3.1.1. Rutīnās histoloģiskās izmeklēšanas atradne kontroles grupas pacientiem 73
3.1.2. Rutīnās histoloģiskās izmeklēšanas atradne HOPS pacientiem 74
3.1.2.1. Bronhu epitēlija morfoloģiskais raksturojums 74
3.1.2.2. Bazālās membrānas morfoloģiskais raksturojums 76
3.1.2.3. Gļotādas saistaudu morfoloģiskais raksturojums 76
3.1.2.4. Bronhu jaukto dziedzeru morfoloģiskais raksturojums 78
3.1.2.5. Bronhu gludās muskulatūras morfoloģiskais raksturojums 78
3.1.2.6. Asinsvadu pārmaiņas 78
3.1.2.7. Iekaisuma šūnu infiltrācija 78
3.2. Biotīna-streptavidīna imūnhistoķīmisko datu raksturojums un statistiskā analīze 82
3.2.1. Dažādu audu faktoru imūnhistoķīmisko datu atradne un statistiskā analīze kontroles grupas pacientiem 82
3.2.1.1. Dažādu audu faktoru imūnhistoķīmisko datu atradne kontroles grupas pacientiem 82
3.2.1.2. Dažādu audu faktoru savstarpējā saistība kontroles grupas pacientiem 105
3.2.2. Dažādu audu faktoru atradne un statistiskā analīze HOPS pacientiem 116
3.2.2.1. Dažādu audu faktoru imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas atradne HOPS pacientiem 116
3.2.2.2. Dažādu audu faktoru imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas atradnes savstarpējā saistība HOPS pacientiem 137
Dažādu audu faktoru imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas atradnes un funkcionālo rādītāju savstarpējā saistība HOPS pacientiem ar vieglu un smagu slimības norisi 153
Bronhoskopiskās izmeklēšanas datu un dažādu audu faktoru imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas atradnes savstarpējā saistība HOPS pacientiem 154
Rutīnās histoloģiskās izmeklēšanas un dažādu audu faktoru imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas atradnes savstarpējā saistība HOPS pacientiem 156
3.3. Kontroles grupas pacientu un HOPS pacientu dažādu audu faktoru saturošo šūnu relatīvā daudzuma savstarpējais salīdzinājums 163

3.4. Dažādu audu faktoru analīze ontoģenēzes aspektā 171
3.4.1. Dažādi audu faktori ontoģenēzes aspektā kontroles grupas pacientiem 171
3.4.2. Dažādi audu faktori ontoģenēzes aspektā HOPS pacientiem 180
3.4.2.1. HOPS pacientu anamnēzes dati ontoģenēzes aspektā 180
3.4.2.2. Bronhoskopiskās izmeklēšanas atradne HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā 181
3.4.2.3. Rutīnās histoloģiskās izmeklēšanas atradne HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā 182
3.4.2.4. Imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas atradne HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā 183

4. DISKUSIJA 193
4.1. HOPS skartu plaušu audu histoloģiskās pārmaiņas 193
4.2. Dažādu audu faktori relatīvi veselos plaušu audos 200
4.3. Citokīni HOPS skartu plaušu audos 202
4.4. Remodelācijas faktori un šūnu aktivitātes indikatori HOPS skartu plaušu audos 211
4.5. Lokālā antimikrobā aizsardzība HOPS skartu plaušu audos 215
4.6. Plaušu audu ontoģenēzes pārmaiņas 216

SECINĀJUMI 223

PUBLIKĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU 225

LITERATŪRAS SARAKSTS 228

PATEICĪBAS 253

PIELIKUMI 254
1. pielikums 255
Mikrofotogrāfijas un to apraksti 255
2. pielikums 289
PSKUS Ētikas komitejas lēmums 289
3. pielikums 290
Anketa pacienta datu uzskaitei pētījuma ietvaros 290

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI[1]

AAI – Anatomijas un antropoloģijas institūts
AAT – alfa1-antitripsīns (*alpha-1-antitrypsin*)
ANO – Apvienoto Nāciju Organizācija
AP-1 – aktivatora proteīns-1 (*activator protein-1*)
ASAN – akūta sirds un asinsrites nepietiekamība
ASV – Amerikas Savienotās Valstis
BAL – bronhoalveolārā lavāža (*bronchoalveolar lavage*)
CAT – HOPS novērtēšanas tests (*COPD Assesment Test*)
CC – beta hemokīni (*beta chemokines*)
CD – šūnu diferenciācijas klasters (*cluster of differentiation*)
CAT – HOPS novērtēšanas tests (*COPD Assesment Test*)
CC – beta hemokīni (*beta chemokines*)
CD – šūnu diferenciācijas klasters (*cluster of differentiation*)
CAT – HOPS novērtēšanas tests (*COPD Assesment Test*)
CI – ticamības intervāls (*confidence interval*)
CXC – alfa hemokīni (*alpha chemokines*)
DAB – 3'-diamīnbenzidīns (*3'-diaminobenzidine*)
ECM – ekstracelulārā (ārpussūnu) matrice (*extracellular matrix*)
EDTA – etilēndiamīntetraetiķskābe (*ethylenediaminetetraacetic acid*)
EGF – epidermas augšanas faktors (*epidermal growth factor*)
ES – Eiropas Savienība
FEV_1 – forsētas izelpas vienas sekundes tilpums (*forced expiratory volume in one second*)
FGFs – fibroblastu augšanas faktori (*fibroblast growth factors*)
FVC – forsētā vitālā kapacitāte (*forced volume vital capacity*)
γc – gamma ķēde (*gamma chain*)
g – grams (*gram*)
GOLD – Hroniskas obstruktīvas plaušu slimības globālā iniciatīva (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)
H_2O_2 – ūdeņraža peroksīds (*hydrogen peroxide*)
hBD – cilvēka beta defensīns (*human beta defensin*)
HGF – hepatocītu augšanas faktors (*hepatocyte growth factor*)
HIF-1α – hipoksijas inducējamais faktors-1 alfa (*hypoxia-inducible factor-1 alpha*)
HOPS – hroniska obstruktīva plaušu slimība (*chronic obstructive pulmonary disease* (*COPD*))
Hsp – karstuma šoka proteīns (*heat shock protein*)
IFN-γ – gamma interferons (*interferon gamma*)
ICAM-1 – intracelulārā adhēzijas molekula-1 (*intercellular adhesion molecule-1*)
ES – Eiropas Savienība
FEV_1 – forsētas izelpas vienas sekundes tilpums (*forced expiratory volume in one second*)

[1] Iekavās pievienoti tulkojumi angļu valodā.

Ig – imūnglobulīns (*immunoglobulin*)
IGF – insulīnam līdzīgais augšanas faktors (*insulin-like growth factor*)
IL – interleikīns (*interleukin*)
IHĶ – imūnhistoķīmija, imūnhistoķīmisks (*immunohistochemistry*)
IQR – starpkvartīļu amplitūda (*interquartile range*)
kDa – kilodaltons (*kilodalton*)
L – litrs (*liter*)
LPS – lipopolisaharīdi (*lipopolysaccharides*)
MAP – mitogēnu aktivētais proteīns (*mitogen-activated protein*)
Mdn – mediāna (*median*)
mL – mililitrs (*mililiter*)
μm – mikrometrs (*micrometer*)
mM – milimols (*milimol*)
mmol/l – milimolu skaits litrā (*milimol per liter*)
MMP/ MMPs – matrices metaloproteināze/-es (*matrix metalloproteinase/-es*)
mMRC – Modificētā medicīnas pētniecības padomes skala (*Modified Medical Research Council Scale*)
mRNA – matrices jeb informācijas ribonukleīnskābe (*messenger ribonucleic acid*)
MUC – mucīns (*mucin*)
NAPE-PLD – N-acilfosfatidiletanolamīna fosfolipāze D (*N-acyl phosphatidylethanolamine-specific phospholipase D*)
NF-κB – kodola faktors-kappa B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*)
NHANES – Valsts veselības un uztura pārbaudes (ekspertīžu) aptauja (ASV) (*The National Health and Nutrition Examination Survey*)
NK – dabiskās galētājšūnas (*natural killers*)
O_3 – ozons (*ozone*)
OCl^- – hipohlorīta anjons (*hypochlorite anion*)
$ONOO^-$ – peroksinitrīts (*peroxinitrite anion*)
p – *p* vērtība (*p value*)
PDGF – trombocītu augšanas faktors (*platelet-derived growth factor*)
PEF – maksimālais plūsmas mērījums (*peak expiratory flow*)
PSKUS – Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
PVO – Pasaules Veselības organizācija (*World Health Organization* (*WHO*))
p38 – proteīns 38 (*protein 38*)
p/g – paciņu gadi (*pack years*)
$RO^{\bullet}$ – alkoksilradikālis (*alkoxyl radical*)
$ROO^{\bullet}$ – peroksilradikālis (*peroxyl radical*)
ROS/RNS – reaktīvā skābekļa un slāpekļa brīvie radikāļi (*reactive oxygen and nitrogen species*)
RP9 – pigmentozā retinīta-9 gēns (*retinitis pigmentosa-9*)
r_s – Spīrmena rangu korelācijas koeficients (*Spearman's rank correlation coefficient* (*Spearman's rho*))
RSU – Rīgas Stradiņa universitāte (*Rīga Stradiņš University*)
RT-PCR – reālā laika polimerāzes ķēdes reakcija (*real-time polymerase chain reaction*)

S	– sieviete
SD	– standartnovirze (*standard deviation*)
SERPINA1	– serpīna proteāzes inhibitors A1 (*serine protease inhibitor A1*)
SIS	– sirds išēmiskā slimība
TGF	– transformējošais augšanas faktors (*transforming growth factor*)
Th	– T palīgšūna (*T helper cell*)
TIMP/ TIMPs	– matrices metaloproteināzes audu inhibitors/-i (*tissue inhibitor of metalloproteinase/-es*)
TLR/ TLRs	– zvanveida receptors/-i (*toll like receptor/-rs*)
TNF-α	– audzēju nekrozes faktors alfa (*tumour necrosis factor alpha*)
TRIS	– tris(hidroksimetil)amīnmetāns (*tris(hydroxymethyl)aminomethane*)
U	– Manna–Vitnija testa U vērtība
UN	– Apvienoto Nāciju Organizācija (ANO) (*United Nations*)
V	– vīrietis
VEGF	– asinsvadu endoteliālais augšanas faktors (*vascular endothelial growth factor*)
W	– vats (*watt*)
Zn^{2+}	– divvērtīgais cinks (*zinc (II) ion*)
8p22-23	– 8. hromosomas īsā pleca 22.–23. lokusi (*8th chromosome short arm (p) loci 22–23*)
$^{\bullet}NO$	– slāpekļa oksīda brīvais radikālis (*nitric oxide free radical*)
$^{\bullet}NO_2$	– slāpekļa dioksīda brīvais radikālis (*nitrogen dioxide free radical*)
$^{\bullet}O_2^-$	– hiperoksīda/superoksīda brīvais radikālis (*hyperoxide/superoxide free radical*)
$^{\bullet}OH$	– hidroksilradikālis (*hydroxyl radical*)
$^1O_2$	– vienvērtīgais skābeklis (*singlet oxygen*)
°	– grādi (*degree*)
°C	– Celsija grādi (*Celsius degree*)

IEVADS

Darba aktualitāte

Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) ir potenciāli novēršama un ārstējama slimība, ko raksturo progresējoši gaisa plūsmas traucējumi elpceļos. Pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO) publicētajiem datiem HOPS ir trešais vadošais nāves iemesls pasaulē (apkopoti dati par 193 PVO dalības valstīm), sasniedzot apmēram 5 % mirstību no visiem nāvi izraisošajiem iemesliem. HOPS prevalence pasaules mērogā ir apmēram 251 miljons saslimušo (Mathers & Loncar, 2006; WHO, 2018, 2019*a*). Pēc Eiropas Plaušu fonda (*European Lung Foundation*) datiem 40 līdz 50 % ilgstošu smēķētāju attīstās HOPS, taču nesmēķētājiem – 10 % gadījumu, kas norāda uz augsto smēķēšanas lomu HOPS attīstībā. Pēc Slimību profilakses un kontroles centra (SPKC) veiktā *FINBALT* veselības monitoringa datiem (par Latvijas iedzīvotāju veselību ietekmējošiem paradumiem) 2012. gadā Latvijā ikdienā smēķēja 34 % no 15 līdz 64 gadīgo aptaujāto iedzīvotāju, savukārt paši smēķēja vai bija pakļauti pasīvai smēķēšanai pat 41 % no 15 līdz 64 gadīgo aptaujāto iedzīvotāju (Grīnberga et al., 2016). Tomēr precīzs ar HOPS slimojošo skaits Latvijā nav noteikts.

Klasiski HOPS ekskluzīvi saista ar smēķēšanu, tomēr būtiski, ka vismaz 20 % HOPS gadījumu slimību ierosināja aroda vides putekļi, ķīmiskas vielas, pesticīdi, tvaiks vai cits gaistošu vielu piesārņojums. Pētot HOPS etioloģiju, norādīts, ka ar smēķēšanu nesaistītu faktoru loma ir lielāka nekā līdz šim noteikta, ko skaidro ar grūtībām objektīvi izvērtēt šo faktoru ekspozīciju, ietekmi un sekas (Gibson et al., 2013). Atsevišķos pētījumos noteikts, ka līdz pat 70 % no HOPS pacientiem ir nesmēķētāji (Salvi & Barnes, 2009). HOPS veidošanās ir saistīta ar kompleksu gaistošu gāzu un to daļiņu ekspozīciju, indivīda iekšējiem faktoriem (iedzimtību, audu lokālām pārmaiņām u.c.), elpceļu persistējošu kairinājumu, kā arī ar sliktu plaušu attīstības un nobriešanas anamnēzi, dzimumu, sociāli ekonomisko stāvokli, elpceļu slimībām (Stern et al., 2007; Lange et al., 2015).

Dažādu riska faktoru ietekmē veidojas oksidatīvs stress un hronisks iekaisums, kas praktiski nosaka visu citu (piemēram, lokālas fibrozes, emfizēmas) procesu veidošanos un norisi. Sākotnēji dažādu faktoru kompleksa kombinācija izraisa destruktīvo procesu pārsvaru pār audu aizsargmehānismiem, kas izraisa plaušu bojājuma manifestāciju. Pat maksimāli eliminējot riska faktorus, iekaisums HOPS gadījumā saglabājas un pat turpinās (Di Stefano et al., 2002; Bagdonas et al., 2015). Sākumā visbiežāk tieši segepitēlija kairinājums izraisa signālmolekulu izdali no epitēlijšūnām, kas iekaisumā iesaista arī citas šūnas. Vienas no svarīgākajām hroniska iekaisuma

veidotājām un uzturētājām ir šūnas ar imūnām funkcijām, piemēram, neitrofilie leikocīti un makrofāgi, kas saņem virkni inducējošu faktoru, veido un izdala proteolītiskos enzīmus un degradē audu struktūrkomponentes, kā arī pastiprina iekaisuma reakcijas norisi. Līdzīgas funkcijas pētītas arī bronhu sieniņas neimūnajām šūnām, piemēram, epitēlijšūnām un saistaudu fibroblastiem. Attiecīgi hronisku iekaisumu, audu destrukciju un remodelācijas procesus HOPS gadījumā nosaka molekulāri un šūnu mehānismi (Kobayashi & DeLeo, 2009). Būtiski, ka pat audu bojājumā radušās molekulas (struktūrmolekulas, kas veidojas audu destrukcijas procesos (proteolīzē) un oksidatīvā stresa apstākļos) spēj ierosināt un uzturēt iekaisuma procesus (Salvi & Barnes, 2009; Bagdonas et al., 2015).

Ārējās vides faktoru ietekmē radies oksidatīvais stress vai tiešs šūnu bojājums ierosina iekaisuma reakcijas veidošanos, kas tālāk veido kopējo HOPS klīnisko ainu. Piemēram, karstuma šoka proteīns-70 (*Hsp-70*), inducējot iekaisuma citokīnu – interleikīna (*IL*) *IL-6* un *IL-8* – izdali, ir līdzatbildīgs šūnu bojājuma apstākļos papildus noritošai iekaisuma reakcijai (Hulina-Tomašković et al., 2019). No HOPS patoģenēzē nozīmīgām bioloģiskām molekulām un to signālpārnesēm jāmin citokīni interleikīns (*IL*) *IL-1* (*IL-1α*, *IL-1β*) un *IL-33* (Gabryelska et al., 2019), *IL-6*, *IL-8* (Wu et al., 2014; Lee et al., 2018), *IL-4*, *IL-7* (Perotin et al., 2014; Shibata et al., 2018; Wei & Sheng Li, 2018), *IL-10* (Castellucci et al., 2015), *IL-12* (Zhou et al., 2018) un audzēju nekrozes faktors alfa (*TNF-α*) (Bai et al., 2019). Iepriekš nosauktie faktori nosaka iekaisuma reakcijas veidošanos, kas HOPS gadījumā ir hroniska un progresējoša (Cho et al., 2019).

Tikpat nozīmīgi ir audu remodelācijas notikumi, kuros viens no galvenajiem ierosinātājiem ir transformējošā augšanas faktora beta (*TGF-β*) molekulas. *TGF-β* ietekmē audu morfoloģiskās pārmaiņas, regulē imūnās sistēmas funkcijas un iekaisuma reakciju norisi, kā arī piedalās audu remodelācijas, fibrozes, brūču dzīšanas procesos. Šī multifunkcionalitāte ir variabla un mainīga, pirmkārt, citu faktoru (augšanas, iekaisuma, pretiekaisuma, iekaisuma reakciju modulējošu molekulu) vidē. Otrkārt, *TGF-β* ietekmē dažādas audu grupas un šūnas (Stewart et al., 2018). *TGF-β* efektu izvērtējumā noteikti jāņem vērā audu pārmaiņu kopējais konteksts (Saito et al., 2018).

Audu bojājuma gadījumā, ko ierosina oksidatīvais stress un iekaisuma reakcija, remodelācijas procesos nozīmīgi ir ārpussūnu matrices degradācijas procesi. Audu strukturālo komponenšu peptidāzes (matrices metaloproteināzes kā matrices metaloproteināze-2 (*MMP-2*)) degradē ārpussūnu matrices kolagēnu, elastīnu, bazālo membrānu, laminīnu, fibronektīnu (Turino, 2007). Matrices metaloproteināzes audu inhibitors-2 (*TIMP-2*) ar potenciālu veicināt audu dzīšanu ir būtisks *MMP-2* antagonists. Palielināts *TIMP-2* un *TGF-β1* daudzums ir saistīts ar labāku audu

dzīšanu, kas savukārt ir saistīta ar labāku elpceļu funkcionalitāti HOPS gadījumā (Ghanei et al., 2010; Gosselink et al., 2010).

Antimikrobiālie peptīdi – cilvēka beta defensīni (*hBDs*) – ir būtiska iedzimtās imunitātes daļa. Cilvēka beta defensīns (*hBD*)-2 ir atrasts dažādu cilvēka dobumorgānu epitēlijā. Būtiski, ka *hBD-2* funkcionē kopā ar citiem antimikrobiāliem proteīniem, tādiem kā lizozīms un laktoferīns (Jarczak et al., 2013), kā arī spēj hemotaktiski aktivēt monocītus, makrofāgus, neitrofilos leikocītus, nenobriedušas dendrītiskās šūnas (Winter & Wenghoefer, 2012). *hBD-3* piemīt izteikta antibakteriāla un antivirāla darbība. *hBD-3* molekulas izdalās nepārtraukti, uzturot noteiktu koncentrācijas bāzes līmenī, vai arī izteiktāk tās izdalās pēc ierosinoša signāla, turklāt *hBD-3* darbojas kā hemotakses faktors (Harder et al., 2001). *hBD-4* ir izteikta antimikrobiāla daba, turklāt tas ir funkcionāli aktīvāks par *hBD-2* un *hBD-3* (Yanagi et al., 2005).

HOPS diagnozi un slimības smaguma pakāpi nosaka pēc vispārpieņemtajiem definētajiem diagnostiskajiem kritērijiem. HOPS diagnozi pamato pacienta sūdzības (pastāvīgi simptomi – elpas trūkums, klepus ar/vai bez krēpām, sēkšana), pacienta sūdzību smaguma izvērtējums, objektīva izmeklēšana (gaisa plūsmas traucējumi, t.sk. spirometrijas dati), riska faktori (t.sk. smēķēšana, āra un iekštelpu gaisa piesārņojums, arodriski). HOPS diagnozi pamato arī patoloģiskas pārmaiņas elpceļos un/vai alveolās, kas ir gan iekaisums (obstruktīvs bronhiolīts), gan alveolu destrukcija un emfizēma (Rabe et al., 2007; Vogelmeier et al., 2017). Līdz pat 13 % pacientu ar preliminārū HOPS diagnozi pēc globālās HOPS ārstēšanas iniciatīvas (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (*GOLD*)) vadlīniju kritērijiem padziļinātu izmeklējumu veikšanas rezultātā tomēr HOPS netiek diagnosticēta (Miller un Levy, 2015).

Bronhoskopiskās izmeklēšanas atradne HOPS gadījumā var būt dažāda, iekļaujot tādas pārmaiņas kā hronisks endobronhīts ar dažāda rakstura (katarāla, strutaina, gļotaina) sekrēta atradni, bronhu sieniņas sabiezēšana, vai pretēji – sieniņas atrofija, turklāt nereti novēro neviendabīgu abu pārmaiņu atradni dažādos bronhos, kā arī vazodilatācija ar hiperēmiju, (Fathy et al., 2016). Mikroskopiskā atradne HOPS un bronhiālās astmas gadījumā var būt līdzīga, ietverot bronhu epitēlija deskvamāciju, epitēlija metaplāziju, variablu un/vai reģionālu bazālās membrānas sabiezēšanu (HOPS gadījumā ap 50 % pacientu, bronhiālās astmas gadījumā – ap 90 % pacientu), gļotādas un zemgļotādas iekaisumu, iekaisuma šūnu infiltrāciju (predominējoši neitrofilo leikocītu, *CD8+* T limfocītu un makrofāgu infiltrāciju HOPS gadījumā, eozinofilo leikocītu infiltrāciju – bronhiālās astmas gadījumā), bronhu dziedzeru un gludās muskulatūras hiperplāziju (Pesci et al., 1998; Arafah et al., 2018). Ļoti būtiski, ka hroniska iekaisuma pakāpe HOPS gadījumā nav saistīta ar smēķēšanu vai funkcionālo rādītāju atradni, kas nozīmē, ka HOPS pacientu subjektīvā anamnēze

un plaušu funkcionālie rādītāji (t.sk. HOPS diagnozes smaguma pakāpes) var atšķirties no endoskopiskās atradnes un audu lokālām pārmaiņām (Köktürk et al., 2003).

Klīnisko kritēriju neprecizitāte un neatbilstība objektīvi novērojamām makroskopiskām un mikroskopiskām audu pārmaiņām rosina meklēt lokālu morfopatoģenētisko marķieru noteikšanas iespējas HOPS precīzai diagnostikai.

Darba mērķis

Darba mērķis bija noteikt un izvērtēt hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) skartu bronhu audu morfoloģisko raksturojumu, t.sk. ontoģenētiskā aspektā, analizējot tādu marķieru imūnreaktīvo šūnu relatīvo daudzumu dažādās lokalizācijās, kas ir nozīmīgi hroniskā iekaisumā, audu remodelācijas pārmaiņās un lokālos aizsargmehānismos.

Darba uzdevumi

1. Izvērtēt bronhu un alveolāro struktūru rutīno morfoloģisko ainu plaušu audos hematoksilīna un eozīna krāsojumā HOPS pacientiem.
2. Noteikt iekaisuma citokīnu *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-α*, regulējošo citokīnu *IL-7* un *IL-12*, pretiekaisuma citokīna *IL-10*, remodelācijā nozīmīgu faktoru – audu augšanas faktora *TGF-β1*, audu degradācijas enzīma *MMP-2* un tā inhibitora *TIMP-2*, šūnu un audu oksidatīvā stresa radītā bojājuma marķiera *Hsp-70–*, kā arī antimikrobās aizsardzības faktoru *hBD-2*, *hBD-3* un *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu relatīvo daudzumu dažādās lokalizācijās kontroles grupas pacientu plaušu audos, izmantojot imūnhistoķīmisko metodi.
3. Noteikt iekaisuma citokīnu *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-α*, regulējošo citokīnu *IL-7* un *IL-12*, kā arī pretiekaisuma citokīna *IL-10* imūnreaktīvo šūnu relatīvo daudzumu dažādās lokalizācijās HOPS pacientu plaušu audos, izmantojot imūnhistoķīmisko metodi.
4. Noteikt plaušu audu remodelācijā nozīmīgu faktoru – audu augšanas faktora *TGF-β1*, audu degradācijas enzīma *MMP-2* un tā inhibitora *TIMP-2*, šūnu un audu oksidatīvā stresa radītā bojājuma marķiera *Hsp-70* – imūnreaktīvo šūnu relatīvo daudzumu dažādās lokalizācijās HOPS pacientu plaušu audos, izmantojot imūnhistoķīmisko metodi.
5. Noteikt antimikrobās aizsardzības faktoru *hBD-2*, *hBD-3* un *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu relatīvo daudzumu dažādās lokalizācijās HOPS pacientu plaušu audos, izmantojot imūnhistoķīmisko metodi.
6. Veikt dažādu audu faktoru datu statistisko apstrādi un statistiski analizēt iegūtos datus, salīdzinot atradni kontroles grupas un HOPS pacientiem.

7. Izvērtēt HOPS skartu plaušu audu morfoloģisko pārmaiņu saistību ar pacientu klīnisko atradni, salīdzinot iegūtos datus ar pacientu anamnēzes datiem, funkcionālajiem rādītājiem, kā arī bronhoskopiskās atradnes datiem.
8. Noteikt ar vecumu saistītās pārmaiņas kontroles grupas un HOPS pacientu bronhu materiālā, salīdzinot dažādu audu faktoru imūnhistoķīmisko datu atradni ar vecumu un analizējot atšķirības dažādās vecuma grupās.

Darba hipotēzes

1. HOPS morfopatoģenēze saistīta ar hroniska iekaisuma, audu remodelācijas, šūnu un audu bojājuma, kā arī audu lokālās aizsardzības marķieru imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma pārmaiņām, ko ataino kompleksa šo marķieru savstarpējā mijiedarbība.
2. Iekaisuma, regulējošo un pretiekaisuma citokīnu, audu remodelācijas un antimikrobās aizsardzības faktoru imūnreaktīvo šūnu relatīvo daudzumu dažādās lokalizācijās veselu cilvēku un HOPS skartos plaušu audos mainās novecošanas gaitā.

Darba novitāte

Šajā pētījumā aprakstīta iekaisuma, regulējošo un pretiekaisuma citokīnu, remodelācijā nozīmīgu faktoru, kā arī antimikrobās aizsardzības faktoru atradne relatīvi veselu pacientu un HOPS pacientu plaušu audu astoņām dažādām audu komponentēm ar imūnhistoķīmisko metodi. Imūnreaktīvo struktūru atradne bronhu sieniņā tik plašā aspektā kā šis kompleksais pētījums līdz šim nav dokumentēta. Kopumā līdz šim zinātniskajās publikācijās kompleksi dati par relatīvi veselu un HOPS skartu bronhu audu morfoloģiju un imūnreaktīvo struktūru atradni, kas norāda uz lokālām pārmaiņām audos, nav atrodami. Lielākajā daļā publikāciju tik plaši pētīti marķieri kā interleikīni u.c. ir aplūkoti atsevišķi vai dažu marķieru kombinācijās. Piemēram, hroniska iekaisuma norises lokāli audos ietekmē arī remodelācijas procesus, uz ko norāda šo faktoru savstarpējā mijiedarbība. Identificēti vairāki faktori, kuru atradne un savstarpējā mijiedarbība norāda uz daudz plašākām funkcijām, nekā līdz šim aprakstīts pētījumos.

Tā kā audu ieguve un pielietošana zinātniskajiem pētījumiem ir apgrūtināta, visbiežāk tiek pētīti dažādu procesu ietekmējoši faktori bioloģiskajos materiālos, ko iespējams iegūt mazinvazīvi, piemēram, perifēro asiņu paraugā, taču šādu pētījumi dati nav attiecināmi uz lokālām audu pārmaiņām daudzu jaucējfaktoru un citu iemeslu dēļ.

Dažādu faktoru atradne novecošanas aspektā relatīvi veselu indivīdu un HOPS pacientu plaušu audos, kas ir būtiska šī pētījuma sadaļa, ir maz pētīta. Ar vecumu saistītā vispārējā iekaisuma

(*inflammaging*) gadījumā datu par plaušu novecošanos un lokālu ar iekaisuma reakciju saistītu marķieru atradni ir maz.

Pēdējos gados Latvijā veiktu pētījumu pulmonoloģijas nozarē vai par elpošanas sistēmas veselību ir maz. Tādējādi mūsu pētījums par kompleksu faktoru atradni HOPS pacientu plaušu audos ir uzskatāms par novatorisku un praktiski plašāko līdz šim veikto. Iepriekš minētais nosaka pētījuma aktualitāti un pamato pētījuma nozīmi morfoloģijā, fundamentālajā un klīniskajā pulmonoloģijā.

Mērķa populācija

Pētījuma mērķa populācija ir HOPS dažāda vecuma pacienti. HOPS pacienti bija ambulatorie un stacionētie pacienti, kam diagnostiskos nolūkos veikta bronhoskopiskā izmeklēšana. Izmantojot morfoloģiskās metodes, tika analizēts HOPS skartu bronhu audu materiāls, t.sk. novecošanas aspektā. HOPS pacientu bronhu audu materiāls savākts laika posmā no 2012. līdz 2018. gadam. Četru HOPS pacientu audu materiāls ir iegūts no Rīgas Stradiņa universitātes (*RSU*) Anatomijas un antropoloģijas institūta (*AAI*) audu materiāla arhīva vēsturiskās kolekcijas.

Kontroles grupas 49 pacientu audu materiāls iegūts *post mortem* autopsijā no nelaimes gadījumos un ne no elpceļu slimībām mirušiem dažāda vecuma indivīdiem un/vai plaušu operācijā laikā laika posmā no 1993. līdz 1995. gadam. Kontroles grupas pacientu audi ir *Dr. med.*, *Dr. habil. med.* profesores Māras Pilmanes laipns dāvinājums un jau no 1995. gada Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta audu materiāla arhīva vēsturiskās kolekcijas materiāls.

Sadarbības partneri

Pētījums tika veikts sadarbībā ar Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas (PSKUS) Bronholoģijas dienestu, kur bronhoskopiskās izmeklēšanas procedūru laikā no HOPS pacientiem tika savākts bronhu audu materiāls morfoloģiskai izmeklēšanai.

Kontroles grupas pacientu un četru HOPS pacientu audu materiāls tika iegūts no RSU AAI audu materiāla vēsturiskās kolekcijas.

Rutīnās krāsošanas histoloģiskās un imūnhistoķīmiskās metodes tika realizētas RSU AAI Morfoloģijas laboratorijā.

Pētījuma audu mikropreparātu morfoloģiskā analīze veikta RSU AAI Morfoloģijas katedrā.

Materiāli tehniskais nodrošinājums

Pētniecības iestāžu un pētnieciskā darba sadarbības partneru rīcībā bija šim pētījumam nepieciešamais materiāli tehniskais nodrošinājums.

PSKUS Bronholoģijas dienestā *Dr. med.* Aurikas Babjoniševas vadībā tika veikta HOPS pacientu bronhoskopiskā izmeklēšana. PSKUS Bronholoģijas dienests nodrošināja telpas, instrumentus un aparatūru pacientu apskatei un bronhoskopiskai izmeklēšanai.

RSU AAI audu materiāla vēsturiskās kolekcijas kontroles grupas un četru HOPS pacientu plaušu audu materiāls ir dāsns *Dr. med.*, *Dr. habil. med.* profesores Māras Pilmanes dāvinājums šī pētījuma izstrādei.

RSU AAI Morfoloģijas laboratorija un Morfoloģijas katedra nodrošināja ar rutīnās krāsošanas un imūnhistoķīmiskās metodēm nepieciešamo aprīkojumu un iekārtām: stobriņiem audu materiāla paņemšanai un fiksēšanai ar *Stefanini* šķidrumu, aprīkojumu histoloģisko preparātu pagatavošanai (rutīnās histoloģiskās un imūnhistoķīmiskās metodes reaģentiem, šķīdumiem un sistēmām, pētījumā analizētajām antivielām, pusautomātisko rotācijas mikrotomu (kods *Leica RM2245*, *Leica Biosystems Richmond Inc.*, *Richmond*, *Buffalo Grove, IL*, ASV), aprīkojumu iegūto datu vizualizācijai un dokumentācijai (kods *Leica DC 300F* kameras mikroskopu (kods *Leica DM500RB*, *Leica Biosystems Richmond Inc.*, *Richmond*, *Buffalo Grove*, *IL*, ASV), attēlu apstrādes programmatūru *Image Pro Plus 6.0* (*Media Cybernetics*, *Silver Spring*, *MD*, ASV)).

Saņemts RSU doktora studiju grants, kas nodrošināja dalību un zinātnisko darbu prezentāciju starptautiskajās konferencēs Lielbritānijā, Ķīnā un Amerikas Savienotajās Valstīs (granta projekti 2016., 2017., 2018. gadā).

Personīgais ieguldījums

Darba autore piedalījusies visās pētījuma stadijās: pētījuma plānošanā, imūnhistoķīmisko marķieru izvēlē, pētāmā materiāla atlasē un iekļaušanā pētījumā, veikusi pētījumā analizētā audu materiāla sagatavošanu rutīnas histoloģiskās krāsošanas un imūnhistoķīmiskās metodei un analīzi, veikusi visu datu statistisko analīzi un izstrādājusi statistisko datu vizualizāciju, kā arī veikusi rutīnās histoloģiskās un imūnhistoķīmiskās metodes datu vizualizāciju, analizējot katru audu paraugu gaismas mikroskopā. Autore ir sarakstījusi šo darbu un ir visu darbā iekļauto mikrofotogrāfiju autore.

Ētiskie aspekti

Pētījuma autori un pētījumā iesaistītie apliecina, ka pētījumu apstiprinājusi *PSKUS* Attīstības biedrības Klīniskās izpētes ētikas komiteja. Pielikumā pievienots pozitīvs atzinums, kas izsniegts 2013. gada 23. janvārī (skat. pielikumā) (Ētikas komitejas Atzinums Nr. 230113-17L). Pētījums veikts saskaņā ar Helsinku 1964. gada deklarāciju (World Medical Association, 2013).

Pētījumā visi iegūtie plaušu audi iegūti retrospektīvi ar šo pētījumu nesaistītiem (diagnostiskiem) mērķiem. Visa ar pacientu identifikāciju un atpazīšanu saistītā informācija ir konfidenciāla un šifrēta.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. HOPS raksturojums

Hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS) raksturo progresējoša gaisa pārvades ceļu sašaurināšanās, hroniska iekaisuma attīstība un klīniski novērojams elpas trūkums. Mūsdienās HOPS ir novēršama un potenciāli ārstējama hroniska elpceļu slimība, kas skar ievērojamu daļu vidējās un vecākās paaudzes cilvēku un ir viens no globāla mēroga veselības aprūpes izaicinājumiem pulmonoloģijas jomā (Cazzola et al., 2007) – HOPS globālā prevalence 2010. gadā bija 11,7 % jeb 384 miljoni saslimušo. Eiropas Savienībā (*ES*) HOPS ekonomiskā un sociālā slodze sastāda vidēji 6 % no ES valstu kopējā veselības budžeta, savukārt līdz pat 56 % no respiratoro slimību budžeta (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2019).

HOPS attīstībā būtiska loma ir kompleksiem šūnu signālceļiem ar neskaitāmu citokīnu un hemokīnu iesaisti, kā arī remodelācijas procesiem, kas savukārt izraisa HOPS patoģenēzē nozīmīgu audu mehānismu kaskādi. Audos noritošās pārmaiņas izraisa elpceļu obstrukciju, kas ir HOPS prognozi noteicošs process. Būtiski, ka nosauktie molekulārie un audu mehānismi uztur HOPS raksturīgo klīnisko ainu un simptomātiku, kas laika gaitā pasliktinās līdz ar HOPS progresēšanu (Sarir et al., 2008).

Latvijā HOPS diagnostikā būtiska loma ir klīnisko pazīmju (smēķēšana – aktīvā un pasīvā, vecums – vairāk kā 40 gadi, progresējošs elpas trūkums, mazproduktīvs klepus, sausi trokšņi, elpas trūkums) un funkcionālo izmeklējumu (spirogramma, maksimālais plūsmas mērījums (*PEF*), forsētas izelpas vienas sekundes tilpums (FEV_1), bronhodilatācijas tests) kopumam, izmantojot globālās HOPS ārstēšanas iniciatīvas (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (*GOLD*)) vadlīnijas. HOPS diagnozē liela nozīme ir arī bronhoskopiskās izmeklēšanas metodei, kas precizē HOPS diagnozi, t.sk. HOPS smaguma pakāpi, makroskopiskās audu pārmaiņas un prognozi (Grīsle un Pētermane, 2017; Krustiņš et al., 2013; Vestbo et al., 2013).

HOPS endoskopijas bronhoskopiskā atradne ietver hroniska endobronhīta ainu un katarāla, strutaina vai gļotaina sekrēta atradni, emfizematozas pārmaiņas, elpceļu obstrukciju, gļotādas pārmaiņas ar granulācijas audu atradni, bronhu epitēlija tīklojumu (*net-like appearance*), bronhu sieniņas sabiezēšanu vai sieniņas atrofiju, vazodilatāciju ar hiperēmiju. HOPS bronhoskopiskā atradne ir izteikti variabla, turklāt viena pacienta bronhu koka dažādās lokalizācijās var redzēt dažādas makroskopiskās ainas (Fathy et al., 2016). Salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem, emfizēmas pacientiem un hroniska bronhīta pacientiem bez elpceļu obstrukcijas, statistiski

nozīmīga HOPS bronhoskopiskā atradne ietver obstrukciju, sekrēta un granulācijas audu vizualizēšanu, fiksētu elpceļu sašaurināšanos un apgrūtinātu elpošanu (Kikawada et al., 2000).

Būtiski, ka HOPS endoskopiskā atradne dažādu lokālu audu pārmaiņu aspektā ir maz pētīta. Dati par HOPS endoskopisko atradni pētījumos ietver laika posmu vidēji pirms 20 līdz 30 gadiem, taču molekulārie pētījumi – tieši pēdējo divdesmitgadi ar tendenci turpināties vēl šodien.

Diemžēl *GOLD* kritēriji jau vairākkārt kritizēti, norādot uz šo kritēriju neprecizitāti vai pat kļūdainumu (Miller & Levy, 2015). Klīnisko kritēriju neatbilstība slimības norisei un neprecizitāte rosina pētīt kompleksu lokālu morfopatoģenētisko marķieru noteikšanas iespējas HOPS precīzai diagnostikai.

1.1.1. HOPS epidemioloģija

HOPS ir bieži sastopama, kompleksa un heterogēna slimība, kas skar iedzīvotājus gan jaunattīstības valstīs, gan attīstītajās valstīs (Diaz-Guzman & Mannino, 2014).

HOPS skar abu dzimumu indivīdus lielākoties pēc 40 gadu vecuma, tomēr augtākie mirstības rādītāji ir abu dzimumu indivīdiem pēc 60 gadu vecuma (Aryal et al., 2013; Diab et al., 2018). Visbiežāk ar HOPS slimo vīrieši, un tas jau vēsturiski ir saistīts ar smēķēšanu (Rosenberg et al., 2015). Būtiskas izmaiņas HOPS dzimumu epidemioloģijā novērojamas pēdējās desmitgadēs, kad palielinājusies sieviešu saslimstība un mirstība no HOPS, iespējams, industrializācijas, gaisa piesārņojuma un smēķēšanas dēļ (Aryal et al., 2013).

HOPS pilnvērtīga diagnozes noteikšana joprojām ir izaicinājums visos pasaules reģionos, uz ko norāda dramatiski daudz neatklāto HOPS gadījumu skaits. Vidēji pasaulē no 10 līdz 12 % pieaugušo pēc 40 gadu vecuma konstatē persistējošus gaisa pārvades ierobežojumus spirometrijas izmeklējumos, taču tikai 20–30 % gadījumu diagnosticē HOPS. Vairāki pētījumi savukārt norāda, ka 30–60 % pacientu ar iepriekš diagnosticētu HOPS neatbilst HOPS diagnostiskajiem kritērijiem un nav uzskatāmi par HOPS slimniekiem, kas atklāj diagnostisko kritēriju, diagnozes izvērtēšanas kārtības un vispār veselības aprūpes sistēmas trūkumus (Diab et al., 2018). Atbilstoši dažādajiem HOPS diagnozes kritērijiem un izmeklēšanas standartiem HOPS prevalence pasaulē variē no 7,6 % līdz 34,1 % (Rosenberg et al., 2015).

Pēc Pasaules Veselības organizācijas (*PVO*) 2018. gadā publicētajiem datiem par 2016. gadu, HOPS ir trešais galvenais nāves iemesls pasaulē. Salīdzinot ar datiem par 2000. gadu un attiecībā uz citiem mirstību izraisošiem cēloņiem, mirstība no HOPS stabili ir augsta – vismaz 3 miljoni cilvēku gadā (WHO, 2018). Tomēr standartizēti vecuma mirstības dati atklāj, ka mirstība

no HOPS nedaudz samazinājusies pēdējā desmitgadē, un tas norāda uz veselības aprūpes un finansējuma lomu HOPS ārstēšanā (Lozano et al., 2012).

Dati par HOPS Eiropā līdzinās pasaules datiem, kur saslimstība un mirstība skar vidējas un vecākas paaudzes iedzīvotājus pēc 40 gadu vecuma ar vidējo HOPS prevalenci no 5 līdz 10 % (Gibson et al., 2013). HOPS prevalence pēc 70 gadu vecuma ir 20 % vīriešu un 15 % sieviešu. Vidēja un smaga HOPS izplatība pieaugušo populācijā pēc 40 gadu vecuma ir 5–10 % (kopā ar vieglu HOPS – 15–20 %) (Krams, 2013). Būtiski, ka mirstība no HOPS ir augstāka Eiropas valstīs ar lielāku smēķēšanas izplatību iedzīvotāju vidū. Vidēji Eiropas Savienībā saslimstība un mirstība no HOPS ir augstāka vīriešiem, tomēr Dānijā, Lielbritānijā un Nīderlandē tā ir augstāka sievietēm, ko saista ar gaisa piesārņojumu, aktīvo un pasīvo smēķēšanu (Gibson et al., 2013; López-Campos et al., 2014).

HOPS epidemioloģiskie dati Latvijā liecina, ka mirstība no HOPS ir 7,27 uz 100 000 iedzīvotāju, kas pasaules un Eiropas mērogā ir vērtējams kā zems rādītājs (Gibson et al., 2013). Slimību profilakses un kontroles centra (SPKC) dati par 2016. gadu norāda, ka respondentu īpatsvars, kuriem ir ārstēta vai diagnosticēta plaušu emfizēma vai hronisks bronhīts pēdējā gada (12 mēnešu) laikā, vidēji ir 3,8 % vīriešu un 3,9 % sieviešu pēc 45 gadu vecuma (no kopskaitā 3596 respondentiem). Satraucoši, ka nesmēķētāji ir tikai 33,0 % vīriešu un 52,3 % sieviešu (Grīnberga et al., 2016). Latvijā ar HOPS slimo apmēram 25 000 cilvēku (Grīsle un Pētermane, 2017), tomēr ir būtiski, ka HOPS bieži netiek diagnosticēta: piemēram, 50 % nediagnosticēto HOPS gadījumu ir ASV, 75 % – Eiropā, pat līdz 90 % – Latvijā (Latvijas Tuberkulozes un plaušu slimību ārstu asociācija, 2018).

1.1.2. HOPS etioloģija un morfopatoģenētiskie mehānismi

HOPS etioloģija īsti nav zināma, bet šīs slimības attīstībā būtiska nozīme ir vairāku riska faktoru kopumam – ne tikai klīniski nozīmīgu, bet arī molekulāri ģenētisku izmaiņu līmenī (Postma et al., 2015). HOPS mūsdienu skatījumā tiek uzskatīta par multifaktoriālu slimību, kurā svarīgi vairāki mehānismi, kuru savstarpējā mijiedarbība savukārt nosaka HOPS norisi, progresu un iznākumu. Literatūrā visbiežāk apraksta vides, ģenētisko un imūnās sistēmas faktoru nozīmi HOPS patoģenēzē (Bagdonas et al., 2015; Tuder & Petrache, 2012).

Klasiski smēķēšanas izraisītas pārmaiņas audu, šūnu un pat subcelulārā līmenī ir saistītas ar HOPS etioloģiju un patoģenēzi (Eisner et al., 2010), tomēr literatūrā ir daudz pretrunīgu datu. Pēc Eiropas Plaušu fonda (*European Lung Foundation*), ASV Slimību kontroles centra

(*The Centers for Disease Control and Prevention* (*CDC*)) veikto pētījumu (*The National Health and Nutrition Examination Survey* (*NHANES*)) un citu valstu datiem no 40 līdz 50 % ilgstošu smēķētāju attīstās HOPS, taču nesmēķētājiem – vidēji no 25 līdz 45 % gadījumu. Būtiski, ka no 15 līdz 20 % gadījumu HOPS rodas darba vietās aroda vides putekļu, ķīmisku vielu, tvaiku vai citu gaistošu piesārņojumu dēļ (Krams, 2013; Salvi & Barnes, 2009).

HOPS etioloģijā liela nozīme ir arī ārvides un telpu gaisa kvalitātei, pasīvai smēķēšanai, kā arī diētas faktoriem (Postma et al., 2015). Iekštelpu gaisa piesārņojumu raksturo noteiktu vielu ekspozīcija dažādas nozīmes ēku telpās (mājās, skolās, darba vietās, transportlīdzekļos u.c.). Iekštelpu gaisā piesārņojumu raksturo vairāk nekā 900 dažādu savienojumu. Atsevišķu piesārņotāju koncentrācija var pat 2 līdz 5 reizes pārsniegt to koncentrāciju ārpus ēkām (Krams, 2013).

HOPS predispozīciju noteicošajiem nelabvēlīgajiem faktoriem pieskaitāmi elpošanas sistēmas attīstības traucējumi, dažādu faktoru ietekme grūtniecības laikā un perinatālajā periodā, kā arī elpceļu slimības bērnībā. Augstākminētais ietekmē kopējo indivīda elpošanas sistēmas veselību nākotnē, tajā skaitā palielina HOPS risku, turklāt nesmēķētājiem šo faktoru ietekmi pielīdzina ilgstošas smēķēšanas radītajām pārmaiņām plaušu audos (Svanes et al., 2010).

HOPS galvenokārt raksturo patoģenētiskā triāde, ko veido hronisks iekaisums, traucēta un pārmainīta audu remodelācija, kā arī oksidatīvais stress, kas rada HOPS raksturīgo histopatoloģijas ainu, nosaka audu ekstracelulārās matrices proteolīzes veidošanos, šūnu apoptozi un autofāgiju (Fischer et al., 2011). HOPS patoģenēzi skaidro arī ar predisponējošu audu remodelāciju kairinātāja ietekmē, kur galvenā nozīme ir hroniska iekaisuma attīstībai ar makrofāgu, neitrofilo leikocītu, T un B limfocītu, eozinofilo leikocītu un epitēlijšūnu aktivāciju, audu degradējošu enzīmu (neitrofilo leikocītu elastāze, matrices metaloproteināzes (*MMPs*)), iekaisuma mediatoru (izteiktāk interleikīna-8 (*IL-8)*, bet arī audzēju nekrozes faktora (*TNF*) alfa (*TNF-α*), interferona (*IFN*) gamma (*INF-γ*), *IL-1β*, *IL-6* u.c.) izdalei un inhibīcijai (*IL-10*), arī augšanas faktoru izdalei (transformējošais augšanas faktors (*TGF*) beta (*TGF-β*)) un oksidatīvajam stresam (Barnes, 2014). Šādas norises molekulārā un strukturālā līmenī norāda uz destrukcijas procesiem, kas ir līdzīgi ar vecumu saistītām pārmaiņām (Tuder & Petrache, 2012; Brandsma et al., 2017).

Oksidatīvais stress plaušu audos atspoguļo patoloģisku disbalansu starp brīvajiem radikāļiem un antioksidantiem un ir viens no svarīgākajiem patoģenēzes mehānismiem HOPS attīstībā (Kirkham & Barnes, 2013; Ben Moussa et al., 2014; Fischer et al., 2015). Oksidatīvā stresa pamatā ir brīvo radikāļu (t.sk. reaktīvā skābekļa un slāpekļa brīvo radikāļu (*reactive oxygen and nitrogen species* (*ROS*/*RNS*)) ietekme uz dažādām fizioloģiskām signālpārnesēm elpceļos (Antus

& Kardos, 2015). Būtiskākie brīvie radikāļi ir hiperoksīds/superoksīds ($^{\bullet}O_2^-$), ūdeņraža peroksīds (H_2O_2), hidroksilradikālis ($^{\bullet}OH$), vienvērtīgais skābeklis ($^1O_2$), ozons (O_3), slāpekļa oksīds ($^{\bullet}NO$), peroksinitrīts ($ONOO^-$), slāpekļa dioksīds ($^{\bullet}NO_2$), hipohlorīta anjons (OCl^-), peroksilradikālis ($ROO^{\bullet}$), alkoksilradikālis ($RO^{\bullet}$), aldehīdi (akroleīns, krotonaldehīds) (Sies, 1997; Domej et al., 2014). Elpošanas sistēmas eksogēnie brīvie radikāļi ir inhalējamas gāzes formas ķīmiskas substances gaisa piesārņojumā, cigarešu dūmos, kalnu retinātā gaisā un arodpiesārņojumā (Domej et al., 2014).

Tabakas un cigarešu degšanas produkti ir būtisks elpceļu kairinātājs, jo satur īpaši daudz ķīmisku substanču (MacNee, 2001; Tuder & Petrache, 2012). Darva un gaistošas vielas dūmgāzēs satur oksidantus, kas veicina brīvo radikāļu veidošanos arī audos. Elpošanas sistēmas endogēnie brīvie radikāļi veidojas lokāli audos kā audu aizsargfunkcijas atbildes reakcija infekcioziem aģentiem (Domej et al., 2014). Brīvie radikāļi audos izraisa un uztur oksidatīvo stresu (Langen et al., 2003), kas sāk iekaisumu, aktivējot stresa kināzes (*c-Jun* aktivēto kināzi, proteīnu 38 (*p38*), ekstracelulāro signālregulēto kināzi) un reducēšanās-oksidēšanās atkarīgus transkripcijas faktorus (nukleāro faktoru-kappa B (*NF-κB*) un aktivatora proteīnu-1 (*AP-1*)) (Rahman & Adcock, 2006). Oksidatīvais stress audos aktivē matrices metaloproteināzes un veicina iekaisuma citokīnu *IL-1*, *TNF-α*, *IL-8* gēnu ekspresiju, kas nodrošina remodelācijas procesus un uztur hronisku iekaisumu (Domej et al., 2014). Oksidatīvais stress arī inaktivē antiproteāzes, sāk epitēlija bojājumu, veicina bronhu dziedzeru hiperplāziju un izraisa gļotu pārprodukciju, izjaucot normālu šūnu savstarpējo saistību un signālpārnesi. Papildus tas aktivē neitrofilos leikocītus, makrofāgus un fibroblastus, veido pārmainītu T šūnu populāciju sadalījumu, izraisa fibrozi, apoptozi un traucē reģenerācijas norises (MacNee, 2001; Yoshida & Tuder, 2007).

Remodelācija HOPS patoģenēzē saistās ar proteolītisko un antiproteolītisko mehānismu disbalansu, kā arī attiecīgi ekstracelulārās matrices (*ECM*) elementu degradāciju vai uzkrāšanos (Postma & Timens, 2006; Fischer et al., 2011). *ECM* plaušu audos sastāv no matrices proteīniem un proteīnu kompleksiem, kā arī no molekulārās vides modificējošiem faktoriem, augšanas un regulējošiem faktoriem, signālmolekulām. Pārmainīta imūnās atbildes reakcija, šūnu un audu bojājums, nepilnīgi reģenerācijas procesi norāda uz traucētu *ECM* remodelāciju plaušu audos (White, 2015). Palielināts audu matrices metaloproteināžu daudzums sekmē *ECM* elementu uzkrāšanos un izraisa fibrozi, turpretī samazināts daudzums – veicina *ECM* proteolīzi (Ghanei et al., 2010; Fischer et al., 2011). Audu matrices metaloproteināžu inhibitori tieši inhibē matrices metaloproteināžu funkcijas, kā arī formē un organizē balansētu *ECM* vidi un uzbūvi (Arpino et al., 2015). Masīva *ECM* elementu produkcija fibrozes gadījumā ir saistīta ar audos izdalīto matrices

metaloproteināžu, audu matrices metaloproteināžu inhibitoru un transformējošā augšanas faktora-beta 1 (*TGF-β1)* disbalansu un parasti sākas ar epitēlijšūnu aktivāciju, kurai tālāk HOPS patoģenēzē seko signālceļu pārnese uz saistaudu šūnām (Ghanei et al., 2010).

Atšķirīgiem indivīdiem HOPS patoģenēzē audu lokālās un arī klīniskās izpausmes var noteikt atšķirīgu slimības norisi, ko visbiežāk skaidro ar gēnu variācijām. HOPS patoģenēzē ir pētīti ģenētiskie un epiģenētiskie aspekti, tomēr literatūrā nav īsti viennozīmīgu datu par HOPS ģenētisku predispozīciju (Tzortzaki et al., 2013; Bagdonas et al., 2015). Visbiežāk saistībā ar HOPS min izteiktu alfa1-antitripsīna (*AAT*) deficītu, kas veidojas serpīna proteāzes inhibitora A1 (*SERPINA1*) gēna mutāciju dēļ, tomēr tikai 1 % HOPS gadījumu konstatē *AAT* trūkumu (Silverman & Sandhaus, 2009). Plaušu audos HOPS gadījumā konstatēta makrofāgu samazināta pigmentozā retinīta-9 (*Retinitis pigmentosa-9* (*RP9*)) un N-acilfosfatidiletanolamīna fosfolipāzes D (*N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D* (*NAPE-PLD*)) gēnu ekspresija. Šie gēni nav iepriekš aprakstīti HOPS patoģenēzē, tādējādi tie varētu būt HOPS marķieri un pētnieki pieļauj, ka šo marķieru pētījumi varētu plašāk izskaidrot procesus, kas notiek HOPS skartos audos (Bhattacharya et al., 2011). Tāpat pētīts *MMP-1*, *MMP-9*, *MMP-12* un audu metaloproteināžu inhibitora (*TIMP*)-2 (*TIMP-2*) gēnu polimorfisms, kas izjauc proteāžu-antiproteāžu līdzsvaru HOPS skartos bronhu audos (de Boer et al., 2007). Pat identificējot vairākus ar HOPS asociētus gēnus, kā arī gēnu variācijas un iespējamās kombinācijas, tos ir sarežģīti aprakstīt un definēt neskaitāmo ar HOPS asociēto gēnu variāciju dēļ, jo šos gēnus raksturo pārmainīti transkripcijas procesi, vairāki transkripcijas varianti un dažādi transkripcijas produkti (Barnes, 2014; Lackey et al., 2015). Turklāt nav skaidrs, vai šie gēni tieši izraisa HOPS, vai arī tie ir HOPS veidošanās veicinoši gēni.

1.1.3. HOPS izraisītās plaušu audu pārmaiņas

HOPS galvenokārt ir saistīts ar hroniska iekaisuma veidošanos elpceļu sieniņā, ko raksturo iekaisuma šūnu infiltrācija, dažādas pakāpes remodelācijas procesi, fibroze, mukociliārā klīrensa mehānisma darbības traucējumi, gļotu pārprodukcija, emfizēma. Gļotu uzkrāšanās un sieniņas sabiezēšana izraisa bronhu un bronhiolu obstrukciju ar progresējošiem gaisa plūsmas pārvades traucējumiem (Barnes, 2004*a*; Postma et al., 2015; Lin et al., 2017; Zeng et al., 2018). Biežāko audu pārmaiņu starpā minamas: epitēlija bojājums (epitēlija metaplāzija un hiperplāzija), bazālās membrānas sabiezēšana, gludās muskulatūras šūnu pārmaiņas, iekaisuma šūnu infiltrāti, pārmainīti bronhu dziedzeri, fibroze (Fattahi et al., 2015).

HOPS izraisītu audu pārmaiņu atradnē būtiska nozīme ir iedzimtās un iegūtās imunitātes mehānismu disfunkcijai. Iedzimtā imunitāte ietver mukociliārā klīrensa mehānismu, epitēlijaudu barjeru, imūnās atbildes reakcijas (Knowles & Boucher, 2002; Chen & Kolls, 2013; Hallstrand et al., 2014). Hroniska kairinātāju ietekme uz elpceļiem HOPS gadījumā izraisa palielinātu gļotu produkciju un samazinātu to evakuāciju no elpceļiem, jo ir nepilnvērtīgs elpceļu attīrīšanās mehānisms (Verra et al., 1995; Fahy and Dickey, 2010). Vienlaikus rodas epitēlijaudu barjeras pārrāvums, jo sabrūk blīvās šūnu jūgles un audos migrē polimorfonukleārie (vecie) neitrofilie leikocīti, monocīti un dabiskās galētājšūnas (*natural killers* (*NK*)) (Abbas, Abul et al., 2007; Hogg & Timens, 2009).

Elpceļu epitēlija izmaiņas HOPS gadījumā ir saistītas ar epitēlija šūnu rindu skaita palielināšanos, jo epitēlijs būtiski sabiezē (Hogg, 2004; James & Wenzel, 2007). Arī epitēlija metaplāzija ir būtiska HOPS patoloģiskā atradne (Arafah et al., 2018). HOPS gadījumā atrod palielinātu bazālo šūnu un kausveida gļotšūnu skaitu, bet samazinātu skroptiņšūnu skaitu. Bazālo šūnu skaits HOPS gadījumā palielinās, tomēr šūnu reģenerācijas funkcija un multipotence ir traucētas (Ghosh et al., 2018). Gļotaina sekrēta uzkrāšanās elpceļos un mucīnu (*MUC5AC* un *MUC5B*, – galvenie elpceļu sekrēta gļotainās komponentes elementi) pārprodukcija veicina elpceļu obstrukciju (Deshmukh et al., 2008; Evans & Koo, 2009), kam papildus atrod epitēlija metaplāziju, kausveida gļotšūnu hiperplāziju (t.sk. mukoīdu epitēliju), bronhu dziedzeru hipertrofiju un hiperplāziju (Hogg, 2004; Innes et al., 2006; Fahy & Dickey, 2010). Iekaisuma citokīni *IL-6* un *TNF-α* veicina kausveida gļotšūnu mucīnu produkciju (Fahy & Dickey, 2010).

Gļotaina sekrēta uzkrāšanās HOPS pacientiem palielina atkārtotu elpceļu infekciju slimību risku, kur kā biežākie ierosinātāji 25 % līdz 50 % HOPS pacientu krēpās atrodami *Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumonia* un *Moraxella catarrhalis* (Sethi & Murphy, 2008). HOPS pacientiem attīstās hronisks bronhīts, kas ir saistīts ar iekaisuma veidošanos epitēlijā, bronhu dziedzeru izvadu epitēlijā un bronhu dziedzeros. Kopumā novēro iekaisuma šūnu migrāciju, intraepiteliālu infiltrāciju un aktivētus *IL-6* signālceļus (Kim & Criner, 2013).

Elpceļu obstrukcija HOPS gadījumā saistīta arī ar bronhu gludās muskulatūras šūnu skaita pieaugumu, īpaši pacientiem, kas ir gados vecāki un turpina smēķēt (Hogg et al., 1968). HOPS gadījumā gludo miocītu skaita pieaugums ir mērens (Hogg et al., 2004) vai pat maznozīmīgs (Tiddens et al., 1995), kas atšķiras no astmas (Kuwano et al., 1993). Elpceļu sieniņas sabiezēšana un turpmāka lūmena obstrukcija ir saistīta arī ar saistaudu *ECM* remodelāciju jeb būtiskām fibrotiskām pārmaiņām (James &Wenzel, 2007).

Hronisku iekaisumu HOPS gadījumā raksturo izteikta imūno šūnu aktivācija un infiltrācija audos, kur galvenā loma ir signālmolekulu lokālai iedarbībai (Barnes, 2004*a*; Taylor, 2010). Cilvēku bronhu biopsijas materiālā HOPS gadījumā tipiski atrod palielinātu neitrofilo un eozinofilo leikocītu, makrofāgu, B limfocītu, *CD4+* un *CD8+* T limfocītu daudzumu (Hogg et al., 2004; Barnes et al., 2006; Yoshida & Tuder, 2007; Brozyna et al., 2009). Neitrofilu leikocītu un makrofāgu infiltrāciju audos HOPS gadījumā ierosina *Th1*, *Th17*, *CD8+* T limfocītu signālpārneses ceļi (Rogliani et al., 2016). Neskatoties uz visbiežāk paaugstināto neitrofilo leikocītu daudzumu elpceļu lūmenā (Barnes, 2014), vieglas un/vai vidēji smagas HOPS bronhu biopsijās neitrofilo leikocītu skaits ir tikai mēreni palielināts (Di Stefano et al., 1998; Pesci et al., 1998; Qiu et al., 2003). Pēdējais izteikti palielinās smagas gaitas vai HOPS uzliesmojuma gadījumā, kad atrod arī paaugstinātu *IL-8* ekspresiju (Qiu et al., 2003).

HOPS skartos audos makrofāgu daudzums ir vienlīdz palielināts elpceļu lūmenā un epitēlijā, turklāt makrofāgu atradne ir saistīta ar slimības smagumu, elpceļu obstrukcijas pakāpi, kā arī alveolu bojājumu (Barnes, 2004*b*).

Neitrofilo leikocītu un makrofāgu proteolītiskais potenciāls ir būtisks emfizēmas attīstībā, kas ir raksturīga atradne HOPS gadījumā, turklāt minētās šūnas migrē gan elpceļos, gan plaušu parenhīmā (Barnes et al., 2003).

Imūno šūnu funkcijas sasaista dendrītiskās šūnas, kas regulē signālmolekulu izdali, signālceļu iniciāciju, kā arī citu imūno šūnu funkcijas (Givi et al., 2012). Dendrītiskās šūnas nodrošina antigēna prezentāciju T un B limfocītiem, kuru sakopojumus audos nereti atrod limfātisko mezgliņu veidā, kas liecina par iegūto imunitāti (Hogg &Timens, 2009). Dendrītisko šūnu daudzums HOPS gadījumā palielinās (Givi et al., 2012). Peļu plaušu audos pētīts, ka *CD8+* T limfocīti izdala perforīnus un granzīmu-B, kas izraisa šūnu nāvi un apoptozi – faktorus emfizēmas attīstībai (Maeno et al., 2007). Cilvēka inducēto krēpu materiālā pētīts, ka *CD8+* T limfocītu daudzums ir palielināts HOPS gadījumā, turklāt *CD8+* T limfocītiem novērota palielināta citotoksiskā aktivitāte, iekaisuma mediatoru un perforīnu izdale (Chrysofakis et al., 2004). Līdzīgi novērojumi atrodami arī par bronhu biopsiju audu materiālu. HOPS pacientu bronhu biopsijās konstatēts būtiski palielināts B limfocītu daudzums, turklāt lielāks B limfocītu skaits bija atrodams pacientiem ar smagāku HOPS norisi (Gosman et al., 2006). *CD8+* T šūnu aktivitāte nosaka plaušu audu bojājumu, remodelācijas procesus un iekaisumu HOPS gadījumā (Lethbridge et al., 2010).

Kopumā plaušu audu biopsijas materiālu izpēte, kas iegūti bronhoskopiskās izmeklēšanas laikā, sniedz plašāku, objektīvāku informāciju par HOPS patoģenēzē svarīgiem biomarķieriem,

salīdzinot ar tādu atradni izelpas kondensātā, inducētajās krēpās, bronhoalveolārās lavāžas (*BAL*) šķidrumā un asins plazmā (Cazzola & Novelli, 2010). Mūsdienās šādiem biomarķieriem pieder citokīni, kuru pētījumi HOPS skartos audos līdz šim bijuši epizodiski, nepilnīgi un pretrunīgi.

1.2. Iekaisuma, regulējošie un pretiekaisuma citokīni plaušu audos

Plaušu audu lokālās iedzimtās un adaptīvās imunitātes kompleksā sistēma nodrošina ne tikai imūnkompetento šūnu iesaisti iekaisumā, bet arī realizē šūnu signālceļus, kas savukārt pierāda dažādo signālmolekulu (t.sk. citokīnu) nozīmi šūnu saistībā (McAleer & Kolls, 2014).

Veselos plaušu audos šūnu un humorālā imunitāte uztur iekaisuma un pretiekaisuma balansu, nodrošinot pretiekaisuma reakcijas pārsvaru (Iwasaki & Medzhitov, 2015). Lokālas audu pārmaiņas un imūnās atbildes reakcijas disbalanss ar iekaisuma pārsvaru var izjaukt plaušu audu mikroskopisko un makroskopisko struktūru, izraisot atbilstošu HOPS klīnisko ainu un simptomus (Bagdonas et al., 2015).

Epitēlijaudi ir audi, kas tieši reaģē uz ārvides kairinājumu, un plaušu lokālās imunitātes uzturēšanā epitēlijšūnām ir liela nozīme. Epitēlijaudu barjerfunkcija nodrošina plaušu homeostāzi, turklāt epitēlijšūnas savstarpēji un ar citām šūnām formē signālceļus, kas ir būtiski plaušu iedzimtai un adaptīvai imunitātei normas un patoloģijas apstākļos (Hallstrand et al., 2014; Iwasaki & Medzhitov, 2015). Dažādu kairinātāju aktivētas epitēlijšūnas ar dažādu signālmolekulu palīdzību spēj rekrutēt imūnkompetentās šūnas lokāli gļotādā un uzsākt imūnās atbildes reakcijas, kā arī izraisīt pašu iekaisumu (Vareille et al., 2011; Lambrecht & Hammad, 2014).

Veselu plaušu audu lokālo homeostāzi raksturo izdalīto citokīnu līdzsvars, ko veido no iekšējiem un ārējiem faktoriem atkarīga šo mediatoru savstarpējā mijiedarbība. Viens no svarīgākajiem HOPS priekšnosacījumiem ir audos izdalīto citokīnu sastāva un savstarpējo attiecību izmaiņas, dominējot iekaisuma citokīniem.

1.2.1. Plaušu audu iekaisuma citokīni

Imunitāte plaušu audos ir pētīta jau ļoti sen, analizējot ne tikai imūno šūnu līdzdalību iedzimtās un adaptīvās imunitātes, bet arī imūno reakciju veidošanā, signālpārneses mehānismos un dažādus procesus ietekmējošu signālmolekulu produkcijā. Plaušas pastāvīgi tiek pakļautas ārvides faktoriem, tādēļ lokālās imunitātes regulācija un adekvāta reaģētspēja audos, kuros

iekaisuma veidošanās tiek rosināta pastāvīgi, ir būtiski faktori plaušu lokālās homeostāzes uzturēšanā (Rohmann et al., 2011).

Interleikīns-1 alfa (*IL-1α*)

Interleikīna-1 (*IL-1*) ģimene (*IL-1F* (*IL-1 Family*)) ir viena no visplašāk pārstāvētajām citokīnu grupām orgānspecifiskās imunitātes nodrošināšanā (Dinarello, 2009; Garlanda et al., 2013). Sākotnēji citokīns *IL-1* tika saistīts ar leikocītiem un spēju inducēt drudzi dzīvniekiem (Beeson, 1948; Atkins, 1984). Vēlākos pētījumos *IL-1* ģimenes citokīni aprakstīti saistībā arī ar audu imūnkompetento šūnu, piemēram, T šūnu, makrofāgu, endoteliocītu un epitēlijšūnu funkcijām. Tika konstatēts, ka šīs šūnas arī pašas sekretē *IL-1* saimes citokīnus (Oppenheim &Gery, 1982; O'Shea & Paul, 2010; Vareille et al., 2011; Suwara et al., 2014), bet šo *IL-1* ģimenes citokīnu iedarbība uz imunitāti ir netieša, t.i., tā norit caur vairākām signālpārnesēm, iesaistot citas signālmolekulas (Dinarello, 2009).

Izšķir divus dažādus citokīnus – *IL-1α* un *IL-1β* (Gabay et al., 2010), kas ir tikai daļa no lielās *IL-1* saimes. *IL-1* citokīnu saimē ietilpst arī iekaisuma citokīni *IL-18*, *IL-33*, *IL-36* (*IL-36α*, *IL-36β*, *IL-36γ*) un *IL-38*, kā arī pretiekaisuma citokīns *IL-37*. Turklāt *IL-1* ģimenei piederīga ir arī *IL-1* receptoru (*IL-1R*) saime (Dinarello et al., 2010; Garlanda and Mantovani, 2013). *IL-1* saimes citokīni audos realizē iekaisuma, autoimūnas, fibrozi iniciējošas, mitogēnas, kā arī atsevišķos gadījumos pretiekaisuma funkcijas (Grebe & Latz, 2012; Garlanda et al., 2013). Šie citokīni nosaka T palīgšūnu (*Th*) diferenciāciju apakštipos, tas ir, par T palīgšūnām 1 (*T helper 1* (*Th1*)), T palīgšūnām 2 (*T helper 2* (*Th2*)) un T palīgšūnām 17 (*T helper 17* (*Th17*)) (Garlanda & Mantovani, 2013). No visiem iepriekš minētajiem lielāko interesi izraisa tieši iekaisumu veicinošais citokīns *IL-1α*.

Iekaisuma citokīns *IL-1α* pastiprina epitēlijaudu un iekaisuma šūnu iesaisti imūnās atbildes reakcijās, darbojoties autokrīni (Munkholm & Mortensen, 2014) un parakrīni (Suwara et al., 2014). Interesanti, ka *IL-1α* praktiski neatrod vesela cilvēka asinsritē vai citos bioloģiskajos šķidrumos (Chen et al., 2007). Šūnu nekrozes gadījumā *IL-1α* bioloģiski aktīvā forma tiek izdalīta starpšūnu vidē, tādēļ jebkura kairinātāja ietekme uz šūnu tādā mērā, kas izraisa šūnu nekrozi un bojāeju, ir kritiska signālpārnešu kaskāžu un iekaisuma sākumam (Werman et al., 2004; Kim et al., 2013). HOPS patoģenēzē pētīts palielināts citokīna *IL-1α* daudzumu peļu plaušu audos, konstatējot, ka *IL-1α* veic iekaisumu rosinošu, uzturošu un pastiprinošu funkciju. *IL-1α* veicina neitrofilo leikocītu iesaisti iekaisuma reakcijā (Botelho et al., 2011). Paaugstināts *IL-1α*, *IL-6* un *IL-8* daudzums plaušu audos atrasts pelēm pēc ilgstošas smēķēšanas ekspozīcijas. Tādējādi izveidots viens no biežāk

lietotajiem dzīvnieku pētījumu HOPS modeļiem (van der Deen et al., 2007). *IL-1α* HOPS skartos audos izraisa un pastiprina iekaisuma reakciju, nodrošina imūno šūnu hemotaksi, ierosina jaunu imūno šūnu veidošanos un proliferāciju (Garlanda & Mantovani, 2013). Cilvēka inducēto krēpu hemopoētisko šūnu producētais citokīns *IL-1α* iekaisuma reakcijās regulē audu un šūnu bojājumu, kā arī iekaisuma vidi HOPS gadījumā (Pauwels et al., 2011). *IL-1α*, kas pētīts HOPS skartu cilvēka elpceļu epitēlija šūnu kultūrās, ierosina *IL-8* un karstuma šoka proteīna-70 (*Hsp-70*) izdali arī no kultivētiem saistaudu fibroblastiem. Šāda signālpārnese liecina par plaušu audu fibroblastu iekaisuma fenotipa rašanos un ir nozīmīga tālākā iekaisuma reakcijas norisē elpceļu gļotādā (Suwara et al., 2014; Froidure et al., 2016; Osei et al., 2016). Turklāt *IL-1α* cilvēka fibroblastu šūnu kultūrā nodrošina arī *IL-6* un *IL-8* izdali (Suwara et al., 2014).

IL-1α ir pētīts gan normālu plaušu funkciju norisē, gan HOPS gadījumā. Tomēr tā savstarpējā mijiedarbība ar citiem audu faktoriem ir neskaidra. Audu pētījumi, kas veltīti *IL-1α*, neatklāj un nepaskaidro arī tā sasaisti ar citiem citokīniem imūnās sistēmas reakcijās.

Interleikīns-4 (*IL-4*)

Pirmo reizi citokīnu *IL-4* aprakstīja 1982. gadā saistībā ar T un B limfocītu funkcijām (Howard et al., 1982). *IL-4* ir citokīns, kura funkcijas visbiežāk minētas alerģiskās reakcijās pēc dažādu alergēnu kairinājuma elpceļos (Ranasinghe et al., 2014). *IL-4* tieši ietekmē gļotādas saistaudu fibroblastus, veicinot lokālas fibrozes veidošanos plaušu audos iekaisuma laikā (Luzina et al., 2015). *IL-4* ir klasisks *Th2* diferenciāciju un funkciju nodrošinošs faktors, t.sk. ar autokrīnu darbības mehānismu, un tas arī aktivē B limfocītu pārveidi par plazmocītiem (Chen & Kolls, 2013). Fundamentālās zināšanas par *IL-4* darbību *Th2* regulētā imunitātē (t.i., alergēnu un parazītu ierosinātās iekaisuma reakcijās) ir paplašinājuši pētījumi par *IL-4* lomu arī vispārējā metabolismā, audu reģenerācijā, remodelācijā, audzēju patoģenēzē (Paul, 2015). Galvenie *IL-4* producētāji ir *CD4*+ T limfocīti, eozinofilie un bazofilie leikocīti, tuklās šūnas, plazmocīti (Zhu et al., 2007; Karo-Atar et al., 2018), kā arī epitēlijšūnas, kas kopīgi veido 2. tipa imunitātes pamatu (Heeb et al., 2018). Hroniska iekaisuma reakcija, ko savukārt nodrošina iekaisuma citokīnu, tostarp *IL-4* izdale, ierosina gļotas producējošu bronhu dziedzeru hiperfunkciju (Zhu et al., 2007). *IL-4* funkcijas ietver naivo T limfocītu diferenciāciju pat *Th2* šūnām, regulē B šūnu, makrofāgu, kā arī eozinofilo un bazofilo leikocītu funkcijas, stimulē tuklās šūnas, veicina imūnglobulīna E (*IgE*) izdali. Pētīts, ka *IL-4* tieši un netieši kavē neitrofilo leikocītu funkcijas, to migrāciju, kā arī veicina neitrofilo leikocītu skaita samazināšanos. Tāpat *IL-4* veicina plaušu audu reģenerāciju (Redpath et al., 2015; Heeb et al., 2018).

Visbiežāk citokīna *IL-4* disfunkciju plaušās saista ar alerģiskām reakcijām un astmu (Karo-Atar et al., 2018). Tomēr *IL-4* lomu apraksta arī HOPS patoģenēzē (de Boer et al., 2007). HOPS gadījumā atrasts palielināts *TNF-α* un *IL-4* daudzums elpceļu epitēlijšūnās ar secīgu *TGF-β1* izdales nomākšanu. *IL-4* un *TNF-α* sekmē iekaisuma procesu, taču nomāc audu remodelāciju un dzīšanu, ko savukārt modulē *TGF-β1* (Hodge et al., 2001). Pārmainītu kausveida gļotšūnu un bronhu dziedzeru palielināta gļotu produkcija arī saistāma ar palielinātu *IL-4* produkciju HOPS patoģenēzē (de Boer et al., 2007). Cilvēka plaušu audu biopsijās atrasts būtiski palielināts bronhu dziedzeru un gļotādas saistaudu iekaisuma šūnu (tuklo šūnu, plazmocītu, leikocītu) daudzums. Interesanti, ka šajā atradnē tieši bronhu dziedzeru plazmocīti aktīvi sekretē *IL-4*, veicinot gļotaina sekrēta pārprodukciju (Zhu et al., 2007).

Tomēr kopumā pētījumu par *IL-4* lomu HOPS norisē ir maz, jo klasiski *IL-4* signālpārnesi aplūko bronhiālās astmas gadījumā.

Interleikīns-6 (*IL-6)*

IL-6 ir iekaisuma citokīns, tomēr ir aprakstītas arī tā pretiekaisuma un reģeneratīvās funkcijas. Biežāk *IL-6* minēts kā sistēmisks faktors (Sethi et al., 2012), tomēr tas kontrolē T šūnu infiltrāciju plaušās, veicina gļotaina sekrēta produkciju un bronhu gludās muskulatūras šūnu kontrakcijas, ierosina tuklo šūnu proliferāciju (Scheller et al., 2011; Xia et al., 2013). Citokīns *IL-6*, tieši vai netieši aktivējot fibroblastus, ierosina arī fibrotiskas pārmaiņas plaušu audos (Luzina et al., 2015). Plaušās šo citokīnu producē imūnās šūnas un epitēlijšūnas (Liang et al., 2013).

Gļotaina sekrēta pārprodukcija elpceļos, kā arī pasliktināta sekrēta evakuācija, ir saistīta ar T šūnu populāciju *Th17*. Šīs šūnas veicina citokīnu *IL-17A* un *IL-17F* izdali no epitēlijšūnām, kas savukārt ierosina *IL-6* izdali. Palielināts *IL-6* daudzums audos ir saistīts ar smagas gaitas HOPS un/vai HOPS uzliesmojumu (Kim & Criner, 2013). Interesanti, ka HOPS pacientu bronhu epitēlijšūnu kultūrās pamatā atrasta palielināta *IL-6* un *IL-8* izdale (Comer et al., 2013). Pētījumā ar cilvēka elpceļu epitēlijšūnu kultūrām atrasts, ka *IL-6* un *IL-17* tieši stimulē mucīnu *MUC5B* un *MUC5AC* gēnu, kas veicina gļotaina sekrēta produkciju un izdali. Līdzīgus rezultātus ieguvuši zinātnieki, pētot pērtiķu un peles elpceļu epitēlijšūnu kultūras (Chen et al., 2003). Cilvēka audu materiālā HOPS gadījumā atrodama palielināta *IL-6* ekspresija elpceļu gļotādā, kas ir būtiska diferenciāldiagnostikas pazīme slimības atšķiršanai no astmas (Gorska et al., 2018). Orgānspecifiskas B limfocītu subpopulācijas līdzdalība HOPS patoģenēzē joprojām ir neskaidra, taču to visbiežāk saista ar gļotādas imunitāti un imūnglobulīna A (*IgA*) produkciju. Pēdējo no

epitēlijšūnām elpceļu sekrētā sekmē tieši lokāla *IL-6* izdale, un īpaši būtisks šis mehānisms ir HOPS gadījumā (Ladjemi et al., 2015).

Viena no biežākajām HOPS audu pārmaiņām, ko izmanto arī HOPS diferenciāldiagnostikā, ir epitēlija pārmaiņu (hiperplāzijas un metaplāzijas) noteikšana, kas tieši saistāma ar iekaisuma citokīnu produkciju slimības skartās plaušās. Šajā pašā pētījumā HOPS pacientu elpceļu epitēlijšūnās konstatēts palielināts *IL-6* un *TNF-α* daudzums, kā arī izteikta *NF-κB* signālceļa aktivācija, kas tad arī veicina pārmērīgu epitēlija bazālo šūnu proliferāciju (Herfs et al., 2012). Tādējādi HOPS patoģenēzē minami nozīmīgi gēni, kas saistīti ar citokīnu mediētu šūnu savstarpējo saistību, un tiem pieder *IL-6* un *TNF-α*, *TGF-β1* (Kaneko et al., 2013).

Kopumā pētījumi par *IL-6* HOPS skartos plaušu audos ir maz un tie neatklāj *IL-6* saistību ar citiem citokīniem. *IL-6* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums dažādās bronha sieniņas lokalizācijās un kompleksi ar citiem citokīniem audos relatīvas normas un HOPS stāvokļos vispār nav pētīts.

Interleikīns-8 (*IL-8*)

Hemokīni ir liela bioloģiski aktīvu molekulu saime, kam pieder citokīni ar mazu molekulāro svaru – 7 līdz 15 kDa. Izšķir divas galvenās hemokīnu grupas atkarībā no cisteīna daļas novietojuma hemokīna molekulā – *CXC* jeb alfa hemokīnus un *CC* jeb beta hemokīnus. Kopumā hemokīni un to receptori regulē imūno šūnu migrāciju un uzturēšanos audos, tomēr *IL-8* ir viens no visvairāk pētītajiem iekaisuma citokīniem (Oppenheim et al., 1991; Palomino & Marti, 2015).

IL-8 sintēzi nosaka dažādi transkripcijas faktori, taču svarīgākā loma ir *NF-κB* (Sarir et al., 2008). *IL-8* ir spēcīgs neitrofilo leikocītu hemotakses faktors, kas galvenokārt rosina neitrofilo leikocītu migrāciju iekaisušos audos (Mukaida et al., 1989; Huber et al., 1991). *IL-8* plaušās HOPS gadījumā producē dažādas imūnkompetentās šūnas: leikocīti (neitrofilie, T limfocīti, monocīti, makrofāgi (t.sk. audu makrofāgi), *NK* šūnas un tuklās šūnas (Mukaida, 2003) un šī izdale vērtējama kā atbildes reakcija uz *TNF-α* un *IL-1* stimulāciju (Gilowska, 2014).

Vienlaikus imūno šūnu *IL-8* izdalei, HOPS slimniekiem ir pētīta arī *IL-8* ekspresija no elpceļu epitēlijšūnām, fibroblastiem, endoteliocītiem, kā arī gludajiem miocītiem (van Eeden & Terashima, 2000; Mukaida, 2003; de Boer et al., 2007; Sarir et al., 2008). *IL-8* funkcijas ir nozīmīgas HOPS patoģenēzē, jo šis faktors ir viens no galvenajiem hronisku iekaisumu izraisošiem citokīniem (Williams & Jose, 2001; Caramori et al., 2016).

Iekaisuma atbildes reakciju HOPS pacientiem raksturo vairāku citokīnu un hemokīnu izdale, un tieši *IL-8* izdale šajā procesā ir viena no būtiskākajām. Elpceļu epitēlija šūnas ir galvenais

IL-8 avots. Interleikīns-17A (*IL-17A*), kuru producē T palīgšūnas 17 (*Th17*), ir iekaisuma citokīns, kura signālpārnese savukārt ierosina *IL-8* izdali cilvēka bronhu epitēlijšūnās (Lee et al., 2018). *TNF-α*, lipopolisaharīdi (*LPS*), baktēriju produkti, vīrusi, oksidatīvais stress un cigarešu dūmi arī ierosina *IL-8* izdalīšanos. *IL-8* lokāla izdalīšanās nodrošina iekaisuma šūnu rekrutāciju bojājuma vietā. Šī spēja – piesaistīt un aktivēt iekaisuma šūnas – ir svarīga iekaisuma reakcijas uzsākšanā, un tā ir raksturīga daudzām elpceļu iekaisīgajām slimībām, ieskaitot HOPS (Sarir et al., 2008; Nadigel et al., 2013).

Virknē pētījumu konstatēts, ka *IL-8* daudzums asins plazmā un inducēto krēpu šķidrumā korelē ar neitrofilo leikocītu atradni (Zhang et al., 2011). Turklāt atrasts, ka *IL-8* ir saistīts ne tikai ar neitrofilo leikocītu un makrofāgu ierosinātu iekaisumu, bet arī piedalās gļotu pārprodukcijā un remodelācijas procesu veicināšanā elpceļos. Interesanti, ka pastiprināta *IL-8* izdale HOPS gadījumā novērojama kā atbildes reakcija uz dažādiem kairinātājiem ieelpotajā gaisā (de Boer et al., 2000; Kim & Nadel, 2004; Zhang et al., 2011). Būtiski, ka palielināta *IL-8* atradne bioloģiskajos šķidrumos (asins plazmā, elpceļu gļotu sekrētā) saistāma ar slimības progresu un nelabvēlīgu gaitu HOPS gadījumā (de Moraes et al., 2014; Shaw et al., 2014; Celik et al., 2015). Pētījumos ar cilvēka elpceļu epitēlijšūnu un fibroblastu kultūrām norādīts palielināts *IL-8* daudzums HOPS audos, norādot šūnu sekretoro fenotipu ar palielinātu iekaisuma signālmolekulu izdali (Zhang et al., 2011; Dong et al., 2013; Ganesan et al., 2013). Pētījums par cigarešu dūmu ietekmi uz cilvēka elpceļu epitēlijšūnu kultūru norāda uz HOPS skartu epitēlijšūnu pavājinātu spēju reaģēt uz akūtu kairinātāju, jo tūlītējas smēķēšanas rezultātā epitēlijšūnas izdala būtiski mazāk *IL-8* (Nadigel et al., 2013). Pretēji dati iegūti, pētot HOPS pacientu elpceļu gludās muskulatūras šūnu kultūras, kurās atrasta palielināta *IL-8* izdale smēķēšanas, kā arī *TGF-β1* ietekmē (Chen et al., 2014).

IL-8 ir viens no visvairāk pētītajiem citokīniem saistībā ar HOPS dažādos aspektos, tomēr šī interleikīna daudzuma attiecība pret citiem citokīniem vai lokalizācijas atkarīga atradne ir maz izzināta. Ir pētījumi par šī citokīna nozīmi atsevišķos šūnu un audu stāvokļos, piemēram, iekaisuma gadījumā, bet nav paskaidrota *IL-8* atradne un nozīme relatīvas normas stāvoklī plaušu audos, kā arī trūkst tā kompleksas izpētes HOPS skartos un veselos audos ontoģenētiskajā aspektā.

Audzēju nekrozes faktors alfa (*TNF-α*)

TNF-α ir pleiotrops citokīns, kam ir daudz funkciju, – kā augšanas veicināšana un kavēšana, angioģenēzes veicināšana, kā arī citotoksicitāte. *TNF-α* producē ne tikai imūnās šūnas (makrofāgi, T un B limfocīti, *NK* šūnas, tuklās šūnas, dendrītiskās šūnas, leikocīti), bet arī saistaudu fibroblasti (Adner et al., 2002; Matera et al., 2010), gludie miocīti, endoteliocīti un elpceļu epitēlijšūnas

(skropstiņšūnas, kausveida gļotšūnas) (Adner et al., 2002; Chung & Adcock, 2008; Salvi & Barnes, 2009; Caramori et al., 2013). *TNF-α* kopā ar proteolītiskiem enzīmiem ierosina neitrofilo leikocītu degranulāciju, veicina intracelulārās adhēzijas molekulas-1 (*ICAM-1*) izdali, aktivē makrofāgus izdalīt matrices metalloproteināzes, kā arī rosina par iekaisumu atbildīgo gēnu transkripciju caur *NF-κB*, *p38* un mitogēnu aktivētā proteīna (*MAP*) kināzes signālceļiem (Sarir et al., 2008). Tādējādi *TNF-α* signālceļš, kas rosina matrices metaloproteināžu ekspresiju, pamato *TNF-α* nozīmi plaušu audu remodelācijā (Wright & Churg, 2006).

TNF-α pārprodukcija plaušās kavē oksidatīvā stresa enzīmu darbību, samazinot plaušu audu aizsargfunkciju šī stresa izraisītajiem bojājumiem (Mukhopadhyay et al., 2006). T limfocīti, tieši izdalot *TNF-α* no aktivētām *CD8+* šūnām, arī var izraisīt plaušu bojājumu (Sarir et al., 2008). *CD8+* šūnas spēj šķelt alveolārās epitēlijšūnas un, izdalot perforīnus, granzīmu-B, *TNF-α*, iesāk apoptozi (Barnes, 2004*a*).

TNF-α palielināta izdale ir saistīta ar plaušu bojājuma dzīšanas procesiem, kur *TNF-α* regulē (gan kavē, gan veicina) fibroblastu proliferāciju. *TNF-α* efekti ir saistīti ar fibroblastu fenotipu, iekaisuma stadiju (iekaisuma ierosināšanu, audu dzīšanu), citu iesaistītu molekulu signālceļiem (Dubaybo, 1998).

TNF-α ir klasisks iekaisuma ierosinātājs un citokīns ar imūnās atbildes reakcijas regulējošu funkciju (Barnes, 2009; Matera et al., 2010). *TNF-α* iekaisuma efekti HOPS pacientiem saistīti ar neitrofilo leikocītu, monocītu, makrofāgu un epitēlija šūnu aktivāciju, gļotu sekrēciju un plaušu parenhīmas destrukciju, kas norit, veicinot proteāžu izdali (Domej et al., 2014). Turklāt *TNF-α* pastiprina iekaisuma reakciju HOPS gadījumā, veicinot citu iekaisuma signālmolekulu izdali no imūnkompetentajām un somatiskajām šūnām. Atrasts, ka *TNF-α* izdale ir saistīta ar HOPS slimības smagu norisi (Wright & Churg, 2006). Paaugstināts *TNF-α* un *IL-8* daudzums HOPS pacientu plaušu audos norāda uz izteiktu iekaisuma procesu (Dong et al., 2016). Tieši kairinātas epitēlijšūnas arī bagātīgi producē šo iekaisuma citokīnu (Hellermann et al., 2002; Schulz et al., 2004) līdztekus *CD8+* T limfocītiem, kas arī cilvēka HOPS skartos plaušu audos producē palielinātu *TNF-α* daudzumu (Lethbridge et al., 2010). Galvenā *TNF-α* nozīme HOPS gadījumā ir iekaisuma un somatisko šūnu stimulācija un rekrutēšana iekaisuma reakcijās un dažādu signālmolekulu izdales veicināšana (Srivastava et al., 2007). Hipoksijas skartos elpceļos *TNF-α* stabilizē un aktivē hipoksijas inducējamo faktoru-1 alfa (*Hypoxia-inducible factor*-1 *alpha* (*HIF-1α*)). HOPS gadījumā minētais *HIF-1α* ir kausveida gļotšūnu signālceļa aktivācijas būtiska komponente (Silva & Bercik, 2012).

TNF-α palielināta atradne iekaisuma reakcijas apstākļos ir fundamentāls, molekulāri sarežģīts process ar neskaitāmi daudzu citu citokīnu iesaisti. *TNF-α* palielināšanās šūnu un audu līmenī norāda gan uz ierosinošu, gan atbildes reakciju. Uzlūkojot *TNF-α* izolēti no citām audu norisēm, netiek pilnvērtīgi paskaidrota *TNF-α* nozīme. Vissvarīgāk ir noteikt un identificēt tās bioloģiskās molekulas (citokīnus, remodelējošos u.c. faktorus), kas nosaka *TNF-α* efektus un nozīmi. Visbiežāk *TNF-α* pētījumos aplūkots kontekstā ar iekaisuma citokīniem, taču tie neizskaidro citas, ar iekaisuma reakciju nesaistītas *TNF-α* funkcijas ne veselos, ne HOPS skartos audos, kā arī neskar ontoģenētisko aspektu.

1.2.2. Plaušu audu regulējošie citokīni

HOPS patoģenēzē dominē iekaisuma signālceļi, tomēr joprojām ir vairākas neskaidras signālmolekulas, kuru loma HOPS patoģenēzē ir maz pētīta un kuru funkcijas ir visai neskaidras. Izpēti sarežģī dažādu signālmolekulu savstarpējā regulācija, kuru nosaka slimības individuālā norise, kā arī komplekss šūnu un audu bojājums. Kopumā imūno reakciju regulācijā būtiski ir dažādi lokāli izdalīti faktori – regulējošie citokīni, kaskāžu tipa signālceļi un to disbalanss (Barnes, 2009; Caramori et al., 2016).

Interleikīns-7 (*IL-7*)

Citokīns *IL-7* pieder gamma ķēdes (*γc*) citokīniem, kuru galvenās funkcijas ir saistītas ar T limfocītiem. *γc* citokīni, kas ietekmē T šūnu dzīves ciklu caur *γ* ķēdi vai kopīgu receptora kompleksu, ir *IL-2*, *IL-4*, *IL-7*, *IL-9*, *IL-15*, *IL-21*. Atšķirībā no citiem *γ* ķēdes citokīniem, *IL-7* nav T limfocītu producēts citokīns. Citokīna *IL-7* produkcijas avoti galvenokārt ir retikulārās šūnas, dendrītiskās šūnas, makrofāgi, endoteliocīti, gludie miocīti (Jiang et al., 2005; Dooms, 2013).

Cilvēka organismā citokīns *IL-7* ir nozīmīgs T un B šūnu attīstībā, veicina limfocītu izdzīvošanu, regulē minēto šūnu ierosinātos signālceļus, kā arī nodrošina T šūnu līnijas diferenciāciju. *IL-7* raksturīgākā funkcija ir limfocītu izdzīvošanas signālu kontrole, ko šis citokīns realizē caur apoptozē iesaistītajiem proteīniem (Dooms, 2013; Zaunders et al., 2014). Plaušu audos ar izteiktu barjerfunkciju liela nozīme imunitātes nodrošināšanā ir *NK* šūnām, kuru homeostāze un izdzīvošana ir pilnībā atkarīga no *IL-7* (Webster et al., 2014).

Ģenētiski un funkcionāli pētījumi norāda uz citokīna *IL-7* nozīmi arī autoimūnā iekaisuma gadījumā. *IL-7* būtisks ir multiplās sklerozes, reimatoīdā artrīta, Šegrēna slimības (*Sjögren's*),

iekaisīgo zarnu slimību, I tipa cukura diabēta, sarkanās vilkēdes, kā arī kombinēto imūndeficītu gadījumā (Kittipatarin & Khaled, 2007).

IL-7 nozīme HOPS patoģenēzē ir ļoti maz pētīta. Zināms vien, ka *IL-7* receptora (*IL-7R*) gēns un gēna produkti (ieskaitot *IL-7*) ir saistīti ar HOPS un paātrinātu plaušu novecošanos (Passtoors et al., 2015).

Interleikīns-12 (*IL-12*)

Interleikīns-12 (*IL-12*) ir 70 kDa heterodimērs, kas sastāv no divām subvienībām *IL-12A* (35 kDa; *IL-12p35*) un *IL-12B* (40 kDa; *IL-12p40*). Lielākā subvienība ir līdzīga citokīna *IL-6* receptoram, bet mazākā – citokīnam *IL-6*, tomēr *IL-12* funkcijas nesakrīt ar *IL-6*. Dendrītiskās šūnas, Langerhansa šūnas, monocīti, makrofāgi, B šūnas, neitrofilie leikocīti un tuklās šūnas ir būtiskākie *IL-12* producētāji. *IL-12* stimulē interferona gamma (*IFN-γ*) produkciju, rosina *NK* šūnu proliferāciju, aktivē un regulē *NK* šūnu citotoksicitāti, ierosina *NK* šūnas producēt citokīnus. Papildus *IL-12* veicina *Th* šūnu un T citotoksisko šūnu proliferāciju, kā arī aktivē T šūnas un nodrošina imūno šūnu diferenciāciju par *Th1* un *Th17* šūnām (Commins et al., 2010). *IL-12* regulē *Th1* un *Th2* līdzsvaru, kas ir būtiski *Th1* un *Th2* regulētās iekaisuma reakcijās (Barnes, 2001*a*). Dendrītiskās šūnas aktivē naivos *CD4+* T limfocītus, kuru izdalītais *IL-12* aktivē *Th1*, *IL-4 – Th2*, *IL-6* un *TGF-β – Th17*, savukārt *TGF-β* – regulējošos T limfocītus (*T regulator* (*Treg*)) (iepriekš zināmas kā T nomācējšūnas (*T suppressor* (*Tsup*)) (Chen & Kolls, 2013).

IL-12 ir viens no būtiskākajiem iekaisuma reakciju regulējošiem citokīniem HOPS patoģenēzē (Gessner et al., 2005; Miteva &Stanilova, 2008). Peļu plaušu audu HOPS modelī *IL-12* aktivē *NK* šūnas (Motz et al., 2010) un *CD8+* T citotoksiskās šūnas (Kuang et al., 2016). Cilvēka plaušu audos HOPS gadījumā *IL-12* stimulē *TNF-α* izdali no *CD8+* T citotoksiskajām šūnām (Freeman et al., 2010). Arī izelpas kondensātā HOPS pacientiem atrasts palielināts *IL-12* daudzums, salīdzinot ar kontroli (Gessner et al., 2005, 2007). Peļu plaušu audos *IL-12* veicina mazo elpceļu remodelācijas procesus, fibroblastu aktivāciju, kolagēna sintēzi un fibrozi veicinošā faktora *TGF-β1* gēna ekspresiju un produkciju audos (Hackett et al., 2014).

IL-12 ir būtisks HOPS un bronhiālās astmas diferenciāldiagnostikā: HOPS gadījumā atrod palielinātu *IL-12* daudzumu, bet bronhiālās astmas gadījumā – samazinātu (Barnes, 2001*a*).

Pārsvarā zinātniskajos pētījumos *IL-12* funkcijas tiek uzlūkotas iekaisuma citokīnu darbības aspektā, kas pilnvērtīgi neizskaidro *IL-12* lomu citos molekulārajos procesos, piemēram, saistītos ar audu destrukciju/reģenerāciju. Citokīna *IL-12* atradne normālos plaušu audos atsevišķi vispār nav pētīta.

1.2.3. Plaušu audu pretiekaisuma citokīni

Plaušu iedzimtā un iegūtā imunitāte dažādos apstākļos nodrošina pretiekaisuma vidi, kurā pastāv iekaisuma veidošanās iespēja, taču aktīva iekaisuma reakcija tomēr neveidojas. Šo mehānismu regulē pretiekaisuma citokīni, kuri nomāc iekaisuma citokīnu produkciju un ierobežo jau sekretēto iekaisuma citokīnu funkcijas (McAleer & Kolls, 2014). Tieši šim mehānismam ir nozīme HOPS patoģenēzē, jo plaušu audu pārmaiņas un dabiskās pretiekaisuma vides disbalanss var ierosināt slimības veidošanos (Ito & Mercado, 2014).

Galvenais no pretiekaisuma citokīniem ir *IL-10*, kura lomu saista ar neskaitāmu iekaisuma mediatoru darbības un to efektu nomākšanu audos, t.sk. HOPS gadījumā. Piemēram, visvairāk pētīto iekaisuma citokīnu *IL-1α*, *IL-8*, *TNF-α* izdales un efektu nomākšanu saista tieši ar *IL-10*.

Interleikīns-10 (*IL-10*)

IL-10 ir viens no *IL-10* saimes locekļiem, pie kā pieder arī *IL-19*, *IL-20*, *IL-22*, *IL-24*, *IL-26*, *IL-28* un *IL-29*. Vairākiem citokīniem piemīt duāla daba – tiem ir gan iekaisumu veicinošs, gan pretiekaisuma potenciāls. Līdzsvarojošo darbības virzienu nosaka imūnās sistēmas šūnu aktivitāte un to izdalītie citokīni. Šāda duāla daba piemīt *IL-10* citokīnu saimei (Commins et al., 2008; Ogawa et al., 2008). *IL-10* avots plaušu audos ir epitēlijšūnas (kausveida gļotšūnas, skropstiņšūnas) (Lambrecht & Hammad, 2014; Tanabe & Rubin, 2016), alveolārie makrofāgi, monocīti (Raychaudhuri et al., 2000), T limfocīti ar citu šūnu regulācijas funkciju, B limfocīti (Del Prete et al., 1993),

Citokīns *IL-10* ir imūnregulējošs citokīns ar izteiktu pretiekaisuma darbību, – tas nomāc iekaisuma reakciju signālpārnesi un iekaisumā aktivēto imūno šūnu funkcijas, kā arī iekaisuma citokīnu produkciju transkripcijas līmenī (Castellucci et al., 2015). *IL-10* inhibē iekaisuma citokīnu *IL-4*, *IL-6*, *IL-8, IL-12* un *TNF-α* izdali no imūnajām šūnām *Th1*, *Th2*, makrofāgiem, *NK* šūnām. *IL-10* galvenokārt ietekmē antigēnus prezentējošās šūnas, mazinot to spēju aktivēt *Th* šūnas (*Th1* un *Th2* šūnas). *IL-10* ar *Th1* limfocītu starpniecību nomāc *IFN-γ* un *IL-2*; *IL-4* un *IL-5* – ar *Th2* limfocītu starpniecību; *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-12* un *TNF-α* – ar makrofāgu starpniecību; *IFN-γ* un *TNF-α* – ar *NK* šūnu starpniecību. Tāpat *IL-10* samazina eozinofīlo leikocītu dzīvotspēju, kā arī *IL-4* inducēto *IgE* sintēzi. *IL-10* aktivē B limfocītus, veicinot šo šūnu proliferāciju un tālāku imūnglobulīnu sekrēciju (Taylor et al., 2007; Commins et al., 2008; Castellucci et al., 2015; Higaki et al., 2015).

Kopējie *IL-10* efekti ir saistīti ar šūnu imunitāti un iekaisuma reakciju uzturošo iekaisuma citokīnu inhibēšanu (Brusselle et al., 2011). Viena no *IL-10* regulējošām funkcijām ir humorālās imūnās atbildes stimulācija (Commins et al., 2008). *IL-10* arī modulē neitrofilo leikocītu iekaisuma reakciju elpceļos, jo tieši nomāc šo šūnu funkcijas (Higaki et al., 2015). Šādi procesi novēroti arī HOPS patoģenēzē (Barnes, 2004*a*). *IL-10* imūnreaktīvo šūnu daudzums zemgļotādas saistaudos palielinās stabilas gaitas HOPS (Di Stefano et al., 2014). *IL-10* kavē *IL-8* funkcijas iekaisuma gadījumā, un ir šī citokīna dabiskais regulators (Pease &Sabroe, 2002). *IL-8* un *IL-10* signālceļu līdzsvars saistīts ar *IL-10* signālpārnesi. Zināms, ka galvenokārt *IL-10* nodrošina lokālu aizsargfunkciju, stabilizējot iekaisuma procesus, šūnu un audu bojājumu HOPS skartos plaušu audos (Nadigel et al., 2013). Tomēr atrasts, ka iekaisuma citokīnus *IL-8* un *TNF-α* tieši neietekmē fizioloģiskā iekaisumu nomācošā *IL-10* kontrole, lai arī HOPS pacientu bronhu biopsijās konstatēts palielināts *IL-10* daudzums (Chung, 2006).

Šo pretrunu un neskaidrību dēļ ir būtiski *IL-10* un citu citokīnu savstarpējās mijiedarbības pētījumi kompleksā un ontoģenētiskā aspektā.

1.2.4. Iekaisuma, regulējošo un pretiekaisuma citokīnu atradne plaušu audos ontoģenēzes aspektā

Dabiskās, ar vecumu saistītās pārmaiņas plaušu audos skaidro ar brīvo radikāļu un oksidatīvā stresa izraisītu novecošanos (Kirkwood & Kowald, 2012). Oksidatīvais stress ir viens no galvenajiem iekaisuma un ģenētiskā materiāla defektu rašanās iemesliem hronoloģiskā novecošanas procesā (Møller et al., 2008).

Dažādi šūnu un audu defekti (t.sk. kairinātāju izraisīts šūnas struktūras bojājums, ģenētiski defekti, metabolītu un dažādu nepilnvērtīgu savienojumu uzkrāšanās) izraisa vāju bāzes iekaisuma reakciju, ko nereti pasliktina dzīves laikā iegūtās iekaisīgās slimības. Iekaisuma un pretiekaisuma faktori audos regulē novecošanas procesus, realizē šūnu un audu adaptācijas reakcijas, kā arī nosaka šo norišu progresu (Kirkwood, 2005).

Gāzes formas un gaistoši ķīmiski savienojumi, dūmi (t.sk. cigarešu) veicina tādas lokālas audu pārmaiņas HOPS skartos plaušu audos, kas līdzīgas novecošanas procesā novērotajām. Kairinātāja iedarbība uztur pastāvīgu iekaisumu, samazina antioksidantu darbību, veicina audu sabrukšanas produktu un nepilnīgu molekulu uzkrāšanos, kā rezultātā HOPS novērotās pārmaiņas daļēji ataino paātrinātas un progresējošas plaušu novecošanas norises (Ito &Mercado, 2014).

Tomēr vecuma aspektā līdz iztrūkst salīdzinošā audu pārmaiņu analīze HOPS skartos un veselu vecāka gadagājuma indivīdu plaušu audos.

1.3. Plaušu audu remodelācijā nozīmīgu faktoru raksturojums

Normāla plaušu audu remodelācija ietver attīstības un audu reģenerācijas fenomenus, kur liela nozīme ir līdzsvarotai plaušu *ECM* degradācijai un atjaunošanai (Murphy & Nagase, 2008). Plaušu *ECM* sastāv no sarežģītiem uzbūves komponentiem un ar tiem saistītām struktūrmolekulām. *ECM* galvenās sastāvdaļas plaušās ir glikoproteīni, kolagēns, elastīns, kā arī virkne struktūru modificējošas molekulas, piemēram, matrices metaloproteināzes un to inhibitori, augšanas faktori, ar matrici saistītās molekulas un signālmolekulas (Solli et al., 2013; Rohani &Parks, 2015).

Fizioloģisku audu remodelāciju plaušās raksturo dinamisks balanss starp šūnu proliferāciju un bojāeju, audu elementu atjaunošanos un degradāciju. Audu remodelāciju uzlūko saistīti ar audu struktūrkomponenšu degradācijas procesiem, kā arī audu reģenerācijas aspektā, t.sk. brūču dzīšanā (Rohani & Parks, 2015).

HOPS patoģenēzē traucēti un nepilnvērtīgi remodelācijas procesi ar proteāžu un antiproteāžu mainīgu daudzumu, disbalansu un sastāvu nosaka šūnu un audu bojājuma pakāpi, kā arī ietekmē hroniska iekaisuma norisi (Bagdonas et al., 2015). HOPS skartās plaušās traucēti remodelācijas procesi ir audu lokāla aizsargfunkcija pret ārvides kairinātājiem, iekaisuma reakciju, šūnu un audu bojājumu (Srivastava et al., 2007).

Neskatoties uz to, ka daļa no remodelācijā iesaistītiem faktoriem ir atsevišķi pētīti HOPS pacientiem, iztrūkst to savstarpējās mijiedarbības analīze, t.sk. remodelācijā nozīmīgu faktoru atradne novecošanas aspektā.

1.3.1. Audu augšanas faktori

Augšanas faktori ir dažāda lieluma proteīni, kurus iedala grupās pēc to struktūras un funkcijas. Visbiežāk izdala epidermas augšanas faktora (*EGF*) saimi, transformējošā augšanas faktora (*TGF*) saimi, fibroblastu augšanas faktorus (*FGFs*), insulīnam līdzīgo augšanas faktora (*IGF*) saimi, trombocītu augšanas faktora (*PDGF*) saimi, asinsvadu endoteliālo augšanas faktora (*VEGF*) saimi un hepatocītu augšanas faktoru (*HGF*). Augšanas faktori veicina šūnu proliferāciju, diferenciāciju, migrāciju, šūnu un audu metabolismu, gēnu ekspresiju un realizē signālpārnesi.

HOPS patoģenēzē nozīme ir transformējošā augšanas faktora-β (*TGF-β*) saimes signālmolekulām, īpaši transformējošam augšanas faktoram-β1 (*TGF-β1*) (de Boer et al., 2007).

Transformējošais augšanas faktors-β1 (*TGF-β1*)

TGF-β saimē ir pieci augšanas faktori, no kuriem transformējošais augšanas faktors-β1 (*TGF-β1*) ir viens no visvairāk pētītajiem. *TGF-β1* veicina fibroblastu, taču nomāc epitēlijšūnu, endotēlijšūnu un gludās miocītu proliferāciju, kā arī veicina dažādu šūnu diferenciāciju. Audos *TGF-β1* iniciē *ECM* proteīnu sintēzi, veicina to sekrēciju un uzkrāšanos (de Boer et al., 2007; Ghanei et al., 2010).

Audu bojājuma gadījumā *TGF-β1* būtiski veicina brūces dzīšanu, veicinot šūnu migrāciju, tostarp regulējot šūnu fenotipa izmaiņas (t.sk. fibroblastu pārveidošanos par miofibroblastiem). *ECM* atjaunošanā liela nozīme ir aktivētu epitēlijšūnu izdalītajam *TGF-β1* (Pegorier et al., 2010; Rohani & Parks, 2015). Cilvēka plaušu audu fibroblastu kultūrās atrasts, ka *TGF-β1* inhibē gan matrices metaloproteināzes-2 (*MMP-2*), gan audu matrices metaloproteināzes inhibitora-2 (*TIMP-2*) izdali, līdzsvarojot remodelācijas procesus (Eickelberg et al., 1999). *TGF-β1* darbojas arī kā hemotakses faktors, veicinot monocītu, makrofāgu un tuklo šūnu migrāciju (de Boer et al., 2007).

Sākotnēji latentais *TGF-β1*, kas strukturāli saistīts ar *ECM*, tiek atbrīvots matrices metaloproteināžu iedarbības un *ECM* degradācijas rezultātā. Attiecīgi HOPS gadījumā tiek ierosināta *TGF-β1* signālpārnese un veicināta elpceļu fibroze. *TGF-β1* savukārt veicina matrices metaloproteināžu aktivāciju kopējā enzimātiskās aktivācijas kaskādē (Navratilova et al., 2016). HOPS skartu elpceļu epitēlijšūnas *TGF-β1* ietekmē veicina epitēlija metaplāziju un kausveida gļotšūnu hiperplāziju, kā arī veicina fibrozes veidošanos, kur nozīme ir šūnu epitēlija-mezenhīmas pārveidei un lokālai signālpārnesei (Araya et al., 2007; Shaykhiev & Crystal, 2014). Cilvēka HOPS skartu plaušu audos atrod *TGF-β1* imūnreaktivitāti un palielinātu *TGF-β1* daudzumu elpceļu epitēlijā, alveolārajā epitēlijā, elpceļu un asinsvadu gludajā muskulatūrā, kā arī audu un alveolārajos makrofāgos, turklāt *TGF-β1* veicina makrofāgu migrāciju elpceļu epitēlijā (de Boer et al., 1998; Takizawa et al., 2001). Izteikta *TGF-β1* imūnreaktivitāte noteikta HOPS pacientu elpceļu epitēlijā un zemgļotādā, turklāt tā korelē ar bazālās membrānas biezumu un fibroblastu skaitu. Būtiski, ka izteiktu *TGF-β1* atradni novēro HOPS pacientu audos, savukārt astmas pacientu audos *TGF-β1* atrod mazāk (Vignola et al., 1997).

TGF-β1 atradne HOPS gadījumā ir pētīta saistībā ar *TGF-β1* fibrozi izraisošo efektu un audu remodelācijas aspektā. *TGF-β1* saistība ar citiem audu faktoriem ir maz pētīta – īpaši

kompleksā aspektā ar iekaisuma, pretiekaisuma, iekaisumu regulējošiem u.c. faktoriem. Pētījumu par *TGF-β1* atradni un saistību ar citiem faktoriem relatīvi veselu plaušu audu materiālā praktiski nav.

1.3.2. Audu degradācijas enzīmi un to inhibitori

ECM remodelācijas procesos iesaistās daudz audu degradācijas enzīmu. Tomēr vislielākā enzīmu grupa ir matrices metaloproteināzes (*MMP*). Savukārt audu matrices metaloproteināžu inhibitori (*TIMP*) tieši kavē *MMP* funkcijas, sekmē šūnu proliferāciju un augšanu, pasargā šūnas no apoptozes, veicina audu reģenerācijas procesus, formē un strukturē *ECM* arhitektūru (Arpino et al., 2015). *MMP* un *TIMP* disbalanss un traucēti *ECM* remodelācijas procesi kopumā ir būtiski HOPS attīstībā un veido HOPS objektīvi pārmainīto audu atradni (Srivastava et al., 2007; Chung & Adcock, 2008).

Matrices metaloproteināze-2 (*MMP-2*)

Matrices metaloproteināzes (*MMP*) ir cinka atkarīgas endopeptidāzes, kuras raksturo līdzība matrices metaloproteināzes-1 (*MMP-1*) katalītiskajam domēnam. *MMP* katalītiskais domēns satur cinka Zn^{2+} molekulu. *MMP* struktūrā Zn^{2+} molekulai ir būtiska nozīme, jo tās saistīšana katalītiskajā domēnā notur šīs proteāzes neaktīvas pēc to sintēzes, veidojot *MMP* neaktīvās formas (Van Wart & Birkedal-Hansen, 1990). *MMP* neaktīvo formu aktivēšana ir būtiska bioloģiska norise audos, kurā piedalās dažādas signālmolekulas, t.sk., ar remodelāciju tieši nesaistītas (Navratilova et al., 2016).

Atbilstoši katalītiskā domēna organizācijai un substrāta uzbūvei *MMP* iedala šādās grupās: kolagenāzes, želatināzes, stromelizīni, matrilizīni, membrānas tipa matrices metaloproteināzes (White, 2015). Matrices metaloproteināze-2 (*MMP-2*) pieder želatināzēm, ko atspoguļo arī tās cits nosaukums – želatināze A (Pardo et al., 1997). *MMP-2* galvenie substrāti ir I, II, III, IV, V, VII, X, XI un XIV tipa kolagēns, želatīns, elastīns, fibronektīns, vitronektīns, laminīns, versikāns, agrekāns, kas visi veido būtisku *ECM* saistaudu daļu un tādu epitēlija bazālajā membrānā (Gueders et al., 2006). *MMP* degradē citokīnus, citokīnu receptorus un augšanas faktoru receptorus (Visse & Nagase, 2003; Piotrowski et al., 2009), piemēram, *IL-1α* un *TNF-α* (Solli et al., 2013). *MMP* piedalās arī šūnu vides līdzsvara uzturēšanā, bioloģiski aktīvu signālmolekulu modulācijā, kā arī ietekmē šūnu fenotipu un funkcijas (White, 2015).

MMP-2 ietekmē *ECM* remodelāciju, veicina šūnu migrāciju saistaudos, kā arī sekmē audu bojājuma dzīšanas procesus, fibrozi un imūno šūnu migrāciju (Gueders et al., 2006; Rohani & Parks, 2015). *MMP-2* aktivē epitēlija reģenerāciju un atjaunošanos plaušu audu bojājuma gadījumā, stiprina bazālās membrānas integritāti un veicina epitēlijšūnu migrāciju, turklāt audos to atrod arī fizioloģiskās normas apstākļos (Solli et al., 2013). *MMP-2*, ko izdala cilvēka elpceļu epitēlijšūnas, aktivē saistaudu fibroblastus (Xu et al., 2002). *MMP* plaušu audos arī nodrošina imūnās atbildes reakcijas, iekaisuma šūnu migrāciju, gļotu pārprodukciju elpceļos, kā arī fibrozes signālceļus (Navratilova et al., 2016). Vesela cilvēka elpvadā un plaušu audos *MMP-2* atrod elpceļu epitēlijā, elpceļu gludajā muskulatūrā un alveolārajā epitēlijā (Solli et al., 2013), kā arī fibroblastos (La Rocca et al., 2007; Ning et al., 2007).

HOPS pacientiem ar smēķēšanas anamnēzi cigarešu dūmu ķīmiskais kairinājums izraisa epitēlijaudu bojājumu. Šajos procesos liela nozīme ir signālceļu ierosei, iekaisuma šūnu hemotaksei, migrācijai un infiltrācijai audos, proteolītiskas vides izveidošanai ar kolagenāžu, t.sk. *MMP-2* pārsvaru un kavētiem audu remodelācijas procesiem. Degradētās *ECM* komponentes darbojas līdzīgi citokīniem un veicina iekaisuma reakciju (Bagdonas et al., 2015). Palielināta *MMP-2* ekspresija un proteolītiskā aktivitāte atrasta žurku HOPS modelī plaušu epitēlijšūnās, fibroblastos un endoteliocītos (Li et al., 2002). Cilvēka HOPS skartu plaušu audu fibroblastos atrod palielinātu *MMP-2* ekspresiju un proteolītisko aktivitāti pret *ECM* komponentēm (Ning et al., 2007).

Par *MMP-2* lokālu atradni HOPS pacientu audos ir tikai atsevišķi pētījumi, savukārt relatīvas normas gadījumā – praktiski nav. *MMP-2* un *TIMP-2* ir pētīti audu remodelācijas kontekstā, taču iztrūkt pētījumu par *MMP-2* iesaisti un atradni arī citos audu notikumos un lokalizācijās.

Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors (*TIMP-2*)

Audu matrices metaloproteināžu inhibitori (*TIMP*) tieši nomāc matrices metaloproteināzes. Papildus *TIMP* funkcijas ir veicināt šūnu augšanu un novērst šūnu bojāeju apoptozes ceļā. *TIMP* regulē audu remodelācijas procesus, nodrošina līdzsvarotu *ECM* vidi un uzbūvi, nodrošina *ECM* molekulu apriti (Murphy & Nagase, 2008). Palielināts *TIMP* daudzums veicina *ECM* struktūrkomponenšu akumulāciju un izraisa fibrozi; savukārt samazināts – veicina *MMP* aktivitāti un *ECM* proteolīzi (Arpino et al., 2015). Pilnvērtīga *ECM* remodelācija plaušu audos ietver sintezēto elementu akumulācijas un audu degradācijas līdzsvaru un fizioloģisku adaptāciju, signālmolekulu izdali un šūnu savstarpējo saistību. Paātrinātu *ECM* degradāciju novēro iekaisuma

gadījumā, kur adekvāta *TIMP* izdale un funkcijas ir būtiskas orgānspecifisko šūnu un audu reģenerācijā (Eickelberg et al., 1999).

Audu matrices metaloproteināžu inhibitors-2 (*TIMP-2*) papildus veicina šūnu augšanu un novērš šūnu apoptozi (Gomez et al., 1997; Arpino et al., 2015). Neskaitot tiešu *MMP* inhibīciju, *TIMP-2* arī bloķē augšanas faktoru iedarbību uz asinsvadu endoteliocītiem, darbojoties kā endogēnais angioģenēzes inhibitors (Stetler-Stevenson & Seo, 2005). *TIMP-2* vesela cilvēka plaušu audos atrasts elpceļu un alveolārajās epitēlijšūnās, audu un alveolārajos makrofāgos, fibroblastos un miofibroblastos, endoteliocītos, gludajos miocītos (Hayashi et al., 1996; Karakiulakis et al., 2007). HOPS pacientu inducēto krēpu materiālā palielināts *TIMP-2* un *TGF-1β* daudzums tika saistīts ar labākiem plaušu funkcionālajiem rādītājiem un iekaisuma reakcijas izraisīto remodelācijas traucējumu stabilizēšanu (Ghanei et al., 2010).

TIMP-2 novērš potenciālu audu bojājumu un veicina audu dzīšanu, ko ir būtiski konstatēt veselos un HOPS hroniska iekaisuma skartos bronhu audos, t.sk. attiecībā pret audu degradācijas signālmolekulām.

1.3.3. Šūnu un audu oksidatīvā stresa radītajā bojājumā nozīmīgi faktori

Dažādi ķīmiski un fizikāli kairinātāji primāri iedarbojas uz elpceļu epitēlijšūnām, kas pilda barjerfunkciju un sāk signālpārnesi šūnu bojājuma gadījumā (Hallstrand et al., 2014). Oksidatīvais stress, kas iedarbojas uz šūnu struktūru un funkciju realizāciju, ķēdes reakcijā izraisa šūnu bojājunu, nekrozi, šūnu produktu izkļūšanu starpšūnu telpā, ierosina iekaisuma signālpārneses kaskādes un veicina iekaisuma sākšanos bojājuma vietā (Kirkham & Barnes, 2013; Antus & Kardos, 2015). Šūnu spēju samērīgi pretoties kairinātājiem, saglabājot relatīvi stabilu homeostāzi, raksturo virkne molekulāru aizsargmehānismu (MacNee, 2001; Fischer et al., 2015). Vieni no svarīgākajiem šajos aizsargmehānismos ir karstuma šoka proteīni.

Karstuma šoka proteīns-70 (*Hsp-70*)

Karstuma šoka proteīni (*Hsp*) ir mazmolekulāri šūnu savienojumi, kas piedalās fizioloģiskajā šūnu homeostāzē, taču kairinātāja ietekmē darbojas kā šūnu un audu oksidatīvā bojājuma signālmolekulas un sāk imūnās atbildes reakcijas (Kiang & Tsokos, 1998). Lielākajā daļā eikariotu šūnu atrod karstuma šoka proteīnu-25 (*Hsp-25*), -70 (*Hsp-70*), -90 (*Hsp-90*), -110 (*Hsp-110*) ar nosaukumā skaitlim atbilstošu molekulāro masu kDa. *Hsp* pilda būtiskas šūnu aizsargfunkcijas – monitorē šūnu dzīvotspēju un vielmaiņas procesus (Ang et al., 1991), uztur

homeostāzes aktivitāti un nodrošina šūnu aizsardzību pret dažādiem kairinātājiem, t.sk. oksidatīvo stresu (Calderwood, 2007). Vides faktori (ultravioletais starojums, smago metālu ekspozīcija), dažādi kairinātāji (fizikāli, ķīmiski), patoloģiskas norises (infekcijas, kanceroģenēze), kā arī fizioloģiskas norises (šūnu augšana, diferenciācija) veicina *Hsp* sintēzi, kas uzskatāma par šūnu stresa atbildes reakciju (Kiang & Tsokos, 1998; Tsan & Gao, 2004). *Hsp-70* izdali tieši veicina oksidatīvais stress, nodrošinot aizsardzību šūnu un audu bojājumam visā cilvēka organismā, t.sk. plaušās (Qu et al., 2015).

Hsp-70 piedalās citu makromolekulāru savienojumu sintēzē un pārveidošanā intracelulāri, nodrošinot šūnu aizsargfunkcijas dažādiem kairinātājiem (t.sk. bojāto šūnu struktūru atjaunošanu), šūnas vielmaiņas procesus, veicinot šūnu rezistenci pret kairinātāju iedarbību, kā arī šūnu fizioloģisko funkciju atjaunošanos pēc kairinātāja iedarbības (Kiang & Tsokos, 1998). *Hsp-70* novērš proteīnu denaturāciju un agregāciju audos pēc ķīmisku un fizikālu faktoru ietekmes (Qu et al., 2015). *Hsp-70* regulē citokīnu produkciju, iedzimto un iegūto imunitāti, kā arī piedalās iekaisuma reakcijās (Dong et al., 2013). Karstuma šoka proteīni ierosina iekaisuma citokīnu *TNF-α*, *IL-1*, *IL-6* un *IL-12* izdali no monocītiem, makrofāgiem un dendrītiskajām šūnām (Tsan & Gao, 2004).

Reaktīvā skābekļa brīvie radikāļi kā oksidatīvā stresa forma veicina šūnu aizsargspēju izsīkumu un izraisa šūnu bojāeju. Oksidatīvā stresa ietekmē izzūd proteāžu un antiproteāžu balanss, kā arī tiek traucēti remodelācijas procesi. *Hsp-70* kā oksidatīvā stresa marķieris ir nozīmīgs HOPS patoģenēzē (Fischer et al., 2011). Cilvēka plaušu audos atrasts palielināts *Hsp-70* daudzums pacientiem ar HOPS un smēķētājiem, turklāt šī atradne korelē ar slimības smagumu. Šajā pašā pētījumā atrasts, ka cigarešu dūmu ekspozīcija elpceļu epitēlijšūnu kultūrās veicināja *Hsp-70* izdali, kas savukārt veicināja *IL-8* izdali (Dong et al., 2013). Pretēji, – samazināts *Hsp-70* daudzums – tika atrasts cilvēka elpceļu gludajos miocītos HOPS pacientiem. Šajā pašā pētījumā HOPS žurku modelī ilgstoša smēķēšana izraisīja *Hsp-70* samazināšanos plaušu audos (Xie et al., 2010). Tomēr par vesela cilvēka audiem un tādiem, kurus skāris HOPS, šūnu oksidatīvā stresa marķieru raksturojums nav atrasts, līdz ar to ir grūti spriest par patieso karstuma šoka proteīnu atradni audos ontoģenētiskā aspektā.

1.3.4. Audu remodelācijā nozīmīgu faktoru atradne ontoģenēzes aspektā

Plaušu audu remodelācijas pārmaiņas ietver plaušu plasticitātes pārmaiņas, kas beidzas ar plaušu funkciju izsīkumu (Lowery et al., 2013). Plaušu plasticitāti nodrošina *ECM* elastīgās un

kolagēnās šķiedras, fibronektīns, proteoglikāni, kā arī asinsvadu bazālo membrānu strukturālās komponentes (Calabresi et al., 2007). Elastīgās šķiedras, kas nodrošina plaušu elasticitāti, novecošanas rezultātā sabrūk vai pat izzūd, turklāt tiek izjaukta *ECM* elastīgo un kolagēno šķiedru savstarpējā saistība. Savukārt kolagēna šķiedru daudzums *ECM* palielinās, kas norāda uz fibrotiskiem procesiem novecošanas gaitā (Lalley, 2013; Brandenberger & Mühlfeld, 2017).

Remodelācijā nozīmīgu faktoru disbalanss ir viena no būtiskākajām novecošanas pazīmēm, kas saistīta ar traucētu *ECM* degradāciju un reģenerāciju. *TIMP-2* ekspresijas intensitāte būtiski palielinās hronoloģiskas novecošanas gaitā, kas veicina vecuma izraisītu plaušu fibrozi (Calabresi et al., 2007). Tajā pašā laikā uz palielināta *TIMP-2* daudzuma fona *MMP-2* ekspresija plaušās palielinās ar vecumu, turklāt izraisot novecošanas radīto saistaudu fibroblastu fenotipu, kā arī izmaina *ECM* uzbūvi. Remodelācijas faktoru disbalanss veicina nepilnīgas *ECM* struktūras izveidošanos (Brew & Nagase, 2010). *TIMP-2* un *MMP-2* disbalansu plaušu audos ietekmē arī *TGF-β1* daudzuma palielināšanās novecojot (Hansen et al., 2015). To skaidro ar *TIMP-2* inhibējošo ietekmi uz *TGF-β1*, savukārt *MMP-2* un *TGF-β1* sinerģisko ekspresiju audos neatkarīgi no *TIMP-2* izraisa mehānismi, kas saistīti ar iekaisuma fonu novecojušos plaušu audos (Sueblinvong et al., 2012). Būtiski, ka izteikta *MMP* izdale cilvēka plaušās novecošanas gaitā ir saistīta ar samazinātu iedzimtās imunitātes funkciju (Hansen et al., 2015).

Galvenokārt audu remodelācijā nozīmīgi faktori aprakstīti atsevišķos pētījumos un ierobežota skaita indivīdiem, tādēļ datu par matrices metaloproteināžu un to audu inhibitoru sadales tipiem korelācijā/bez tādas ar citiem faktoriem veselos un HOPS skartos plaušu audos trūkst.

1.4. Audu antimikrobās aizsardzības raksturojums

Plaušu antimikrobiālā aizsardzība lielākoties pētīta saistībā ar infekciju slimībām, taču audu aizsardzība pret dažādiem patogēniem ir aktuāla gan vesela cilvēka plaušās, gan neinfekciozo slimību gadījumā. Elpceļu kolonizācija ar ārvides baktērijām ir bieža problēma HOPS pacientiem, kam hroniska iekaisuma apstākļos ir traucēta plaušu audu lokālā imunitāte (Sethi & Murphy, 2008).

Viens no galvenajiem plaušu lokālās imunitātes faktoriem ir zvanveida receptoru (*toll like receptor* (*TLR*)) saimes aktivācija, ko realizē dažādi endogēni un eksogēni ligandi, tostarp vairāki ar iekaisumu saistīti signālceļi. Šādas aktivācijas sekas ir iekaisuma citokīnu un defensīnu izdale audos galvenokārt no elpceļu epitēlijšūnām (Boodoo et al., 2006; Klüver et al., 2006; Kato & Schleimer, 2007).

1.4.1. Cilvēka beta defensīnu raksturojums

Cilvēka beta defensīni (*hBDs*) ir mazmolekulāri peptīdi, kas sastāv no 38–50 aminoskābēm, un to molekulārā masa ir 4–5 kDa (Verma et al., 2007). Abu defensīnu saimes kodējošie gēni atrodas 8. hromosomas p22–23 reģionā (*8p22–23*), kas norāda uz defensīnu kopīgo izcelsmi. Beta defensīni aizsargā ādu un gļotādas elpošanas, urīnizvades, gremošanas sistēmā un dzimumsistēmā. Tie darbojas kā iedzimtās imunitātes efektori un sekmē antigēnu specifisko humorālo un šūnu imunitāti (Lehrer & Ganz, 2002; Ganz, 2003; Hazlett & Wu, 2011). Cilvēka organismā beta defensīni funkcionē ne tikai kā iedzimtās imunitātes antimikrobiālie aģenti, bet arī veicina adaptīvo imunitāti. Defensīnus izdala galvenokārt epitēlijšūnas un imūnkompetentās šūnas (leikocīti, limfocīti, monocīti, dendrītiskās šūnas) (Yang et al., 2002; Oppenheim et al., 2003; Hazlett & Wu, 2011). Zināms, ka *hBD-1*, *hBD-2*, *hBD-3* un *hBD-4* veicina makrofāgu un tuklo šūnu hemotaksi (Soruri et al., 2007).

Neskatoties uz plašo, selektīvi katram orgānam eksistējošo defensīnu klāstu, galvenais antimikrobiālais defensīns plaušās ir cilvēka β defensīns-2 (*hBD-2*). Pētījumu par *hBDs* ir ļoti maz un tie lielākoties akcentē infekciozo slimību norisi. Defensīnu atradne neinfekciozu veselu un HOPS skartu plaušu audos līdz šim nav pētīta.

Cilvēka β defensīns-2 (*hBD-2*)

hBD-2 ir labi zināms defensīns, kura aktivitāti nosaka baktēriju produkti un iekaisuma citokīni, kas normā tiek izdalīti iekaisuma laikā (Yang et al., 2002). *hBD-2* ir īpaši aktīvs pret gramnegatīvām baktērijām un sēnītēm. *hBD-2* darbojas sinerģiski ar antibakteriālajiem proteīniem, piemēram, lizozīmu un laktoferīnu. Dažādi beta defensīna-2 (*hBD-2*) ekspresijas līmeņi atrodami dažādu orgānu epitēlijos. Interesanti, ka *hBD-2* līmenis palielinās ķermeņa vispārējā iekaisuma gadījumā. Šis defensīns ir limfocītu, monocītu, makrofāgu, neitrofilo leikocītu un nenobriedušu dendrītisko šūnu hemotakses faktors (Yang et al., 2002; Jarczak et al., 2013). Interesanti, ka fizioloģiskās beta defensīnu koncentrācijas var paaugstināt iekaisuma citokīnu un hemokīnu ekspresiju infekcijas vai baktēriju produktu trūkuma gadījumā, ko nodrošina cilvēka perifēro asiņu monocīti. Šajās šūnās *hBD-1* un *hBD-2* (bet ne *hBD-3*) ir spēcīgi citokīnu izdales ierosinātāji (Menendez & Brett Finlay, 2007). *hBD*-2 izdali elpceļu epitēlijšūnu kultūrā ierosina baktērijas, vīrusi, sēnītes, kā arī citokīni *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-7*, *IL-8*, *IL-10*, *IL-12* un *TNF-α* (Kao et al., 2004; Li et al., 2015).

HOPS pacientu bronhoalveolārā (*BAL*) šķidruma analīze norāda uz paaugstinātu *hBD-2* daudzumu, palielinātu neitrofilo leikocītu skaitu un izteiktu hemotaksi, kā arī samazinātu neitrofilo leikocītu apoptozi (Pace et al., 2011). Cilvēka plaušu audos, kas iegūti no centrālajiem elpceļiem, *hBD-2* daudzums HOPS pacientiem, kas smēķē, ir samazināts, bet HOPS pacientiem, kas nesmēķē, tas līdzinās *hBD-2* daudzumam kontroles grupas pacientu audos. Distālajos elpceļos *hBD-2* daudzums parasti palielinās visiem HOPS pacientiem neatkarīgi no smēķēšanas (Pace et al., 2012). Cilvēka elpceļu epitēlijšūnu kultūrās smēķējošiem HOPS pacientiem *hBD-2* atrasts samazināts, lai gan *hBD-2* izdali ierosināja antigēnu ekspozīcija (Arnason et al., 2017). Cilvēka HOPS plaušu audu materiālā *hBD-2* aktīvi tiek izdalīts distālo bronhiolu epitēlijā, turklāt tā līmenis korelē ar *IL-8* daudzumu (Liao et al., 2012). Interesanti, ka šis defensīns mainās plaušu alergēnu ietekmē. Tā, *Th2* citokīns *IL-4* samazina šūnu antimikrobiālās aizsardzības funkcijas, jo viens no iemesliem ir *hBD-2* samazināta produkcija elpceļos ar alerģijas radītām pārmaiņām (Beisswenger et al., 2006). Tāpat cilvēka plaušu epitēlijšūnu kultūrās *hBD-2* ekspresiju veicina *TNF-α*, bet ne *IL-6*, kas norāda uz endogēni sekretēto iekaisuma citokīnu lomu *hBD-2* izdalē (Harder et al., 2000). Genoma kopiju skaits nosaka funkcionālo *hBD-2* izdali cilvēka elpceļu epitēlija šūnās HOPS gadījumā, norādot arī uz ģenētisko faktoru lomu, turklāt defensīnu transkripciju būtiski veicina *TNF-α* (Janssens et al., 2010).

Jāatzīmē, ka ir tikai atsevišķi darbi par *hBD-2* atradni HOPS pacientiem vai vispār plaušās, un tie paši skar mazu pacientu skaitu.

Cilvēka β defensīns-3 (*hBD-3*)

Cilvēka β defensīns-3 (*hBD-3*) pieder cilvēka beta defensīnu saimei. *hBD-3* ir molekula ar baktericīdām funkcijām (Haarmann et al., 2015). *hBD-3* piemīt antibakteriāla darbība pret gramnegatīvām un grampozitīvām baktērijām, sēnītēm, vīrusiem ar apvalkiem. *hBD-3* molekulas audos izdalās nepārtraukti, veidojot pamatlīmeni, vai arī izteiktāk pēc ierosinoša signāla, turklāt *hBD-3* darbojas kā hemotakses faktors (Harder et al., 2001).

Izmantojot reālā laika polimerāzes ķēdes reakciju (*real-time polymerase chain reaction* (*RT-PCR*)), noskaidrots, ka *hBD-3* gēna ekspresija (*mRNA* ekspresija) norit ādā, trahejā, mēlē, rīkles mandelēs, kā arī nedaudz mazākā līmenī siekalu dziedzeros, endometrijā, placentā, nierēs, kaulu smadzenēs, tīmusā, resnajā zarnā, kuņģī, aizdegunes mandelē, rīklē, balsenē. *hBD-3* ekspresiju var ierosināt arī acs epitēlijā – radzenē, konjunktīvā. *hBD-3* izdale iekaisušos audos ir nedaudz izteiktāka kā veselos (Dhople et al., 2006; Hazlett & Wu, 2011). *hBD-3* ekspresiju ierosina ārēji signāli, tostarp *IL-1*, *TNF-α*, *INF-γ*, gramnegatīvas un grampozitīvas baktērijas (Harder et al.,

2001; Dhople et al., 2006). *hBD-3* piemīt plaša antibakteriāla darbība pret daudziem patogēniem un antibiotiku rezistentajiem mikrobiem. Tāpat šis defensīns ir hemotakses faktors (Wu et al., 2011; Haarmann et al., 2015). Beta defensīni un izteiktāk *hBD-3* ne tikai iedarbojas pret mikrobu ierosinātājiem, bet arī maina un kavē neitrofilo leikocītu apoptozi, kas ir būtiska iekaisuma reakciju modulējoša funkcija (Nagaoka et al., 2008).

Cilvēka β defensīns-4 (*hBD-4*)

Cilvēka β defensīna-4 (*hBD-4*) gēns atklāts tikai 2001. gadā, kad tika atrasta 72 aminoskābju kodējoša sekvence blakus pārējo beta defensīnu gēniem. Mērķtiecīgi *hBD-4* pētīts tikai pēdējos gados, jo ir ļoti maz zināms par šī defensīna bioloģisko lomu (García et al., 2001*a*). Šis defensīns ir tikai 20–25 % apjomā līdzīgs pārējiem cilvēka beta defensīniem, savukārt par 88–100 % tas līdzinās primātu beta defensīniem. Cilvēka audos *hBD-4* visvairāk atrasts kuņģī, sēkliniekos, kā arī mazākā daudzumā neitrofilajos leikocītos, nieru kanāliņu epitēlijā, plaušu epitēlijā, dzemdē, vairogdziedzerī, smaganās, ādā, gremošanas traktā un locītavu skrimslī (García et al., 2001*a*; Jarczak et al., 2013). *hBD-4* ir izteikta antimikrobiāla daba pret *Pseudomonas aeruginosa* un *Escherichia coli*, turklāt *hBD-4* ir funkcionāli aktīvāks par *hBD-2* un *hBD-3*. Veselu plaušu audos *hBD-4* atrasts bronhu un bronhiolu epitēlijā, bet ne alveolārajā epitēlijā. *hBD-4* atrasts arī neitrofilajos leikocītos un bronhu strutainajās masās iekaisuma gadījumā, turklāt tā palielināts daudzums novērots akūtas, bet ne hroniskas elpceļu infekcijas gadījumā (Yanagi et al., 2005). Iekaisuma citokīni *IL-1α*, *IL-6* un *TNF-α* neiedarbojas uz *hBD-4* ekspresiju mazo elpceļu epitēlijšūnās, kas norāda uz potenciālu *hBD-4* lomu citos – ar iekaisuma reakciju nesaistītos – lokālos audu procesos (García et al., 2001*a*).

Ņemot vērā *hBD-4* funkcionālo pārākumu, salīdzinot tā darbības efektus ar *hBD-2* un *hBD-3*, šī defensīna analīze veselu un ar HOPS saslimušo indivīdu plaušu audos sniegtu būtisku papildinājumu zināšanām par antimikrobiāliem aizsargmehānismiem elpošanas sistēmā.

1.4.2. Audu antimikrobās aizsardzības faktoru atradne ontoģenēzes aspektā

Viena no novecošanas būtiskākajām sastāvdaļām ir imunitātes novecošana (*immunosenescence*), ko primāri skaidro ar imūno šūnu disfunkciju un iekaisuma mediatoru palielinātu vai samazinātu izdali novecošanas iekaisuma gadījumā (Franceschi et al., 2007). Diemžēl imūnās sistēmas aizsargspēju samazināšanās novecojot veicina dažādu slimību veidošanos. Vecāka gadagājuma indivīdiem būtiski palielinās infekciju slimību risks, ko izraisa

adaptīvās imunitātes efektoro spēju samazināšanās, tādēļ iedzimtās imunitātes funkciju nodrošinājums ir īpaši būtisks (Castañeda-Delgado et al., 2017). Cilvēka beta defensīni ir viens no vissvarīgākajiem faktoriem iedzimtās imunitātes uzturēšanā novecojot, uz ko norāda palielināts seruma *hBD-2* daudzums vecākiem indivīdiem (Castañeda-Delgado et al., 2013; Jarczak et al., 2013). Seruma *hBD-2* negatīva korelācija ar seruma citokīniem *IL-4*, *IL-6*, *IL-10* un *TNF-α* norāda uz šo signālmolekulu savstarpēju mijiedarbību vispārējās imunitātes funkciju nodrošināšanā vecāka gadagājuma indivīdiem (Castañeda-Delgado et al., 2017). Kopumā datu par defensīnu atradni plaušu audos un to ietekmi uz antimikrobiālo funkciju vecuma aspektā praktiski nav.

Kopumā dati par veselu plaušu citokīnu atradni dažādās audu grupās un lokalizācijās trūkst, turklāt pētījumos nav veikta plašāka citokīnu klāsta kompleksa izpēte, ietverot vairāku marķieru atradni.

Būtiski, ka dažādu marķieru pētījumos tos apskata kompleksi, aprakstot saistītu iekaisuma un citu norišu (fibrozes, audu destrukcijas u.c.) ainu HOPS skartos plaušu audos, tomēr visbiežāk ir plaši pētīti tādi marķieri, piemēram, iekaisuma citokīni *IL-1α*, *IL-8*, *TNF-α*, pretiekaisuma citokīns *IL-10*, remodelācijas marķieris *MMP-2*, augšanas faktors *TGF-β*, kā arī antimikrobiālais peptīds *hBD-2*.

Šajā pētījumā kompleksi pētīts daudz plašāks faktoru klāsts, ietverot arī maz pētītus faktorus (kopskaitā piecpadsmit), – iekaisuma citokīnus *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-α*, regulējošos citokīnus *IL-7* un *IL-12*, pretiekaisuma citokīnu *IL-10*, audu augšanas faktoru *TGF-β1*, audu degradācijas enzīmu *MMP-2* un tā inhibitoru *TIMP-2*, šūnu un audu oksidatīvā stresa radīto bojājuma marķieri *Hsp-70*, kā arī antimikrobās aizsardzības faktorus *hBD-2*, *hBD-3* un *hBD-4*. Kopumā šo faktoru izvēle balstīta uz pieejamo literatūru, kurā apgalvots, ka HOPS morfopatoģenēzi nosaka šūnu un audu bojājums oksidatīvā stresa apstākļos, hroniska iekaisuma veidošanās ar attiecīgu audu bojājumu, kā arī audu lokālās imunitātes pārmaiņas ar audu antimikrobiālās aizsardzības pārmaiņām tai skaitā.

Līdz šim pretrunīgi un solitāri dati iegūti gan no dzīvnieku pētījumu HOPS modeļa, gan cilvēka HOPS skartu šūnu kultūru pētījumiem. Parasti tieši HOPS pacientu dati pētīti nelielam slimnieku klāstam audu šķidrumos un šūnu kultūrās, ko ir nosacīti grūti attiecināt uz patiesajām audu norisēm. Tāpat pētījumos vispār trūkst ontoģenētiskā aspekta. Tā, piemēram, relatīvi vienkārši veicami statistiskie aprēķini, izmantojot vecuma aspektu vai vecuma grupas, pētījumos praktiski nav analizēti.

Iepriekš minētais nosaka pētījuma aktualitāti un pamato pētījuma nozīmi morfoloģijā, fundamentālajā un klīniskajā pulmonoloģijā.

2. MATERIĀLS UN METODES

2.1. Morfoloģiski izmeklējamais materiāls

2.1.1. HOPS pacientu pētījuma grupa

Pētījuma pacientu grupa bija 40 pacienti ar klīniski un funkcionāli noteiktu HOPS diagnozi. HOPS diagnoze un slimības smaguma pakāpe tika noteikta pēc vispārpieņemtajiem definētajiem diagnostiskajiem kritērijiem.

Pētījuma pacientu atlasei tika izstrādāti iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji, kas samazina iespējamo sistemātisko kļūdu ietekmi uz pētījuma rezultātiem.

Iekļaušanas kritēriji pētāmajā grupā:

1) pētāmajā grupā iekļauj klīniski un funkcionāli diagnosticētus un novērtētus HOPS gadījumus atbilstoši HOPS ārstēšanas iniciatīvas (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (*GOLD*)) vadlīniju definētajiem diagnostiskajiem kritērijiem;
2) pacienti ar HOPS atbilstošu simptomu anamnēzi (regulārs klepus, sēkšana, elpas trūkums); turklāt, lai pacienta simptomus izvērtētu kritiski un objektīvi, izmantotas divas anketas:
    a) modificētā Medicīnas pētniecības padomes skala (*modified Medical Research Council* (*mMRC*) *Scale*);
    b) HOPS novērtēšanas tests (*COPD Assesment Test* (*CAT*));
3) persistējoši un progresējoši respiratorie simptomi;
4) ar elpceļu disfunkciju saistīti simptomi parādījušies 30 līdz 50 gadu vecumā, turklāt tie progresē;
5) pētāmajā grupā iekļauj pacientus ar aizdomām par HOPS, ko nosaka klīniskās un/vai funkcionālās pazīmes;
6) oksidatīvā stresa riska faktori (t.sk. smēķēšana, arodriski pacienta anamnēzē);
7) HOPS ar stabilu slimības norises gaitu;
8) vāja vai negatīva atbildes reakcija uz inhalējamiem kortikosteroīdiem.

Izslēgšanas kritēriji pētāmajā grupā:

1) citas elpceļu slimības (astma, pneimonija, bronhīts u.c.), ar ko varētu izskaidrot klīniskos simptomus un spirometrijas rezultātus;
2) anamnēzē ar elpceļu disfunkciju saistīti simptomi parādījušies bērnībā; elpošanas traucējumi mijas ar remisijas periodiem;
3) pacienti, kuriem stacionēšanās reizē konstatē HOPS uzliesmojumu, ko raksturo respiratoro simptomu pasliktināšanās, salīdzinot ar ikdienas variabilitāti;
4) pacients elpošanas traucējumu mazināšanai lieto bronhodilatatorus (ātras un lēnas darbības beta agonistus) un inhalējamos kortikosteroīdus, un pēc to lietošanas uzlabojas pacienta plaušu funkcionālie rādītāji (reversibilitātes tests);
5) jauktais HOPS/astmas fenotips ar elpceļu obstrukciju, kas nav pilnīgi reversibls, bet to pavada palielinātas reversibilitātes pazīmes;
6) HOPS pasliktināšanās saistībā ar citu elpceļu slimību (akūtu vai hronisku);
7) akūta elpceļu saslimšana (pneimonija, bronhīts);
8) rutīnas histoloģiskajā izmeklēšanā konstatē audu pārmaiņas, piemēram, asiņošanu, akūtu iekaisumu (dažādās formās), onkoloģiskas pārmaiņas;
9) ir citas slimības (autoimūnas, onkoloģiskas, kardiovaskulāras, sistēmiskas iekaisuma slimības, kā arī atopija, eozinofilija).

Pētījumā tika iekļauti 40 HOPS pacienti ar vieglas līdz smagas norises HOPS. No pētījuma pacientiem 39 pacienti bija vīrieši, bet viens pacients – sieviete.

No visiem HOPS pacientiem 36 pacientiem (šifrs Nr. 4–8, 12, 13–16, 18, 19–40, 44–46) plaušu audu materiāls tika iegūts fibrobronhoskopiskās izmeklēšanas laikā lokālā anestēzijā ar videobronhoskopu, iegūstot vairākas bronhu gļotādas biopsijas no labās daivas segmentārajiem bronhiem diagnostiskiem mērķiem laika posmā no 2012. līdz 2018. gadam. No visiem HOPS pacientiem četriem (šifrs Nr. 9–11, 17) audu materiāls iegūts no RSU AAI audu materiālu kolekcijas. Audi savākti laika posmā no 1998. līdz 1999. gadam.

HOPS pacientu vecums variēja no 53 līdz 88 gadiem. Pētījumā iekļauto pacientu vidējais vecums (gados) ± *SD* [95 % *CI*] bija 68,73 gadi ± 9,419 gadi [65,71; 71,74].

HOPS ilgums ir zināms 34 pacientam. HOPS ilgums (gados) variēja no viena gada līdz 25 gadiem. Vidējais HOPS ilgums (gados) ± *SD* [95 % *CI*] bija 4,765 gadi ± 0,8907 gadi [2,953; 6,577].

Smēķēšanas fakts ar aprēķinātu paciņu gadu rādītāju reģistrēts 35 HOPS pacientiem. Paciņu gadu skaits variēja no 10 līdz 70 *p/g*. Vidējais paciņu gadu skaits (*p/g*) ± *SD* [95 % *CI*] bija 40,671 *p/g* ± 2,4406 *p/g* [35,711; 45,631]. 34 smēķētāji bija vīrieši, bet viena smēķētāja – sieviete.

Informācija par HOPS pacientiem (šifrs, vecums (gadi), dzimums, diagnoze, HOPS ilgums (gadi), smēķēšana (*p/g*)) apkopota 2.1. tabulā.

2.1. tabula

Informācija par 40 pacientiem ar HOPS diagnozi

Nr.p.k.	Šifrs	Vecums (gados)▲	Dzimums	HOPS ilgums (gadi)	Smēķēšana (*p/g*)
1	5	53	*V*	10	50
2	27	53	*V*	-	30
3	13	55	*V*	3	23
4	22	55	*V*	2	42
5	37	56	*V*	12	30
6	17	57	*V*	-	-
7	18	58	*V*	3	40
8	12	60	*V*	1	30
9	15	60	*V*	25	42
10	24	60	*V*	1	-
11	9	61	*V*	-	-
12	40	62	*V*	1	40
13	19	64	*S*	9	42
14	26	64	*V*	1	37
15	4	65	*V*		45
16	28	65	*V*	10	10
17	31	65	*V*	6	48
18	36	66	*V*	1	20
19	11	68	*V*	-	-
20	14	69	*V*	1	40
21	45	71	*V*	7	58
22	6	72	*V*	3	50
23	20	72	*V*	1	53
24	7	73	*V*	9	55
25	16	73	*V*	1	65
26	21	73	*V*	16	30
27	39	73	*V*	5	50
28	10	74	*V*	-	-
29	34	74	*V*	4	55
30	35	74	*V*	1	50
31	23	75	*V*	3	60

2.1. tabulas turpinājums

Nr.p.k.	Šifrs	Vecums (gados)▲	Dzimums	HOPS ilgums (gadi)	Smēķēšana (*p/g*)
32	29	75	*V*	1	45
33	46	77	*V*	1	30
34	8	78	*V*	5	43,5
35	33	78	*V*	3	30
36	30	79	*V*	5	50
37	38	83	*V*	2	70
38	25	85	*V*	3	20
39	32	86	*V*	1	30
40	44	88	*V*	5	10

Saīsinājumi: *S* – sieviete; *V* – vīrietis; HOPS – hroniski obstruktīva plaušu slimība; *p/g* – paciņu gadi (smēķēšanas ilgums, kas ekvivalents vienas cigarešu paciņas izsmēķēšanai dienā; viena cigarešu paciņa dienā vienu gadu veido vienu paciņu gadu).

Ar spirometrijas metodi 35 pacientiem tika noteikti plaušu funkcionālie mērījumi FEV_1 (forsētas izelpas vienas sekundes tilpums: procentuāli (%) (*percentage of predicted FVC value*) un tilpumvienībās (litri)), *FVC* (forsētā vitālā kapacitāte: procentuāli (%) un tilpumvienībās (litri)), kā arī aprēķināts Tiffno indekss (*Tiffeneau–Pinelli index*) jeb attiecība starp FEV_1 un *FVC*. *FVC* ir gaisa daudzums, ko izelpo pēc pilnas ieelpas maksimāli straujas un pilnīgas izelpas laikā. FEV_1 ir forsētas izelpas pirmās sekundes tilpums jeb gaisa daudzums, ko izelpo pirmajā sekundē pēc *FVC* manevra sākšanas (Nathell et al., 2007).

HOPS pacientiem noteiktie plaušu funkcionālie mērījumi:

- FEV_1 (%) variēja no 20,4 % līdz 100 %, vidējais FEV_1 (%) ± *SD* [95 % *CI*] bija 47,937 % ± 2,9529 % [41,936; 53,938];
- FEV_1 (L) variēja no 0,61 L līdz 3,10 L, vidējais FEV_1 (L) ± *SD* [95 % *CI*] bija 1,3689 L ± 0,09352 L [1,1788; 1,5589];
- *FVC* (%) variēja no 19,33 % līdz 95,8 %, vidējais *FVC* (%) ± *SD* [95 % *CI*] bija 67,033 % ± 3,1092 % [60,714; 73,351];
- *FVC* (L) variēja no 0,74 L līdz 4,55 L, vidējais *FVC* (L) ± *SD* [95 % CI] bija 2,5163 L ± 0,13101 L [2,25; 2,7825];
- attiecība starp FEV_1 un *FVC* (FEV_1/FVC) variēja no 0,289 līdz 0,7251, vidējā attiecība FEV_1/FVC ± *SD* [95 % *CI*] bija 0,5097 ± 0,0180 [0,473; 0,5464].

Attiecība starp FEV_1 un *FVC* (FEV_1/FVC) < 0,7 (jeb < 70 %) (33 pacientiem) (atbilstoši *GOLD* vadlīnijām) apstiprināja persistējošus gaisa plūsmas traucējumus elpceļos, kas saistīti ar obstruktīviem ventilācijas traucējumiem. FEV_1/FVC attiecība mazāka par piecām percentīlēm no

FEV_1/*FVC* normas zemākās vērtības tika saistīta ar elpceļu obstrukciju neatkarīgi no vadlīnijām (Globālā HOPS iniciatīva (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (*GOLD*)), Amerikas Torakālā savienība (*American Thoracic Society* (*ATS*)), Eiropas Respiratorā savienība (*European Respiratory Society* (*ERS*)), Britu Torakālā savienība (*British Thoracic Society* (*BTS*))) (Swanney et al., 2008). *FEV_1*/*FVC* attiecība ≥ 0,70, bet samazināti *FEV_1* (%) un *FVC* (%) mērījumi (vienam pacientiem, kam veikti plaušu funkcionālie mērījumi) tāpat norāda uz elpceļu obstrukciju un obstruktīviem elpošanas traucējumiem, izslēdzot plaušu restriktīvos traucējumus vai fizioloģisko normu ar īpašiem nosacījumiem (liels augums, liela muskuļmasa u.c.), ko nosaka elpceļu obstrukcija mazākajos elpceļos vai izteikti samazināti citu mērījumu rezultāti (D'Aquino et al., 2010; Lee et al., 2016; Aaron et al., 2017; Bokov et al., 2017; Vogelmeier et al., 2017; Dos Santos Andreata et al., 2019) (2.2. tabula).

2.2. tabula

Pacientu HOPS smaguma pakāpe un plaušu funkcionālie mērījumi

Nr.p.k.	**Šifrs**	**Vecums (gadi)▲**	**Dzimums**	**HOPS smaguma pakāpe**	***FEV_1* (%)**	***FEV_1* (L)**	***FVC* (%)**	***FVC* (L)**	$\frac{FEV_1}{FVC}$
1	5	53	*V*	III	45,9	1,50	65,3	2,73	0,4909
2	27	53	*V*	IV	26,7	0,87	44,3	1,80	0,4805
3	13	55	*V*	II	60,5	2,06	74,4	3,16	0,6502
4	22	55	*V*	III	31,7	1,10	48,8	2,13	0,5186
5	37	56	*V*	IV	21,0	0,73	33,0	1,52	0,2924
6	17	57	*V*	-	-	-	-	-	-
7	18	58	*V*	III	42,0	1,31	63,0	2,49	0,5260
8	12	60	*V*	I	100,0	3,10	80,0	4,55	0,6813
9	15	60	*V*	II	62,3	1,65	76,0	2,52	0,5249
10	24	60	*V*	III	38,6	1,39	61,7	2,83	0,4904
11	9	61	*V*	-	-	-	-	-	-
12	40	62	*V*	II	71,3	2,25	95,1	3,82	0,5763
13	19	64	*S*	III	41,0	0,86	69,0	1,74	0,4940
14	26	64	*V*	II	71,5	2,12	92,0	3,48	0,6084
15	4	65	*V*	II	52,3	1,60	52,3	2,95	0,5420
16	28	65	*V*	IV	20,4	0,61	19,3	0,74	0,4227
17	31	65	*V*	III	44,0	1,43	71,0	2,99	0,4800
18	36	66	*V*	II	70,6	2,17	95,8	3,80	0,5667
19	11	68	*V*	-	-	-	-	-	-
20	14	69	*V*	II	60,6	1,90	63,6	2,62	0,7251
21	45	71	*V*	III	39,2	0,93	58,0	1,79	-
22	6	72	*V*	II	-	-	-	-	-
23	20	72	*V*	III	43,7	1,04	60,9	1,90	0,5127
24	7	73	V	II	53,0	1,43	61,9	2,20	0,6112

2.2. tabulas turpinājums

Nr.p.k.	Šifrs	Vecums (gadi)▲	Dzimums	HOPS smaguma pakāpe	FEV_1 (%)	FEV_1 (L)	FVC (%)	FVC (L)	$\frac{FEV_1}{FVC}$
25	16	73	V	III	30,4	0,95	39,9	1,65	0,5773
26	21	73	V	II	62,0	1,70	92,1	3,27	0,4968
27	39	73	*V*	III	39,1	1,04	80,4	2,81	0,3696
28	10	74	*V*	-	-	-	-	-	-
29	34	74	*V*	III	35,3	0,82	57,8	1,77	0,4642
30	35	74	*V*	II	54,0	1,30	67,0	1,70	0,6039
31	23	75	*V*	III	31,5	0,94	54,9	2,17	0,4330
32	29	75	*V*	III	33,0	0,99	56,7	2,37	0,4168
33	46	77	*V*	II	68,0	1,91	82,0	3,06	0,6238
34	8	78	*V*	III	35,0	0,86	95,0	2,98	0,2890
35	33	78	*V*	II	53,5	1,42	92,5	3,27	0,4334
36	30	79	*V*	IV	25,7	0,69	54,2	1,97	0,3529
37	38	83	*V*	II	69,1	1,78	77,9	2,72	0,6532
38	25	85	*V*	III	38,3	0,84	64,1	1,93	0,4318
39	32	86	*V*	II	57,3	1,58	60,4	2,29	0,5791
40	44	88	*V*	III	49,6	1,04	86,2	2,35	0,4114

Saīsinājumi: *S* – sieviete; *V* – vīrietis; I, II, III, IV – HOPS smaguma pakāpes; FEV_1 (%) – forsētas izelpas vienas sekundes tilpums procentuāli; FEV_1 (L) – forsētas izelpas vienas sekundes tilpums litros; *FVC* (%) – forsētā vitālā kapacitāte procentuāli; *FVC* (L) – forsētā vitālā kapacitāte litros; FEV_1/FVC – FEV_1 (L) attiecība pret *FVC* (L) jeb Tiffno (*Tiffeneau–Pinelli)* indekss.

No visiem 40 HOPS pacientiem 36 tika noteikta HOPS smaguma pakāpe. Tās tika noteiktas, izmantojot datus par FEV_1 (%) (*percentage of predicted FVC value*) atbilstoši Globālās HOPS ārstēšanas iniciatīvas (*GOLD*) vadlīnijām (Vogelmeier et al., 2017) (2.3. tabula). Vienam pacientam tika noteikta HOPS smaguma I pakāpe (viegls HOPS (*GOLD 1*)), 15 pacientiem noteikta HOPS smaguma II pakāpe (vidēji smaga HOPS (*GOLD 2*)), 16 pacientiem noteikta HOPS smaguma III pakāpe (smaga HOPS (*GOLD 3*)), bet četriem pacientiem noteikta HOPS smaguma IV pakāpe (ļoti smaga HOPS (*GOLD 4*)).

2.3. tabula

HOPS smaguma pakāpes

HOPS smaguma pakāpe (*GOLD*)		***FEV*$_1$ (%)**
I (*GOLD* 1)	– vieglas pakāpes HOPS	≥ 80
II (*GOLD* 2)	– vidēji smagas pakāpes HOPS	50–79
III (*GOLD* 3)	– smagas pakāpes HOPS	30–49
IV (*GOLD* 4)	– ļoti smagas pakāpes HOPS	< 30 vai < 50 ar akūtu respiratoro nepietiekamību

Saīsinājumi: *GOLD* – Globālās hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) ārstēšanas iniciatīvas (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (*GOLD*)) vadlīnijas; *FEV*$_1$ (%) – forsētas izelpas vienas sekundes tilpums (%) (*percentage of predicted FVC value*).

No visiem HOPS pacientiem 36 pacientiem tika sagatavoti bronhoskopiskās izmeklēšanas dati. Bronhoskopiskā atradne iezīmēja gļotādas sieniņas hipertrofiskas pārmaiņas vai atrofiskas pārmaiņas ar izteikti plānu, trauslu bronhu sieniņu, hronisku endobronhītu ar variablu norisi (papildus gļotaina, strutaina sekrēta atradne), kā arī sieniņas deformācijas vai pat trahejas un/vai bronhu deformācijas. No visiem HOPS pacientiem 12 pacientiem tika konstatētas sieniņas hipertrofiskas pārmaiņas, 25 – atrofiskas pārmaiņas, 18 – hroniska bronhīta aina, bet vēl 21 pacientam tika konstatētas bronhu deformācijas (2.4. tabula).

2.4. tabula

HOPS pacientu bronhoskopiskā atradne

Nr. p.k.	**Šifrs**	**Vecums (gadi)▲**	**Dzimums**	**Bronhoskopiskā atradne**			
				Hipertrofija	**Atrofija**	**Hronisks endobronhīts**	**Bronhu deformācijas**
1	5	53	*V*	+	+		+
2	27	53	*V*		+	+	+
3	13	55	*V*		+	+	
4	22	55	*V*		+		+
5	37	56	*V*		+		+
6	17	57	*V*				
7	18	58	*V*		+		+
8	12	60	*V*		+		+
9	15	60	*V*	+		+	+
10	24	60	*V*		+		
11	9	61	*V*				
12	40	62	*V*		+		
13	19	64	*S*		+		+
14	26	64	*V*	+			+
15	4	65	*V*	+		+	+
16	28	65	*V*		+		+

2.4. tabulas turpinājums

Nr. p.k.	Šifrs	Vecums (gadi)▲	Dzimums	Bronhoskopiskā atradne			
				Hipertrofija	Atrofija	Hronisks endobronhīts	Bronhu deformācijas
17	31	65	*V*			+	
18	36	66	*V*		+		
19	11	68	*V*				
20	14	69	*V*		+		+
21	45	71	*V*		+		
22	6	72	*V*		+		
23	20	72	*V*	+	+	+	
24	7	73	*V*	+		+	
25	16	73	*V*	+		+	+
26	21	73	*V*	+	+	+	
27	39	73	*V*		+	+	
28	10	74	*V*				
29	34	74	*V*	+	+	+	
30	35	74	*V*	+	+		+
31	23	75	*V*		+		+
32	29	75	*V*		+		+
33	46	77	*V*				
34	8	78	*V*	+		+	+
35	33	78	*V*		+	+	+
36	30	79	*V*		+	+	
37	38	83	*V*			+	+
38	25	85	*V*	+			+
39	32	86	*V*		+	+	
40	44	88	*V*			+	+

Saīsinājumi: *S* – sieviete; *V* – vīrietis; + – pacienta bronhoskopiskajos datos ir konstatēta attiecīgā atradne.

2.1.2. Kontroles grupa

Kontroles grupas pacientu audu materiāls tika iegūts *post mortem* autopsijā no nelaimes gadījumos un ne no elpceļu slimībām mirušiem dažāda vecuma 69 indivīdiem vai plaušu operācijas laikā. Audu materiāls tika iegūts no RSU AAI arhīva (plaušu audu materiāla) kolekcijas (savākts no 1993. līdz 1995. gadam).

Autopsijā tika iegūts bronhu sienas audu materiāls skrimšļa bronhu (galveno un lobāro) rajonā, kas saturēja arī plaušu parenhīmas materiālu. Pētījumā izmantotais plaušu audu materiāls autopsijā tika iegūts 12–24 stundas pēc indivīdu bioloģiskās nāves iestāšanās. Plaušu perifēro daļu audzēju operācijas laikā papildus tika iegūts skrimšļa bronhu sienas audu materiāls no slimības

neskartās puses, kas nekavējoties pēc procedūras tika atbilstoši fiksēts un saglabāts tālākai audu apstrādei.

Pētījuma kontroles grupas pacientu atlasei tika izstrādāti iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji, lai izslēgtu maksimāli daudz blakus faktoru un jaucējfaktoru, kas varētu ietekmēt pētījuma rezultātus.

Atbilstoši kontroles grupas atlases kritērijiem, kontroles grupas 20 indivīdu audu materiāls netika izmantots pētījumā, savukārt tālākai apstrādei un pētījumā tika izmantots kontroles grupas 49 indivīdu plaušu audu materiāls.

Iekļaušanas kritēriji kontroles grupā:

1) pacients vecāks par septiņiem gadiem (vecums, kad plaušas uzskatāmas par morfoloģiski nobriedušām un atbilstošām pieauguša indivīda plaušu morfoloģijai);
2) iegūtais plaušu audu paraugs histoloģiski atbilst pētījumā noteiktā audu parauga prasībām un satur bronha materiālu (un/vai plaušu parenhīmas materiālu);
3) operācijas audu materiāls, ko nav skārušas plaušu slimības un kurās nekonstatē makroskopiskas un mikroskopiskas audu patoloģiskās pārmaiņas.

Izslēgšanas kritēriji kontroles grupā:

1) patoloģiska atradne plaušu audu materiālā (iekaisuma šūnu infiltrācija, hronisks iekaisums u.c.);
2) pacienta anamnēzē dati par akūtu vai hronisku plaušu slimību;
3) audu materiāls iegūts no onkoloģiska pacienta plaušas, kurā konstatēts audzējs;
4) audu griezumā neatrod bronha un/vai plaušu parenhīmas materiālu.

Kontroles grupas 20 pacientu nāves iemesls bija nelaimes gadījumi vai letāla pašsavainošanās (ķermeņa daļu un orgānu traumatisms, pašnāvība, kas nebija savienojami ar dzīvību). Plaušu audu materiāls no 15 kontroles grupas pacientiem tika iegūts operācijas laikā. Plaušu perifēro daļu audzēju operācijā tika iegūts skrimšļa bronha sienas materiāls no slimības neskartās plaušas. Kontroles grupas 14 indivīdu nāves iemesls bija saistīts ar akūtu sirds un asinsvadu nepietiekamību un/vai sirds išēmisko slimību (nāves iemesls – sirdsdarbības apstāšanās).

Kontroles grupā iekļauti 37 vīrieši un 12 sievietes vecumā no deviņiem līdz 95 gadiem. Pētījuma kontroles grupā iekļauto 49 visu indivīdu vidējais vecums (gadi) ± *SD* [95 % *CI*] bija 48,37 gadi ± 21,671 gadi [42,14; 54,59]. Pētījuma kontroles grupā iekļauto vīriešu vidējais vecums

(gadi) ± *SD* [95 % *CI*] bija 44,89 gadi ± 2,933 gadi [38,94; 50,84]. Pētījuma kontroles grupā iekļauto sieviešu vidējais vecums (gadi) ± *SD* [95 % *CI*] bija 59,08 gadi ± 8,375 gadi [40,65; 77,52].

Informācija par pētījumā iekļautajiem 49 kontroles grupas pacientiem (šifrs, vecums (gadi), dzimums, diagnoze) apkopota 2.5. tabulā.

2.5. tabula

Kontroles grupas 49 pacientu raksturojums

Nr.p.k.	Šifrs	Vecums (gadi)▲	Dzimums	Diagnoze
1	596	9	*V*	vaļēja galvastrauma, galvas smadzeņu sašķaidījums
2	4325	11	*S*	trula ķermeņa trauma
3	4781	18	*S*	mehāniska asfiksija, pakāršanās cilpā
4	191	19	*V*	mehāniska asfiksija, pakāršanās cilpā
5	4267	19	*V*	saindēšanās ar nezināmu vielu
6	677	19	*V*	trula ķermeņa trauma ar multipliem kaulu lūzumiem un iekšējo orgānu bojājumiem
7	4281	25	*V*	durti griezta brūce
8	3	27	*S*	labās plaušas bulla
9	3554	27	*V*	slēgta galvaskausa trauma
10	1713	28	*V*	trula galvas trauma
11	398	29	*V*	durti griezta brūce krūšu kurvī ar sirds bojājumiem
12	792	30	*V*	durti griezti krūšu kurvja ievainojumi
13	3998	30	*V*	*ASAN*
14	1682	32	*V*	mehāniska asfiksija, pakāršanās cilpā
15	524	33	*V*	*ASAN*, *SIS*
16	604	33	*V*	*ASAN*, *SIS*
17	4090	35	*V*	*ASAN*
18	4331	37	*S*	trula ķermeņa trauma, aknas un liesas plīsums
19	610	38	*V*	durti griezts krūšu kurvja ievainojums ar sirds bojājumu, sirds tamponāde
20	4076	41	*V*	*ASAN*, *SIS*
21	1679	45	*V*	trula vēdera trauma, aknu plīsums
22	4255	45	*V*	*ASAN*, *SIS*
23	161	46	*V*	labās plaušas veidojums (nav precizēts)
24	166	47	*V*	labās plaušas veidojums (nav precizēts)
25	1917	47	*V*	mehāniska asfiksija, pakāršanās cilpā
26	180	49	*V*	labās plaušas veidojums (nav precizēts)
27	615	50	*V*	*ASAN*, *SIS*
28	172	53	*V*	labās plaušas veidojums (nav precizēts)
29	171	54	*V*	labās plaušas veidojums (nav precizēts)
30	4159	55	*S*	mehāniska asfiksija, pakāršanās cilpā
31	4282	55	*V*	trula galvas trauma, galvas smadzeņu sasitums
32	364	56	*V*	*ASAN*, *SIS*

2.5. tabulas turpinājums

Nr.p.k.	Šifrs	Vecums (gadi)▲	Dzimums	Diagnoze
33	3290	58	*V*	*ASAN*, *SIS*
34	176	60	*V*	kreisās plaušas veidojums (nav precizēts)
35	7	61	*V*	bronhioloalveolārā karcinoma
36	140	61	*V*	labās plaušas augšējās daivas veidojums (nav precizēts)
37	115	62	*V*	labās plaušas augšējās daivas veidojums (nav precizēts)
38	4205	62	*V*	*ASAN*, *SIS*
39	104	63	*S*	pleiras mezotelioma
40	168	67	*V*	labās plaušas veidojums (nav precizēts)
41	3982	74	*S*	*ASAN*, *SIS*
42	4	77	*V*	labās plaušas augšējās daivas veidojums (nav precizēts)
43	382	77	*S*	*SIS*
44	6	78	*V*	centrāls plakanšūnu vēzis
45	1	81	*S*	labās plaušas veidojums (nav precizēts)
46	4880	81	*V*	mehāniska asfiksija, pakāršanās cilpā
47	2462	85	*S*	*SIS*
48	3870	86	*S*	*SIS*
49	4041	95	*S*	mehāniska asfiksija (nav precizēts)

Saīsinājumi: *S* – sieviete; *V* – vīrietis; *ASAN* – akūta sirds un asinsrites nepietiekamība, *SIS* – sirds išēmiskā slimība.

2.2. Morfoloģiskās izmeklēšanas metodes

Rutīnas histoloģiskās krāsošanas un imūnhistoķīmiskās metodes veikšanai pētāmais materiāls tika apstrādāts RSU AAI Morfoloģijas laboratorijā.

2.2.1. Audu materiāla fiksācija un griezumu sagatavošana

Pētījuma indivīdu plaušu audu materiāls ar apjomu 1 cm^3 nekavējoties tika fiksēts pēc audu iegūšanas procedūras *Stefanini* (*Zamboni*) audu fiksācijas šķidrumā (Stefanini et al., 1967). *Stefanini* audu fiksācijas šķidrums tika pagatavots, izmantojot paraformaldehīdu (20 g), 150 mL pikrīnskābi (0,2 % koncentrācijā), 425 mL Sorensena buferi (pH 7,2) un 425 mL destilētu ūdeni. Paraformaldehīds tika izšķīdināts destilētajā ūdenī. Tad iegūtais maisījums tika ievietots buferī un tam pievienota filtrēta pikrīnskābe. Uzglabāšanu veica ledusskapī. Audu materiāls pēc fiksācijas nogādāts Morfoloģijas laboratorijā, kurā 24 h skalots ar *Tyrode's* šķīdumu (136,9 mM NaCl, 2,68 nM KCl, 1,8 mM, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$, 1,05 mmol/l $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 11,9 mM $NaHCO_3$, 0,42 mM $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$, 5.5 mM glikoze destilētā ūdenī).

Audu materiāla atūdeņošanai un attaukošanai tika izmantots spirts. Audu materiāls dehidratēts dažāda pieaugoša atšķaidījuma (50°–95°) etanola šķīdumos pēc šādas shēmas:

1) 50° etanola šķīdums (etanols I) – 30 minūtes;
2) 70° etanola šķīdums (etanols II) – 1–2 stundas;
3) 90° etanola šķīdums (etanols III) – 3–4 stundas;
4) 95° etanola šķīdums (etanols IV) – 24 stundas.

Audu materiālu attīrīja, izmantojot divus secīgus ksilola šķīduma skalojumus 1 stundu. Ksilola šķīduma skalošanai tika izmantota šāda shēma:

1) ksilols I (*xylene I*) – 30 minūtes;
2) ksilols II (*xylene II*) – 30 minūtes.

Fiksētais audu materiāls tika sagatavots ieliešanai parafīna blokos. Parafīna maisījums tika homogenizēts un audi infiltrēti, ielejot divas parafīna maiņas. Audu materiālu apstrādei sagatavoja un ieguldīja izkausētā parafīnā, to secīgi divas reizes infiltrējot parafīna vaskā kopumā 3 stundas ilgi. Audu materiāla ieguldīšanai tika lietota šāda shēma:

1) parafīns I – 1 stunda;
2) parafīns II – 2 stunda.

Ieliešanai paredzētais parafīns tika uzglabāts termostatā 56° C. Parafīna blokus ieguva ar parafīna dozatora palīdzību. No aparāta parafīns tika ieliets speciālās kasetēs. Izkausētajā parafīnā ieguldīto audu materiālu sacietināja. Attiecīgi tika iegūts audu materiāls parafīna blokā, no kā tālāk sagatavoja audu griezumus rutīnas histoloģiskās krāsošanas metodei un imūnhistoķīmiskajai metodei.

2.2.2. Rutīnas histoloģiskās krāsošanas metode

Audu materiāls parafīna blokā tālāk tika griezts sērijveida 3–4 μm biezos griezumos, izmantojot laboratorijas pusautomātisko rotācijas mikrotomu (kods *Leica RM2245*, *Leica Biosystems Richmond Inc.*, *Buffalo Grove*, *IL*, ASV). Žileti novietoja mikrotomā 15° leņķī. Audu materiāla griezumi no mikrotoma žiletes tika pārnesti ūdenī (48°–50° C) un pēc tam uz tīra un attaukota priekšmetstikliņa (kods *6130603*, *Histobond®+*, *Paul Marienfeld GmbH & Co. KG*, *Lauda-Königshofen*, Vācija). Uz priekšmetstikliņiem uzklātie audu griezumi tika ievietoti žāvēšanai termostatā 56 °C 20–60 minūtes.

Audus krāsošanai sagatavoja, veicot deparafinizāciju. Parafīns no audu mikropreparātiem izskalots ar diviem secīgiem ksilola šķīduma skalojumiem. Audu materiālu dehidratēja, izmantojot

96° etanola šķīdumu. Sagatavotie audu griezumi tika krāsoti ar hematoksilīnu (kods *05-M06002*, *Mayer's*, *Bio Optica Milano S.p.A.*, *Milano,* Itālija) un eozīnu (kods *05-B10003*, *Mayer's*, *Bio Optica Milano S.p.A.*, *Milano*, Itālija). Ar hematoksilīnu un eozīnu krāsotie audu griezumi sniedza pārskata morfoloģisko ainu. Pārskata griezumos šūnu un audu bazofilās struktūras krāsojās zilgani violetas, bet acidofilās struktūras – sārti rozā (Lillie et al., 1976). Audu materiāls pēc krāsošanas tika atūdeņots ar 70°–96° etanolu, dzidrināts ar karboksilolu un ksilolu. Nokrāsotajiem audu griezumiem uzpilināja plānu histoloģiskās līmes pilienu (*Pertex* līme, kods *Lot 1710013*, *Histolab Products AB*, *Askim*, Zviedrija)). Tālāk tie tika pārklāti ar plānu 0,13–0,16 mm segstikliņu (kods *H875.2*, *Carl Roth GmbH + Co*, *Karlsruhe*, Vācija). Audu krāsošana ar hematoksilīnu un eozīnu tika veikta pēc šādas shēmas:

1) pēc parafīna lietots ksilols I – 5 minūtes;
2) ksilols II – 5 minūtes;
3) 96° etanola šķīdums (etanols I) – 3 minūtes;
4) 96° etanola šķīdums (etanols II) – 3 minūtes;
5) 70° etanola šķīdums (etanols III) – 3 minūtes;
6) hematoksilīns (kods *05-M06002*, *Mayer's*, *Bio Optica Milano S.p.A.*, *Milano*, Itālija) – 5 minūtes;
7) tika veikta skalošana ar tekošu ūdeni līdz zilai krāsai;
8) eozīns (kods *05-B10003*, *Mayer's*, *Bio Optica Milano S.p.A.*, *Milano*, Itālija) – 1–3 minūtes;
9) tika veikta skalošana ar tekošu ūdeni;
10) 70° etanola šķīdums (etanols I) – 2–3 minūtes;
11) 96° etanola šķīdums (etanols II) – 3 minūtes;
12) 96° etanola šķīdums (etanols III) – 3 minūtes;
13) karboksilols;
14) ksilols;
15) segstikliņi (kods *H875.2*, *Carl Roth GmbH + Co*, *Karlsruhe*, Vācija) tika pielikti un pielīmēti ar *Pertex* līmi (kods *Lot 1710013*, *Histolab Products AB*, *Askim*, Zviedrija).

Ar rutīnas histoloģiskās krāsošanas metodi sagatavotajam audu materiālam tika veikts pārskata morfoloģiskais novērtējums, analizējot šādu atradni:

1) bronhu daudzrindu skropstiņepitēlijs:
    - epitēlijšūnu deskvamācija;
    - epitēlija metaplāzija;

- epitēlija šūnu hiperplāzija;
- iekaisuma šūnu infiltrācija;

2) bazālā membrāna:
   - sabiezēta bazālā membrāna;
3) gļotādas saistaudi:
   - fibrozes pārmaiņas;
   - granulācijas audi;
   - iekaisuma šūnu infiltrācija, kas izvērtēta bronhu sieniņā un/vai perivaskulāri pēc šādas četru punktu shēmas:
     - vērtējums 0 jeb iekaisuma šūnu infiltrāciju nenovēro;
     - vērtējums 1 jeb neliela, lokāla atsevišķu šūnu infiltrācija;
     - vērtējums 2 jeb iekaisuma šūnu infiltrācija mēreni izteikta, iekaisuma šūnu infiltrācija vairākos bronhos/asinsvados;
     - vērtējums 3 jeb būtiski izteikta iekaisuma šūnu infiltrācija lielākajā daļā bronhu/asinsvadu (Fan et al., 2019);
4) bronhu dziedzeri:
   - hipertrofija;
   - iekaisuma šūnu infiltrācija;
5) bronhu gludā muskulatūra:
   - hiperplāzija;
6) mikrocirkulācijas asinsvadi:
   - sabiezēta asinsvadu sieniņa, perivaskulāra fibroze.

Audu materiāls rutīnas histoloģiskajā krāsojumā tika analizēts gaišā lauka gaismas mikroskopijā ar *Leica DC 300F* kameras mikroskopu (kods *Leica DM500RB*, *Leica Biosystems Richmond Inc.*, *Buffalo Grove*, *IL*, ASV).

2.2.3. Biotīna-streptavidīna imūnhistoķīmiskā metode un reaktīvi

Audu griezumi tika apstrādāti, izmantojot biotīna-streptavidīna imūnhistoķīmisko metodi. Imūnhistoķīmiskās metodes nozīme ir vizualizēt mērķstruktūru, audos izraisot antigēna un antivielas reakciju. Imūnhistoķīmija apvieno histoloģiskas, imunoloģiskas un bioķīmiskas metodes, ar kuru palīdzību identificē specifiskus šūnu un audu antigēnus. Šīs metodes pamatā ir antigēna-antivielas kompleksa veidošanās, ko nosaka izmantotās antivielas spēja saistīties ar

analizējamo struktūru (mērķstruktūru), kā rezultātā šis komplekss iekrāsojas. Imūnhistoķīmiskā metode vizualizē šūnu un audu antigēnus, piemēram, audu matrices degradācijas proteolītiskos enzīmus, iekaisuma un šūnu stresa marķierus (Hsu et al., 1981; Mori & Cardiff, 2016).

Iegūtais plaušu audu materiāls tika fiksēts *Stefanini* šķīdumā. Pēc iepriekš aprakstītās shēmas tika veikta audu materiāla atūdeņošana, attaukošana, kā arī ieliešana parafīna blokos. No audu materiāla parafīna bloka tika iegūti 3–4 μm biezi audu griezumi, ko pārnesa uz priekšmetstikliņu.

Pēc tam veikta audu griezuma deparafinizācija ar ksilola šķīdumu. Audu griezumi pēc šīs procedūras tika skaloti ar gradētu spirta šķīdumu. Šo procedūru shēma bija šāda:

1) pēc parafīna lietots ksilols I – 5 minūtes;
2) ksilols II – 5 minūtes;
3) 96° etanola šķīdums (etanols I) – 3 minūtes;
4) 96° etanola šķīdums (etanols II) – 3 minūtes;
5) 70° etanola šķīdums (etanols III) – 3 minūtes.

Kontroles grupas un HOPS pacientu audu griezumos ar biotīna-streptavidīna imūnhistoķīmisko metodi tika noteikti:

1) iekaisuma citokīni – interleikīns (*IL*) *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, audzēju nekrozes faktors alfa (*TNF-α*);
2) regulējošie citokīni – interleikīns (*IL*) *IL-7*, *IL-12*;
3) pretiekaisuma citokīni – interleikīns (*IL*) *IL-10*;
4) audu augšanas faktors – transformējošais augšanas faktors-*β1* (*TGF-β1*);
5) audu degradācijas enzīmi un to inhibitori – matrices metaloproteināze-2 (*MMP-2*), matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors (*TIMP-2*);
6) šūnu un audu oksidatīvā stresa radītā bojājuma marķieris – karstuma šoka proteīns-70 (*Hsp-70*);
7) audu antimikrobiālie peptīdi cilvēka β defensīns-2 (*hBD-2*), cilvēka β defensīns-3 (*hBD-3*), cilvēka β defensīns-4 (*hBD-4*).

Informācija par pētījumā izmantotajām antivielām apkopota 2.6. tabulā. Visas pētījumā izmantotās antivielas tika atšķaidītas ar atšķaidītāju *Antibody Diluent* (kods *938B-05*, *Cell MarqueTM*, *Rocklin*, *CA*, ASV).

2.6. tabula

Imūnhistoķīmiskajā metodē izmantotās antivielas

Nr.p.k.	Antiviela	Kods	Dzīvnieks, no kura iegūta antiviela	Darba atšķaidījums	Ražotājs
1	*IL-1α*	sc-9983	pele	1:50	*Santa Cruz Biotechnology*, *Inc*., *Santa Cruz*, *CA*, ASV
2	*IL-4*	*orb10908*	trusis	1:100	*Biorbyt Ltd*., *Cambridge*, Lielbritānija
3	*IL-6*	*sc-73319*	pele	1:50	*Santa Cruz Biotechnology*, *Inc*., *Santa Cruz*, *CA*, ASV
4	*IL-7*	*orb48420*	trusis	1:100	*Biorbyt Ltd*., *Cambridge*, Lielbritānija
5	*IL-8*	*sc-1269*	kaza	1:50	*Santa Cruz Biotechnology*, *Inc*., *Santa Cruz*, *CA*, ASV
6	*IL-10*	*P22301*	trusis	1:400	*Nordic BioSite*, *Täby*, Zviedrija
7	*IL-12*	*orb10894*	trusis	1:100	*Biorbyt Ltd*., *Cambridge*, Lielbritānija
8	*TNF-α*	*ab6671*	trusis	1:100	*Abcam*, *Cambridge*, Lielbritānija
9	*TGF-β1*	*orb7087*	trusis	1:100	*Biorbyt Ltd*., *Cambridge*, Lielbritānija
10	*MMP-2*	*sc-53630*	pele	1:100	*Santa Cruz Biotechnology*, *Inc*., *Santa Cruz*, *CA*, ASV
11	*TIMP-2*	*sc-21735*	pele	1:100	*Santa Cruz Biotechnology*, *Inc*., *Santa Cruz*, *CA*, ASV
12	*Hsp-70*	*585054A*	pele	1:100	*Invitrogen*, *Monza,* Itālija
13	*hBD-2*	*sc-20798*	trusis	1:200	*Santa Cruz Biotechnology*, *Inc*., *Santa Cruz*, *CA*, ASV
14	*hBD-3*	*rb183268*	trusis	1:100	*Biorbyt Ltd*., *Cambridge*, Lielbritānija
15	*hBD-4*	*ab14419*	pele	1:200	*Abcam*, *Cambridge*, Lielbritānija

Saīsinājumi: *IL-1α* – interleikīns-1 alfa; *IL-4* – interleikīns-4; *IL-6* – interleikīns-6; *IL-7* – interleikīns-7; *IL-8* – interleikīns-8; *IL-10* – interleikīns-10; *IL-12* – interleikīns-12; *TNF-α* – audzēju nekrozes faktors-alfa; *TGF-β1* – transformējošais augšanas faktors-beta 1; *MMP-2* – matrices metaloproteināze-2; *TIMP-2* – matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors; *Hsp-70* – karstuma šoka proteīns-70; *hBD-2* – cilvēka beta defensīns-2; *hBD-3* – cilvēka beta defensīns-3; *hBD-4* – cilvēka beta defensīns-4.

Plaušu audu materiāla sagatavošanai imūnhistoķīmiskajai metodei tika izmantots šāds protokols:

1) deparafinizētie, skalotie un dzidrinātie audu griezumi ievietoti turētājā;
2) veikta skalošana ar *TRIS* buferi (kods *2017X12508*, *Diapath S.p.A.*, *Martinengo*, Itālija) divas reizes – 5 minūtes;

3) veikta audu materiāla vārīšana *EDTA* (pH 9,0) buferī (kods *2017X02239*, *Diapath S.p.A.*, *Martinengo*, Itālija) mikroviļņu krāsnī ar jaudu, ne mazāku par 750 W – 10 minūtes (līdz 15 minūtēm ilgi);
4) konteiners ar audu paraugiem pēc vārīšanas *EDTA* buferī tika atdzesēts līdz 65 °C – līdz 20 minūtēm ilgi;
5) turētāju ar audu paraugiem ievietoja *TRIS* mazgāšanas buferī;
6) endogēnā peroksidāze tika bloķēta ar 3 % peroksidāzes bloku (kods *K400611*, *Dako*, *Glostrup*, Dānija) – 10 minūtes;
7) tika veikta skalošana ar *TRIS* mazgāšanas buferi – 5 minūtes.

Peles vai truša izcelsmes antivielām tika lietota *HiDef Detection™ HRP* polimēra sistēma (kods *954D-30*, *Cell MarqueTM*, *Rocklin*, *CA*, ASV). Tika piemērots šāds protokols:

1) veikta inkubācija ar primāro antivielu – 2 stundas;
2) audu paraugu mazgāja *TRIS* mazgāšanas buferī divas reizes pa 5 minūtēm;
3) pēc audu mazgāšanas tika izmantots *HiDef Detection™* reakcijas amplifikators (kods *954D-31*, *Cell MarqueTM, Rocklin, CA, ASV*) istabas temperatūrā – 10 minūtes;
4) pēc šīs apstrādes audu materiāls skalots *TRIS* mazgāšanas buferī – divas reizes pa 5 minūtēm;
5) izmantots *HiDef Detection™ HRP* polimēra iezīmētājs (kods *954D-32*, *Cell MarqueTM*, *Rocklin*, *CA*, ASV) istabas temperatūrā – 10 minūtes;
6) audu materiālu skaloja *TRIS* mazgāšanas buferī – divas reizes pa 5 minūtēm;
7) audi pārklāti ar šķidrā *DAB+* substrāta hromogēno sistēmu *DAB Substrate Kit* (kods *957D-60*, *Cell MarqueTM*, *Rocklin*, *CA*, ASV), kā arī veica audu griezumu inkubēšanu istabas temperatūrā, iegūstot imūnreaktīvo struktūru krāsojumu brūnā krāsā – no 1 līdz 10 minūtēm ilgi;
8) pēc tam veikta audu mazgāšana destilētā ūdenī – 5 minūtes;
9) veikta audu kontrastkrāsošana ar hematoksilīnu (kods *05-M06002*, *Mayer's*, *Bio Optica Milano S.p.A.*, *Milano*, Itālija) – 2 minūtes.

Kazas izcelsmes antivielām tika izmantota *ImmunoCruz™ ABC* krāsošanas sistēma (kods *sc-2023*, *Santa Cruz Biotechnology*, *Inc.*, *Santa Cruz*, *CA*, ASV). Tā ietver biotīnu saturošas sekundāras un terciālas antivielas, kas papildus satur avidīnu un biotīna-mārrutku peroksidāzes šķīdumu.

Turpmākajām darbībām tika piemērots šāds protokols:

1) audu materiālu inkubēja 1,5 % bloķēšanas serumā *TRIS* bufera šķīdumā istabas temperatūrā – līdz vienai stundai;
2) veikta audu materiāla inkubācija ar primāro antivielu – līdz vienai stundai;
3) audu materiālu skaloja *TRIS* mazgāšanas buferī – divas reizes pa 5 minūtēm;
4) audu griezumi inkubēti ar biotīnu saturošu sekundāro antivielu – 30 minūtes;
5) audu materiāls skalots *TRIS* mazgāšanas buferī – divas reizes pa 5 minūtēm;
6) audu griezumi inkubēti ar biotīnu saturošu terciāro antivielu – 30 minūtes;
7) audu materiāls skalots *TRIS* mazgāšanas buferī – divas reizes pa 5 minūtēm;
8) audi pārklāti ar šķidrā *DAB+* substrāta hromogēno sistēmu *DAB Substrate Kit* (kods *957D-60*, *Cell MarqueTM*, *Rocklin*, *CA*, ASV), kā arī tika veikta audu griezumu inkubēšana istabas temperatūrā, iegūstot imūnreaktīvo struktūru krāsojumu brūnā krāsā – no 1 līdz 10 minūtēm ilgi;
9) veikta audu mazgāšana destilētā ūdenī – 5 minūtes;
10) pēc tam veikta audu kontrastkrāsošana ar hematoksilīnu (kods *05-M06002*, *Mayer's*, *Bio Optica Milano S.p.A.*, *Milano*, Itālija) – 2 minūtes.

Visi imūnhistoķīmiski apstrādātie audu griezumi tika atūdeņoti ar 70–96° etanola šķīdumiem. Audu griezumi tika dzidrināti ar karboksilolu un ksilolu. Uz audu griezuma uzklāja *Pertex* līmes pilienu un pielīmēja segstikliņu.

Audu materiāls rutīnas histoloģiskajā krāsojumā analizēts gaišā lauka gaismas mikroskopijā ar *Leica DC 300F* kameras mikroskopu.

Pētījumam izgatavoto preparātu paralēliem griezumiem primārā antiviela aizstāta ar antivielu atšķaidītāju *Antibody Diluent*; šie griezumi tika lietoti kā negatīvās kontroles paraugi. Katrai preparātu sērijai pagatavotas arī pozitīvās kontroles preparāti (audos, kuros pēc ražotāja norādes vienmēr jābūt pozitīvai reakcijai).

2.3. Datu apstrādes metodes

Iegūtie attēli tika analizēti ar attēlu apstrādes programmatūru *Image Pro Plus 6.0* (*Media Cybernetics, Silver Spring, MD,* ASV). Attēlu vizualizācijai un apstrādei tika izmantotas attēlu apstrādes programmas *Photo Pos Pro 3.2* (*Power Of Software LTD.*, *Rishon Le Tzion*, Izraēla) un *paint.net* (*dotPDN LLC and Rick Brewster, San Francisco Bay Area, CA,* ASV).

2.3.1. Puskvantitatīvā metode

Imūnreaktīvo struktūru (šūnu) daudzums tika skaitīts, izmantojot puskvantitatīvo skaitīšanas metodi (Tobin et al., 1990; Pilmane et al., 1998). Šūnas, kuru šūnas kodols/citoplazma imūnhistoķīmiskajā reakcijā tika iezīmēta brūnā krāsā, tika uzskatītas par imūnreaktīvām (imūnpozitīvām).

Imūnreaktīvās struktūras (šūnas) visos audu materiālos analizētas šādās audu grupās un plaušu materiāla lokalizācijās:

1) bronhu daudzrindu skropstiņepitēlijs;
2) bronhu gļotādas saistaudi;
3) gļotādas mikrocirkulācijas asinsvadu (arteriolu, kapilāru, vēnulu) sieniņa;
4) bronhu gludā muskulatūra (gļotādas muskuļplātnīte);
5) bronhu jauktie (mukoserozie) dziedzeri;
6) bronhu fibrozi skrimšļainā apvalka hialīnais skrimslis;
7) alveolārais vienkārtainais epitēlijs;
8) alveolārie makrofāgi (III tipa alveolocīti).

Imūnreaktīvās (pozitīvās) struktūras izvērtēja piecos nejauši izvēlētos redzes laukos četrsimt reižu (×400) lielā palielinājumā (okulāra palielinājums – 10 reizes (×10), objektīva palielinājums – 40 reizes (×40)) katram sagatavotajam audu griezuma materiālam. Imūnreaktīvās (pozitīvās) šūnas tika skaitītas, izmantojot puskvantitatīvo skaitīšanas metodi (2.7. tabula) (Tobin et al., 1990; Pilmane et al., 1998).

2.7. tabula

Imūnhistoķīmiski noteikto struktūru relatīvā biežuma apzīmējumi

Lietotie apzīmējumi	Paskaidrojumi
0	redzes laukā netiek konstatētas imūnreaktīvās šūnas
0/+	redzes laukā atrod retas imūnreaktīvās šūnas
+	redzes laukā atrod maz imūnreaktīvo šūnu
+/++	redzes laukā maz līdz vidēji daudz imūnreaktīvo šūnu
++	redzes laukā vidēji daudz imūnreaktīvo šūnu
++/+++	redzes laukā vidēji daudz līdz daudz imūnreaktīvo šūnu
+++	redzes laukā daudz imūnreaktīvo šūnu
+++/++++	redzes laukā daudz līdz ļoti daudz imūnreaktīvo šūnu
++++	redzes laukā ļoti daudz imūnreaktīvo šūnu

Imūnreaktīvo šūnu skaits tika noteikts, izvēloties vidējo vērtējumu no pieciem redzes laukiem analizētajās audu grupās un plaušu audu lokalizācijās.

2.3.2. Datu statistiskās apstrādes metodes

Datu statistiskā apstrāde tika veikta, izveidojot rangu (ordinālu vērtību) skalu un kategorizējot iegūtos datus atbilstoši saskaitīto imūnreaktīvo šūnu skaitam. Saskaitīto imūnreaktīvo šūnu skaits datu statistiskajos aprēķinos tika sakārtots rangu skalā no vērtības 0 līdz vērtībai 4,0. Puskvantitatīvās skaitīšanas rezultātus kategorizēja rangu (ordinālu) vērtībās (2.8. tabula).

2.8. tabula

Imūnhistoķīmiski noteikto struktūru relatīvā biežuma apzīmējumi ar rangu vērtībām

Lietotie apzīmējumi	Rangu vērtība
0	rangu vērtība 0 (atbilstoša 0 % imūnreaktīvo struktūru (šūnu) daudzumam)
0/+	rangu vērtība 0,5 (12,5 %)
+	rangu vērtība 1,0 (25 %)
+/++	rangu vērtība 1,5 (37,5 %)
++	rangu vērtība 2,0 (50 %)
++/+++	rangu vērtība 2,5 (62,5 %)
+++	rangu vērtība 3,0 (75 %)
+++/++++	rangu vērtība 3,5 (87,5 %)
++++	rangu vērtība 4,0 (100 %)

Apzīmējumi: + (1,0) – redzes laukā ir maz pozitīvo šūnu; +/++ (1,5) – redzes laukā ir maz līdz vidēji daudz pozitīvo šūnu; ++ (2,0) – redzes laukā ir vidēji daudz pozitīvo šūnu; ++/+++ (2,5) – redzes laukā ir vidēji daudz līdz daudz pozitīvo šūnu; +++ (3,0) – redzes laukā ir daudz pozitīvo šūnu; +++/++++ (3,5) – redzes laukā ir daudz līdz ļoti daudz pozitīvo šūnu; ++++ (4,0) – redzes laukā ir ļoti daudz pozitīvo šūnu.

Datu normālsadalījums tika pārbaudīts ar Kolmogorova–Smirnova vienas izlases testu (*The Kolmogorov-Smirnov normality test*).

Imūnhistoķīmisko datu statistiskajā apstrādē izmantotas neparametriskās statistiskās metodes. Datiem tika izvērtēta mediāna (*median*, *Mdn*) un starpkvartiļu amplitūda (*interquartile range*, *IQR*).

Vilkoksona metodes kritērijs divu atkarīgu grupu salīdzināšanai un rangu zīmju tests (*The Wilcoxon matched pairs Signed Rank Test*) izmantots, lai noteiktu atšķirības starp starp pētāmo marķieru imūnreaktīvo šūnu skaitu atšķirīgās audu grupās un lokalizācijās atsevišķi HOPS un kontroles grupas pacientiem (Wilcoxon, 1945; Li and Johnson, 2014).

Manna–Vitnija tests (*The Mann–Whitney U Test*) izmantots, lai noteiktu atšķirības starp pētāmo marķieru imūnreaktīvo šūnu skaitu atšķirīgās audu grupās un lokalizācijās HOPS pacientiem attiecībā pret kontroles grupas pacientiem (Mann & Whitney, 1947). Vairāku neatkarīgu grupu salīdzināšanai, analizējot rangu skalas datus, tika lietota Kraskela–Volisa rangu dispersijas analīze (*Kruskal-Wallis H test*) (Kruskal & Wallis, 1952). Pēc Kaskela-Volisa analīzes pielietots testa labojums (*Dunn-Bonferroni post hoc method*) *p* vērtības būtiskuma līmeņa noteikšanai (Dunn, 1964; Dinno, 2015).

Divu pazīmju savstarpējās sakarības (korelācijas) analīzē lietota Spīrmena neparametriskās korelāciju analīzes metode (*Spearman's Rank Order Correlation*). Ar Spīrmena metodi tika

aprakstīta rangu skalas pazīmju savstarpējās sakarības, izmantojot korelācijas ciešumu jeb korelācijas koeficientu r_s (*Spearman's rho*) (vērtība intervālā no −1 līdz 1) (Lovie, 1995). Korelācijas ciešuma klasifikācija atkarībā no korelācijas koeficienta r_s lieluma bija šāda:

- $|r_s| = 0–0,3$ – nenozīmīga korelācija,
- $|r_s| = 0,3–0,5$ – vāja korelācija,
- $|r_s| = 0,5–0,7$ – vidēja korelācija,
- $|r_s| = 0,7–0,9$ – vidēji cieša korelācija,
- $|r_s| = 0,9–1,0$ – ļoti cieša korelācija (Mukaka, 2012).

Darba svarīgāko rezultātu analīzei nenorādījām nenozīmīgas un vājas korelācijas, kā arī negatīvas korelācijas, izņemot, ja tādas noteicām pētījuma datu analīzē ontoģenēzes (ar vecumu saistīto pārmaiņu) aspektā.

Ja statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība bija mazāka par 0,05, tika noraidīta nulles hipotēze un testa rezultāts tika atzīts par statistiski nozīmīgu. Ar visām datu statistiskās apstrādes metodēm iegūtie rezultāti bija uzskatāmi par statistiski nozīmīgiem, ja *p* vērtība ir < 0,05.

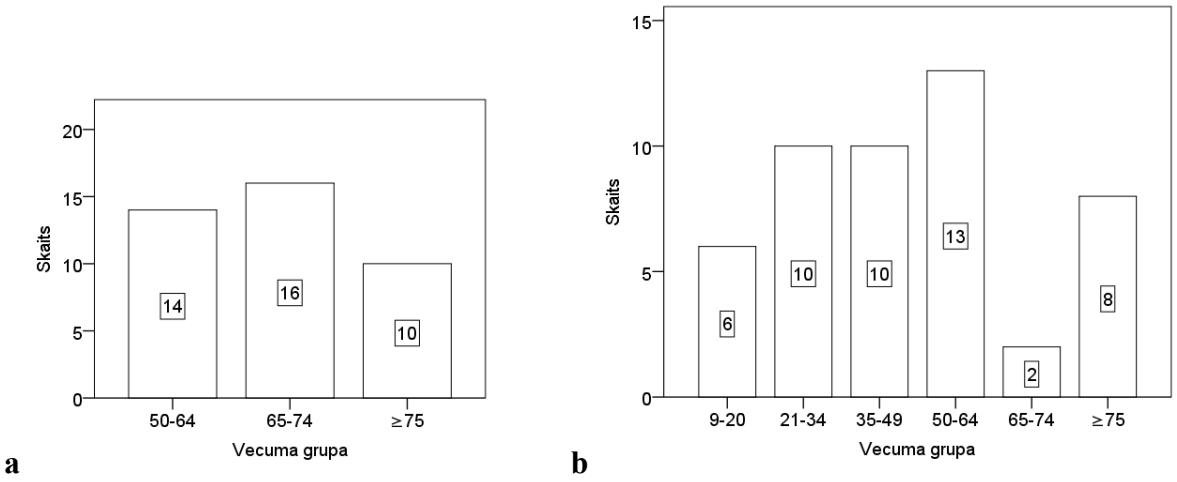
Datu statistiskā apstrāde un vizualizācija tika veikta ar statistikas programmatūru *IBM SPSS* (*Statistical Package for the Social Sciences*) 23. versiju (*IBM Company*, *Armonk*, *NY*, ASV) un *GraphPad Prism 8.3.0 software* (*GraphPad Software*, *San Diego*, *CA*, ASV). Datu vizualizācijā izmantotas vijoles diagrammas (*violin plots*), kā arī kārbu diagrammas (*box plots*).

2.4. Vecuma grupu definīcija ar vecumu saistīto pārmaiņu analīzē

Vecuma definīcija lielākoties saistās vai nu ar indivīda hronoloģisko vecumu, vai arī ar īpašību kopumu, piemēram, ir/nav diagnosticētas ar novecošanos saistītas slimības, kā arī ar fiziskām un intelektuālām spējām, objektīvās izmeklēšanas datiem un citiem parametriem. Elpošanas sistēmas veselības pārmaiņas vecuma aspektā ir secīgi saistītas ar plaušu attīstību, nobriešanu un novecošanos, ko pamato sistēmiskas un lokālas ar elpošanas sistēmas orgāniem saistītas pārmaiņas, funkcionālo rādītāju izmaiņas, diagnosticētas respiratorās slimības un to prevalence vecuma aspektā. Pētījumā atsevišķi izdalīta gan kontroles grupas pacientu, gan HOPS pacientu jaunu, darbspējīgo un vecāka gadagājuma indivīdu vecuma grupas novecošanas pārmaiņu analīzei. Šajā pētījumā ar vecumu saistītās pārmaiņas noteiktas, izšķirot 9–20 gadus, 21–34 gadus, 35–49 gadus, 50–64 gadus, 65–74 gadus, kā arī 75 gadus un vairāk vecu indivīdu vecuma grupas (Halbert et al., 2006; Moliva et al., 2014; Thannickal et al., 2015; Budinger et al., 2017; WHO, 2019*b*). Atbilstoši Apvienoto Nāciju organizācijas (ANO) un Pasaules Veselības organizācijas

(PVO) izdotajiem ziņojumiem, sabiedrības vecuma definīcija vairāk ir saistīta ar indivīdu funkcionālajām un darba spējām, iekļaušanos sabiedrībā, intelektuālo un fizisko kapacitāti nekā ar konkrēti definētu pases vecumu, tomēr indivīdu vecums 65 un vairāk gadi ir relatīvi kopīga nostādne attiecībā uz novecošanos (UN, 2019*a*, 2019*b*; WHO, 2019*b*).

HOPS pacientu grupā no visiem pacientiem 14 pacienti bija 65–74 gadus veci, 16 pacienti bija 65–74 gadus veci, bet 10 pacienti – 75 un vairāk gadus veci (2.1. grafiks (a)). Kontroles grupā no visiem indivīdiem seši bija 9–20 gadus veci, 10 indivīdi – 21–34 gadus veci, 10 indivīdi bija 35–49 gadus veci, 13 indivīdi – 50–64 gadus veci, divi indivīdi – 65–74 gadus veci, bet astoņi indivīdi bija 75 gadus un vairāk veci (2.1. grafiks (b)).



2.1. grafiks. **HOPS (a) un kontroles grupas (b) pacientu sadalījums pa vecuma grupām (skaits)**

Kontroles grupas indivīdu skaits, kuru vecums (vecuma grupa) bija tāds pats kā pētījumā analizētajiem HOPS pacientiem (*age-matched controls*), bija 23 indivīdi. Pētījuma kontroles grupas kopas to indivīdu, kuru vecums (vecuma grupa) bija tāds pats kā pētījumā analizētajiem HOPS pacientiem (*age-matched controls*), vidējais vecums (gadi) ± *SD* [95 % *CI*] bija 67,43 gadi ± 2,652 gadi [61,94; 72,93].

3. REZULTĀTI

3.1. Morfoloģisko datu raksturojums kontroles grupas pacientiem un HOPS pacientiem

Visiem **49 kontroles grupas pacientiem** audu materiālā atrada lielā bronha sieniņu. No visiem 49 kontroles grupas pacientiem 25 pacientu audu materiālā papildus noteica arī plaušu parenhīmas (alveolāro struktūru) materiālu.

Visiem **40 HOPS pacientiem** audu materiālā tika atrasta lielā bronha sieniņu. Visu 40 HOPS pacientu bronhu audos konstatēja bronhu epitēliju, bronhu gļotādas saistaudus, gļotādas saistaudu mikrocirkulācijas asinsvadus, bronhu gludo muskulatūru. No visiem 40 HOPS pacientiem 32 pacientu bronhu sieniņā atrada bronhu dziedzerus. Trīs HOPS pacientu bronhu sieniņā noteica neizmainītu bronhu hialīno skrimsli, bet viena HOPS pacienta audu materiālā tika atrasts papildus plaušu parenhīmas materiāla fragments.

3.1.1. Rutīnās histoloģiskās izmeklēšanas atradne kontroles grupas pacientiem

Visu 49 kontroles grupas pacientu plaušu audu materiālā konstatējām praktiski neizmainītu plaušu histoloģisko ainu. Lielo bronhu sieniņā tika atrasts bronhu daudzrindu skropstiņepitēlijs, gļotādas saistaudi, mikrocirkulācijas asinsvadi, normāla bronhu gludā muskulatūra, bronhu dziedzeri un bronhu skrimslis (3.1. attēls un 3.2. attēls pielikumā). Alveolārajā materiālā tika vizualizēts alveolārais epitēlijs ar saglabātu alveolāro struktūru veselumu un struktūru. Histoloģiskas pārmaiņas, kas liecinātu par iekaisuma procesu, netika vizualizētas.

Retos gadījumos, lielākoties vecāka gadagājuma kontroles grupas pacientu audos, tika vizualizētas nelielas audu pārmaiņas, t.i., bronhu gludās muskulatūras šūnu hiperplāzija trīs kontroles grupas pacientu bronhu sieniņā, sklerotizēti maza diametra asinsvadi trīs kontroles grupas pacientu bronhu sieniņas saistaudos, plaušu alveolu emfizematozas pārmaiņas diviem kontroles grupas pacientiem, kā arī neoangioģenēzes pārmaiņas viena kontroles grupas pacienta bronhu sieniņas saistaudos. Trīs kontroles grupas pacientu alveolārajos audos tika vizualizēti hemosiderīna saturoši alveolārie makrofāgi (3.3. attēls pielikumā) un vēl trīs – putekļus saturoši alveolārie makrofāgi (3.4. attēls pielikumā).

Viena kontroles grupas pacienta bronhu sieniņas audu materiālā tika vizualizēts pārgļotots epitēlija fragments, kad normālu skropstiņšūnu daudzums bija mazāks, salīdzinot ar kausveida gļotšūnu skaitu. Vēl viena pacienta audu materiālā tika noteikts epitēlija metaplāzijas fragments

(3.5. attēls pielikumā). Citās audu materiāla lokalizācijās šiem pacientiem tika vizualizēts vispārpieņemtai normai atbilstošs bronhu daudzrindu skropstiņepitēlijs.

3.1.2. Rutīnās histoloģiskās izmeklēšanas atradne HOPS pacientiem

Visos 40 HOPS pacientu plaušu audu materiālos tika vizualizētas variabli izteiktas un dažādi lokalizētas hroniska iekaisuma un audu remodelācijas pārmaiņas. Pacientu audu materiāla morfoloģiskā atradne ietvēra iekaisuma šūnu infiltrāciju bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos un bronhu dziedzeros, granulācijas audus, sabiezētu bazālo membrānu, bronhu dziedzeru un gludās muskulatūras hipeplāziju un hipertrofiju, sabiezētu asinsvadu sieniņu. Par remodelācijas pārmaiņām liecināja fibroze, izteiktu, biezu saistaudu šķiedru kūlīšu atradne, kā arī sabiezēta bronhu sieniņa.

3.1.2.1. Bronhu epitēlija morfoloģiskais raksturojums

Visu 40 HOPS pacientu audu materiālā vizualizējām atšķirīgu bronhu epitēlija morfoloģisko atradni un atradām fragmentāru, neizteiktu epitēlija šūnu deskvamāciju. No visiem 40 HOPS pacientiem 24 pacientu bronhu epitēlijā tika konstatēti neizmainīta daudzrindu skropstiņepitēlija fragmenti, turklāt viena pacienta audu materiālā netika konstatēta neviena no pārmainīta epitēlija atradnēm.

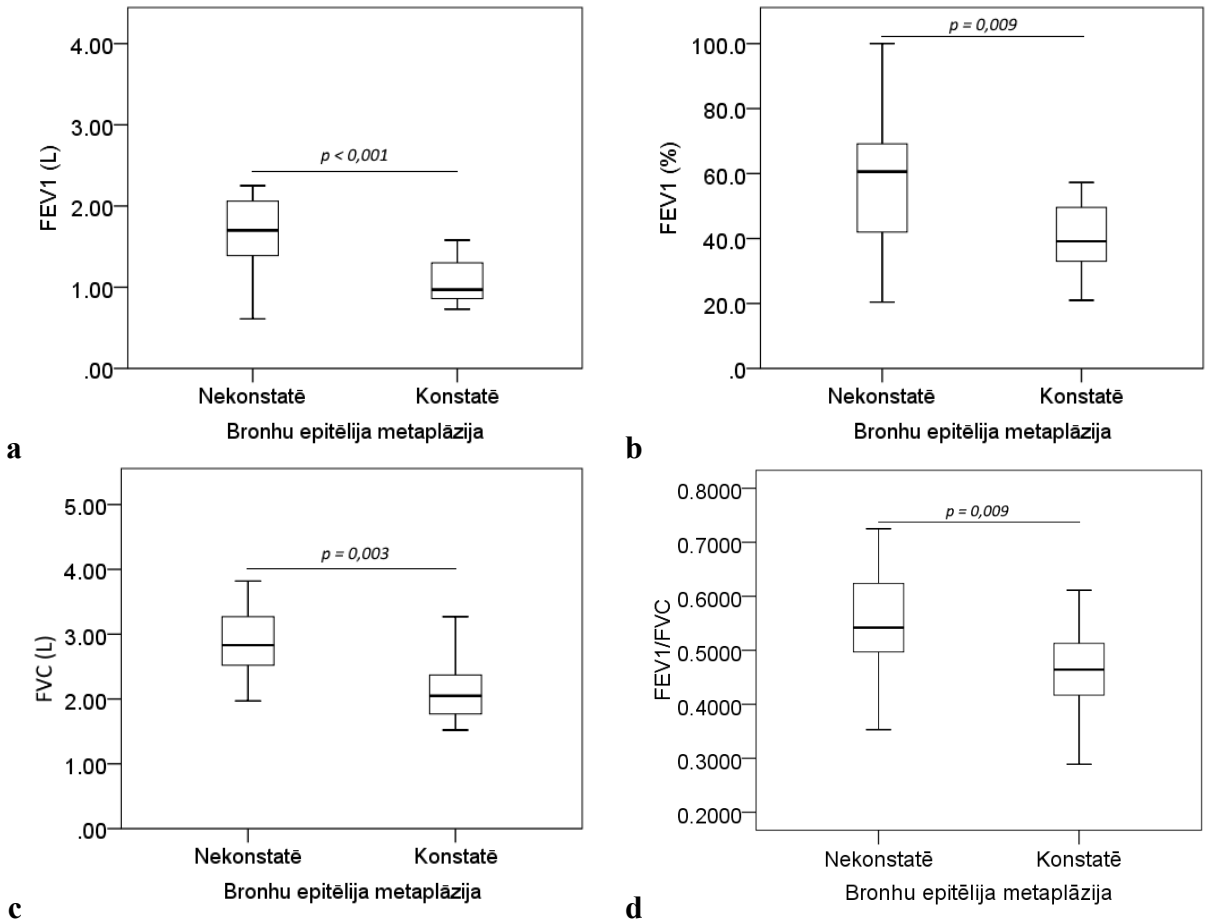
Neizmainīta daudzrindu skropstiņepitēlija atradne nebija statistiski nozīmīgi ($p \geq 0,05$) saistīta ar nelabvēlīgāku HOPS ilgumu, HOPS smaguma pakāpi, smēķēšanas anamnēzi, plaušu funkcionālajiem rādītājiem, kā arī bronhoskopiskās izmeklēšanas atradni.

No visiem 40 HOPS pacientiem 37 pacientu audu materiālā bronhu epitēlijā fragmentāri tika konstatēta bazālo epitēlija šūnu hiperplāzija (3.6. attēls pielikumā). Daļai no pacientiem novērojām īpaši biezu daudzrindu skropstiņepitēliju ar izteiktu bazālo šūnu proliferāciju, turklāt daļai no pacientiem gļotādas saistaudu kārpiņas pavedienu veidā iestiepās dziļi pārmainītā bronhu epitēlijā (3.7. attēls pielikumā). No visiem 40 HOPS pacientiem 19 pacientu audu materiālā vizualizējām biezu (> 50 μm) mukoīdu epitēliju, uz ko norādīja izteikti liels kausveida gļotšūnu skaits (3.8. attēls pielikumā). Epitēlija šūnu hiperplāzijas atradne (t.sk. mukoīds epitēlijs) nebija statistiski nozīmīgi ($p \geq 0,05$) saistīta ar HOPS ilgumu un smaguma pakāpi, smēķēšanas anamnēzi, plaušu funkcionālajiem rādītājiem, kā arī bronhoskopiskās izmeklēšanas atradni.

Bronhu epitēlija metaplāzija tika konstatēta 23 HOPS pacientiem, turklāt epitēlija metaplāzija lokalizējās fragmentāri (3.9. attēls pielikumā).

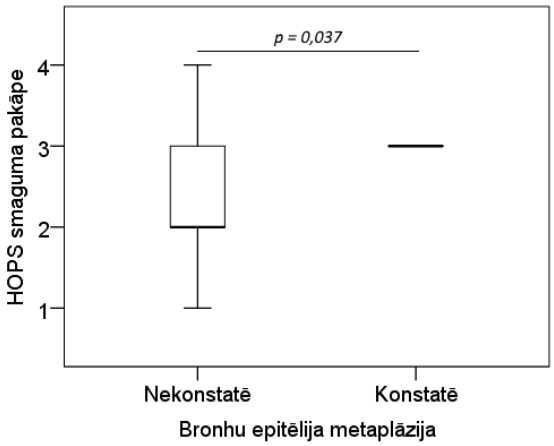
Interesanti, ka pacientu audu materiālā dažādas bronhu epitēlija pārmaiņu atradnes kombinējās (3.10. attēls pielikumā).

Visiem HOPS pacientiem tika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības starp epitēlija metaplāzijas atradni un plaušu funkcionālajiem rādītājiem FEV_1 (L) (U = 50, p < 0,001) (3.1. grafiks (a)), FEV_1 (%) (U = 75, p = 0,009) (3.1. grafiks (b)), FVC (L) (U = 64,5, p = 0,003) (3.1. grafiks (c)), FEV_1/FVC (U = 69, p = 0,009) (3.1. grafiks (d)), kā arī HOPS smaguma pakāpi (U = 96, p = 0,037) (3.2. grafiks), t.i., kopumā epitēlija metaplāzijas atradne bija saistīta ar sliktākiem un/vai variablākiem funkcionālajiem rādītājiem jeb attiecīgi ar HOPS smaguma pakāpi.



3.1. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīgas atšķirības saistībā starp bronhu epitēlija metaplāziju un plaušu funkcionālajiem rādītājiem (*FEV_1* (L) (a), *FEV_1* (%) (b), *FVC* (L) (c), *FEV_1/FVC* (d))**

Saīsinājumi: FEV_1 (L) – forsētas izelpas vienas sekundes tilpums, tilpumvienībās (litri); FEV_1 *(%)* – forsētas izelpas vienas sekundes tilpums, procentuāli (%); *FVC* (L) – forsētā vitālā kapacitāte, tilpumvienībās (litri); FEV_1 – forsētas izelpas vienas sekundes tilpums, *FVC* – forsētā vitālā kapacitāte.



3.2. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīga atšķirība saistībā starp bronhu epitēlija metaplāziju un HOPS smaguma pakāpi**

Apzīmējumi: *1* – vieglas pakāpes HOPS; *2* – vidēji smagas pakāpes HOPS; *3* – smagas pakāpes HOPS; *4* – ļoti smagas pakāpes HOPS.

Epitēlija metaplāzijas atradne nebija statistiski nozīmīgi ($p \geq 0,05$) saistīta ar HOPS ilgumu, smēķēšanas anamnēzi, kā arī bronhoskopiskās izmeklēšanas atradni.

3.1.2.2. Bazālās membrānas morfoloģiskais raksturojums

No visiem 40 HOPS pacientiem 32 pacientu bronhu materiālā tika konstatēta nevienmērīgi sabiezēta bazālā membrāna (3.11. attēls pielikumā).

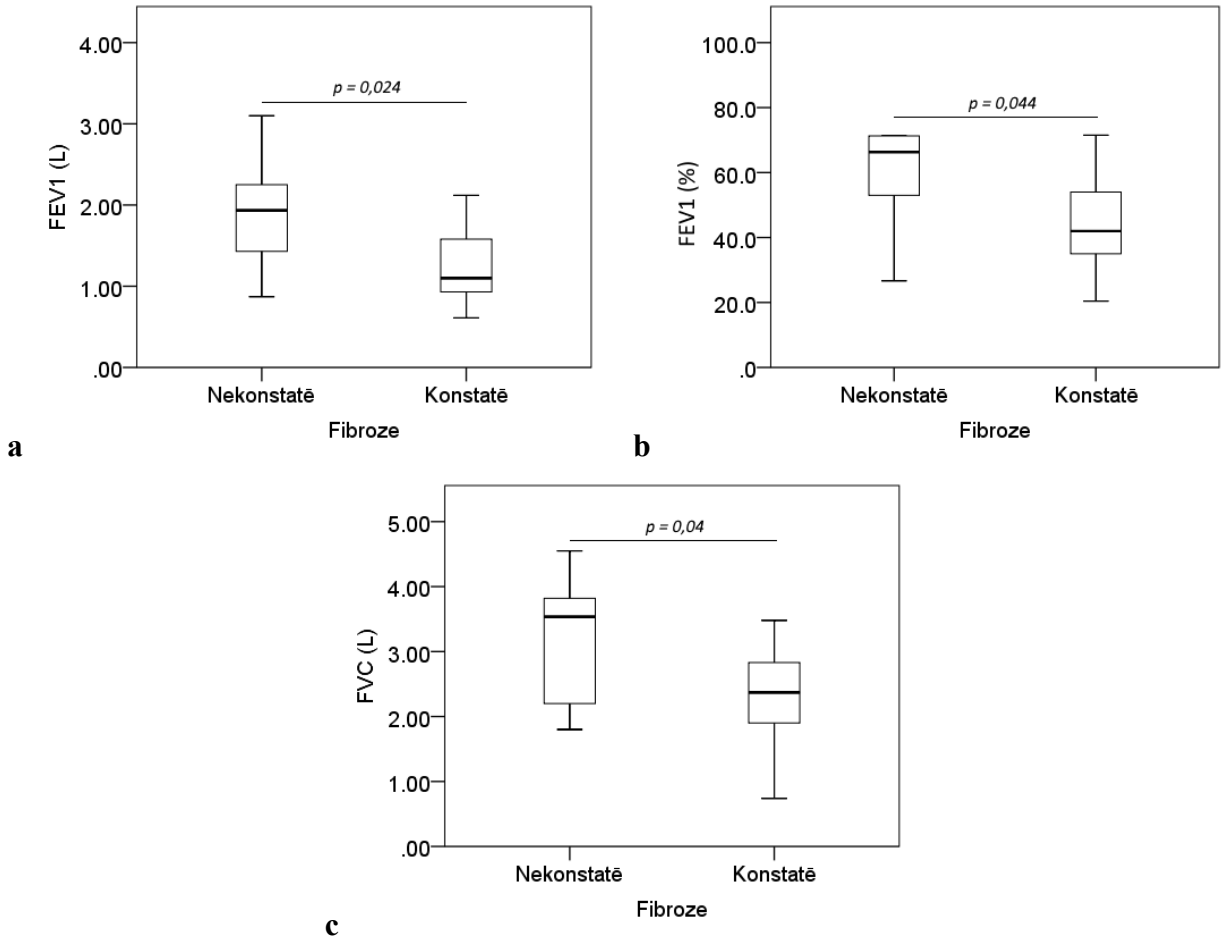
Sabiezētas bazālās membrānas atradne nebija statistiski nozīmīgi ($p \geq 0,05$) saistīta ar HOPS ilgumu un smaguma pakāpi, smēķēšanas anamnēzi, pārējiem plaušu funkcionālajiem rādītājiem (FEV_1 (L), FEV_1 (%), FVC (L), FVC (%), FEV_1/FVC), kā arī pārējo bronhoskopiskās izmeklēšanas atradni (hipertrofiju, atrofiju, hronisku bronhītu, hiperēmiju, deformācijām).

3.1.2.3. Gļotādas saistaudu morfoloģiskais raksturojums

Pētījumā iekļauto 34 HOPS pacientu gļotādas saistaudos konstatējām fibrotiskas pārmaiņas ar daudziem, blīvi novietotu saistaudu kolagēno šķiedru kūlīšiem, starp kuriem vizualizējām retas saistaudu šūnas. Daļā audu materiāla kolagēno šķiedru kūlīši bija izvietoti haotiski un neregulāri.

HOPS pacientiem tika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības saistībā starp fibrotisku pārmaiņu atradni un funkcionālajiem rādītājiem FEV_1 (L) ($U = 36,5$, $p = 0,024$) (3.3. grafiks (a)), FEV_1 (%) ($U = 41$, $p = 0,044$) (3.3. grafiks (b)), kā arī FVC (L) ($U = 40,5$, $p = 0,04$) (3.3. grafiks

(c)), proti, fibrozes atradne pārskata histoloģiskajos griezumos bija saistīta ar sliktākiem funkcionālajiem rādītājiem (FEV_1 (L), FEV_1 (%), FVC (L)).



3.3. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīga atšķirība saistībā starp fibrozi un plaušu funkcionālajiem rādītājiem (FEV_1 (L) (a), FEV_1 (%) (b), FVC (L) (c))**

Apzīmējumi: FEV_1 (L) – forsētas izelpas vienas sekundes tilpums, tilpumvienībās (litri); FEV_1 *(%)* – forsētas izelpas vienas sekundes tilpums; procentuāli; FVC (L) – forsētā vitālā kapacitāte; tilpumvienībās (litri).

Fibrozes atradne nebija statistiski nozīmīgi ($p \geq 0,05$) saistīta ar HOPS ilgumu un smaguma pakāpi, smēķēšanas anamnēzi, pārējiem plaušu funkcionālajiem rādītājiem, kā arī bronhoskopiskās izmeklēšanas atradni.

3.1.2.4. Bronhu jaukto dziedzeru morfoloģiskais raksturojums

No visiem 40 HOPS pacientiem 33 pacientu bronhu materiālā vizualizēja jauktos bronhu dziedzerus, no kuriem 25 pacientu bronhu dziedzeri bija pārmainīti, proti, hipertrofēti. Tika vizualizētas liela izmēra tubulārās (visvairāk), alveolārās un jauktās sekretorās daļas (3.12. attēls pielikumā). Lielākajā daļā hipertrofiski pārmainītu jaukto bronhu dziedzeru dobumā tika konstatēts sekrēts.

Bronhu jaukto dziedzeru hipertrofijas atradne nebija statistiski nozīmīgi ($p \geq 0,05$) saistīta ar HOPS ilgumu un smaguma pakāpi, smēķēšanas anamnēzi, plaušu funkcionālajiem rādītājiem, kā arī bronhoskopiskās izmeklēšanas atradni.

3.1.2.5. Bronhu gludās muskulatūras morfoloģiskais raksturojums

Bronhu gludā muskulatūra tika konstatēta visu 40 HOPS pacientu audu materiālā. Gludo miocītu hiperplāzija tika noteikta 27 HOPS pacientu bronhu sieniņā. Gludo miocītu hiperplāziju raksturoja izteiktu gludo miocītu skaita palielināšanās, kā arī izteikta un/vai liela izmēra gludo miocītu kūlīšu atradne (3.9. attēls, 3.13. attēls pielikumā).

Bronhu gludās muskulatūras šūnu hiperplāzijas atradne nebija statistiski nozīmīgi ($p \geq 0,05$) saistīta ar HOPS ilgumu un smaguma pakāpi, smēķēšanas anamnēzi, plaušu funkcionālajiem rādītājiem, kā arī bronhoskopiskās izmeklēšanas atradni.

3.1.2.6. Asinsvadu pārmaiņas

Mikrocirkulācijas asinsvadu (arteriolu) sieniņas fibrozas pārmaiņas tika konstatētas 24 HOPS pacientiem. Šādi asinsvadi lielākoties lokalizējās gļotādas saistaudu plātnītē (3.14. attēls pielikumā). Mikrocirkulācijas asinsvadu pārmaiņu atradne nebija statistiski nozīmīgi ($p \geq 0,05$) saistīta ar HOPS ilgumu un smaguma pakāpi, smēķēšanas anamnēzi, plaušu funkcionālajiem rādītājiem, kā arī bronhoskopiskās izmeklēšanas atradni.

3.1.2.7. Iekaisuma šūnu infiltrācija

Visu 40 HOPS pacientu bronhu epitēlijā un gļotādas saistaudos tika novērota iekaisuma šūnu infiltrācija. Plaši limfocītus, polimorfonukleāros leikocītus (neitrofilos leikocītus) un makrofāgus saturoši iekaisuma infiltrāti variēja no neizteiktas atradnes (1) līdz izteikti daudz (3)

iekaisuma šūnām visu HOPS pacientu bronhu audu materiālā. Trīs pacientu bronhu audu materiālā tika vizualizēti atsevišķi plazmocīti gļotādas saistaudos.

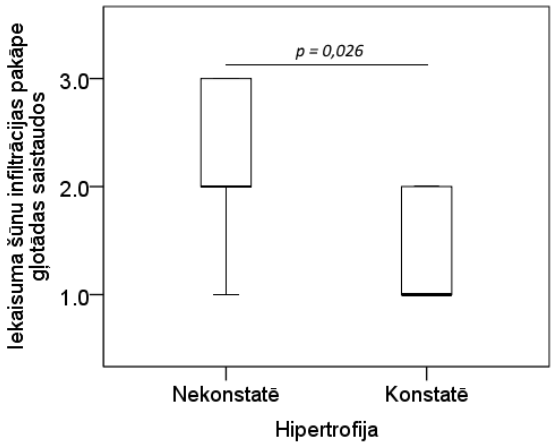
No visiem HOPS pacientiem 14 pacientu bronhu audu materiālā tika atrasta neizteikta eozinofilo leikocītu infiltrācija bronhu epitēlijā un/vai saistaudos, taču tā nebija statistiski nozīmīgi saistīta ar iekaisuma šūnu infiltrācijas pakāpi epitēlijā un/vai saistaudos ($p \geq 0,05$).

Statistiski nozīmīgas atšķirības netika arī konstatētas ($p \geq 0,05$) saistībā starp eozinofilo leikocītu atradni un HOPS ilgumu, smēķēšanas anamnēzi, HOPS smaguma pakāpi, kā arī plaušu funkcionālajiem rādītājiem (FEV_1 (%), FEV_1 (L), *FVC* (%), *FVC* (L), FEV_1/FVC).

Bronhu epitēlijā tika vizualizēta limfocītu un neitrofilo leikocītu infiltrācija. Neliela iekaisuma šūnu infiltrācija (1) tika konstatēta 31 HOPS pacientam (3.15. attēls pielikumā), mēreni izteikta (2) iekaisuma šūnu infiltrācija tika noteikta piecu pacientu bronhu epitēlijā, bet izteikta (3) – četru pacientu bronhu epitēlijā. Kopumā iekaisuma šūnu infiltrācija bronhu epitēlijā nebija izteikta (1) (*Mdn* 1,0, *IQR* 1,0–1,0). Statistiski nozīmīga atšķirība saistībā starp bronhoskopisko hipertrofijas, atrofijas, hroniska bronhīta, bronhu deformācijas, kā arī hiperēmijas atradni un iekaisuma šūnu infiltrācijas pakāpi bronhu epitēlijā histoloģiskajos pārskata griezumos netika atrasta ($p \geq 0,05$).

Bronhu gļotādas saistaudos tika atrasti neitrofilo leikocītu, limfocītu, makrofāgu, eozinofilo leikocītu un plazmocītu infiltrāti. Visbiežāk iekaisuma šūnas lokalizējās difūzi subepiteliāli, taču daļai pacientu veidojās arī iekaisuma šūnu perēkļveidīgi infiltrāti. Neizteiktu (1) iekaisuma šūnu infiltrāciju saistaudos noteicām 17 pacientiem, mēreni izteiktu (2) – 10 pacientiem, bet izteiktu (3) – 13 pacientiem (3.16. attēls pielikumā). Kopumā iekaisuma šūnu infiltrācija bronhu gļotādas saistaudos bija vidēji izteikta (2) (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,0–3,0).

Visiem HOPS pacientiem tika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības saistībā starp bronhoskopiski noteiktu hipertrofiju un iekaisuma šūnu infiltrācijas pakāpi bronhu gļotādas saistaudos ($U = 74,5$, $p = 0,026$), proti, bronhoskopiskā bronhu sieniņas hipertrofijas atradne bija saistīta ar mazāku iekaisuma šūnu infiltrācijas pakāpi gļotādas saistaudos (*Mdn* 1,0, *IQR* 1,0–2,0) (3.4. grafiks). Papildus jāatzīmē, ka netika noteiktas statistiski nozīmīgas atšķirības ($p \geq 0,05$) saistībā starp bronhoskopiski noteiktu hipertrofiju un HOPS ilgumu, smēķēšanas anamnēzi, HOPS smaguma pakāpi, kā arī plaušu funkcionālajiem rādītājiem (FEV_1 (%), FEV_1 (L), *FVC* (%), *FVC* (L), FEV_1/FVC). Statistiski nozīmīga atšķirība ($p < 0,05$) starp pārējo bronhoskopisko atradni un iekaisuma šūnu skaitu gļotādas saistaudos netika atrasta.

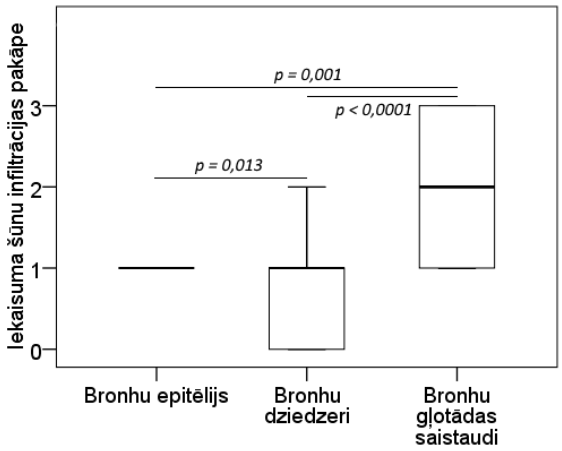


3.4. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīga atšķirība saistībā starp bronhoskopiski noteiktu bronhu sieniņas hipertrofiju un iekaisuma šūnu infiltrācijas pakāpi gļotādas saistaudos**

Apzīmējumi: 1 – neliela, lokāla atsevišķu šūnu infiltrācija; 2 – iekaisuma šūnu infiltrācija mēreni izteikta; 3 – būtiski izteikta iekaisuma šūnu infiltrācija.

Iekaisuma šūnu infiltrāciju bronhu dziedzeros vai ap tiem (periglandulāri) noteicām 22 HOPS pacientu bronhu audos, bet 18 HOPS pacientiem iekaisuma šūnu infiltrāciju bronhu dziedzeros neatradām (0). Iekaisuma šūnas atsevišķi vai perēkļveidīgi lokalizējās ap jaukto bronhu dziedzeru sekretorajām vienībām un izvadiem saistaudos, kā arī starp bronhu dziedzeru epiteliocītiem. Neizteiktu iekaisuma šūnu infiltrāciju (1) bronhu dziedzeros noteicām 13 pacientiem, mērenu (2) infiltrāciju – pieciem pacientiem, bet izteiktu infiltrāciju (3) – četriem pacientiem. Kopumā iekaisuma šūnu infiltrācija bronhu dziedzeros nebija izteikta (1) (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,0–1,0). Statistiski nozīmīga saistība ($p < 0,05$) starp hipertrofijas, atrofijas, hroniska bronhīta, deformācijas, kā arī hiperēmijas bronhoskopisko atradni un iekaisuma šūnu infiltrācijas pakāpi bronhu dziedzeros histoloģiskajos pārskata griezumos netika atrasta.

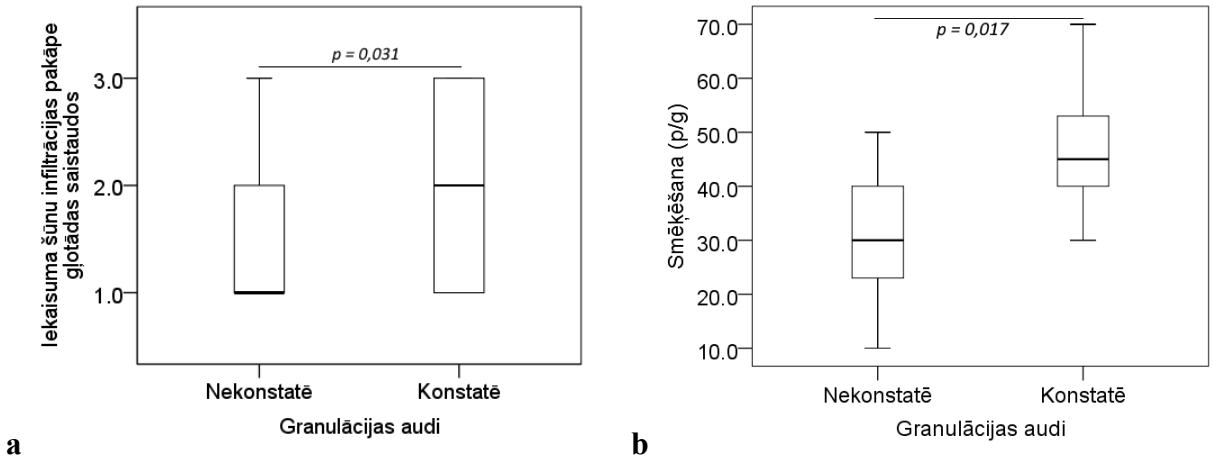
Iekaisuma šūnu infiltrācijas pakāpe bronhu gļotādas saistaudos bija statistiski nozīmīgi lielāka nekā bronhu epitēlijā ($Z = -3,448$, $p = 0,001$) un bronhu dziedzeros ($Z = -4,433$, $p < 0,0001$), kā arī statistiski nozīmīgi lielāka bronhu epitēlijā nekā bronhu dziedzeros ($Z = -2,474$, $p = 0,013$) (3.5. grafiks).



3.5. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīgas atšķirības saistībāstarp granulācijas audu atradni un iekaisuma šūnu daudzumu gļotādas saistaudos**

Apzīmējumi: 1 – neliela, lokāla atsevišķu šūnu infiltrācija; 2 – iekaisuma šūnu infiltrācija mēreni izteikta; 3 – būtiski izteikta iekaisuma šūnu infiltrācija.

Līdzās iekaisuma šūnu infiltrātiem gļotādas saistaudos 28 HOPS pacientiem vizualizēja arī granulācijas audus (3.17. attēls pielikumā). HOPS pacientiem tika atrasta statistiski nozīmīga atšķirība saistībā starp granulācijas audu atradni un iekaisuma šūnu infiltrācijas pakāpi gļotādas saistaudos (U = 95,5, p = 0,031) (3.6. grafiks (a)), proti, granulācijas audu atradne bija saistīta ar izteiktāku iekaisuma šūnu infiltrāciju gļotādas saistaudos (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,0–3,0).



3.6. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīgas atšķirības saistībā starp bronhoskopiski noteiktu granulācijas audu atradni un iekaisuma šūnu daudzumu gļotādas saistaudos (a) un smēķēšanas ilgumu (b)**

Apzīmējumi: 1 – neliela, lokāla atsevišķu šūnu infiltrācija; 2 – iekaisuma šūnu infiltrācija mēreni izteikta; 3 – būtiski izteikta iekaisuma šūnu infiltrācija; *p/g* – paciņu gadi.

Statistiski nozīmīgas atšķirības starp visiem pētījuma HOPS pacientiem tika atrastas saistībā starp granulācijas audu atradni un smēķēšanu (aprēķinātu paciņu gadu rādītāju) (U = 60, p = 0,017) (3.6. grafiks (b)), proti, granulācijas audu atradne bija saistīta ar ilgāku smēķēšanas anamnēzi (*p/g*) (*Mdn* 45, *IQR* 40–53).

3.2. Biotīna-streptavidīna imūnhistoķīmisko datu raksturojums un statistiskā analīze

Pētījumā ietverto lokālo marķieru atradne analizēta bronhu daudzrindu skropstiņepitēlijā, bronhu gļotādas saistaudos, gļotādas mikrocirkulācijas asinsvadu (arteriolu, kapilāru, vēnulu) sieniņā, bronhu gludajā muskulatūrā (gļotādas muskuļplātnītē), bronhu jauktajos (mukoserozajos) dziedzeros, bronhu fibrozi skrimšļainā apvalka hialīnajā skrimslī, kā arī atsevišķi alveolārajā vienkārtainajā epitēlijā un alveolāro makrofāgu (III tipa alveolocītu) šūnu populācijai.

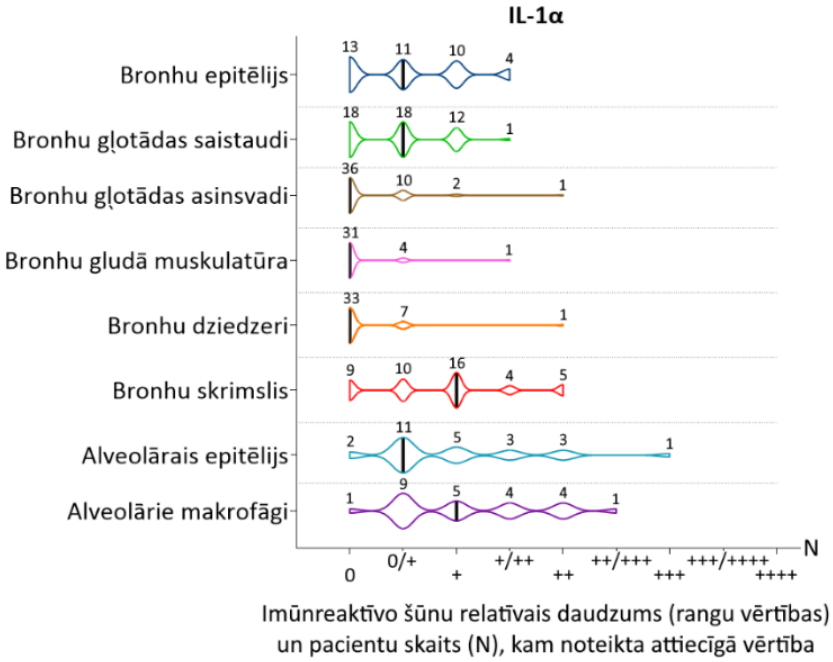
3.2.1. Dažādu audu faktoru imūnhistoķīmisko datu atradne un statistiskā analīze kontroles grupas pacientiem

3.2.1.1. Dažādu audu faktoru imūnhistoķīmisko datu atradne kontroles grupas pacientiem

Iekaisuma, regulējošie un pretiekaisuma citokīni

Interleikīns-1 alfa (*IL-1α*)

Kopumā vairumam (36) kontroles grupas pacientu bronhu epitēlijā un gļotādas saistaudos neatradām nevienu (0) (3.18. attēls pielikumā) vai noteicām retas (0/+) *IL-1α* imūnreaktīvās šūnas, bet pārējiem noteicām maz (+) vai maz līdz vidēji daudz (+/++) *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu (3.7. grafiks). Lielākajai daļai (36) kontroles grupas pacientu *IL-1α* imūnreaktīvās šūnas gļotādas mikrocirkulācijas asinsvadu (arteriolu, kapilāru, vēnulu) sieniņā, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros netika konstatētas (0), savukārt bronhu skrimslī visvairāk (16) pacientiem noteicām maz (+) *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu. Pārējiem kontroles grupas indivīdiem noteicām retas (0/+), maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++) vai vidēji daudz (++) *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu šajās lokalizācijās. Kontroles grupas pacientu alveolārajā plaušu materiālā *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu daudzums izteikti variēja no negatīvas (0) atradnes līdz pat daudz (+++) *IL-1α* imūnreaktīvām šūnām alveolārajā epitēlijā un alveolāro makrofāgu kopā, kaut gan lielākajai daļai (11) šajās lokalizācijās dominēja tikai retas (0/+) *IL-1α* imūnreaktīvās šūnas (3.19. attēls pielikumā).



3.7. grafiks. **Kontroles grupas pacientu *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums dažādās audu lokalizācijās**

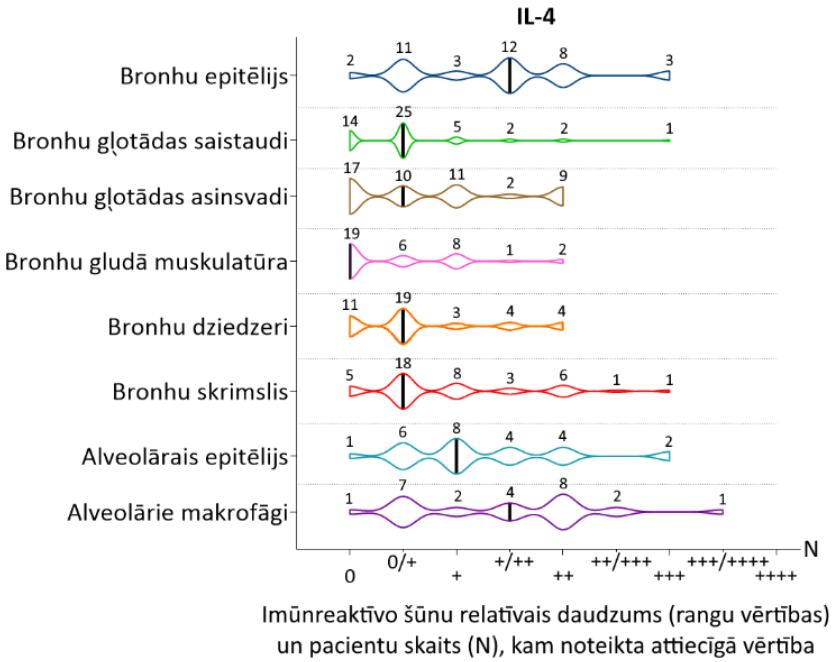
Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Kopumā kontroles grupā vismazāk *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros (*Mdn* 0, *IQR* 0–0), bronhu gļotādas asinsvadu sieniņā (*Mdn* 0, *IQR* 0–0,5), kā arī bronhu epitēlijā (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–1,0), alveolārajā epitēlijā (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–1,5) un gļotādas saistaudos (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–1,0). Visvairāk *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu skrimslī (*Mdn* 1, *IQR* 0,5–1,0) un starp alveolārajiem makrofāgiem (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,5).

Interleikīns-4 (*IL-4*)

Kopumā daļai (13) kontroles grupas pacientu bronhu epitēlijā nekonstatējām (0) vai noteicām retas (0/+) *IL-4* imūnreaktīvās šūnas, savukārt lielākajai daļai (26) noteicām maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++) vai vidēji daudz (++) (3.20. attēls pielikumā), kā arī daudz (+++) *IL-4* imūnreaktīvo šūnu (3.8. grafiks). Lielākajai daļai kontroles grupas pacientu gļotādas saistaudos (44), gļotādas asinsvadu sieniņā (38), bronhu gludajā muskulatūrā (33), dziedzeros (33) un bronhu skrimslī (31) netika konstatētas (0) vai arī noteicām retas (0/+) vai maz (+) *IL-4* imūnreaktīvo šūnu.

Pārējiem kontroles grupas indivīdiem noteicām lielākoties maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++), vidēji daudz (++), vidēji daudz līdz daudz (++/+++), kā arī daudz (+++) *IL-4* imūnreaktīvo šūnu šajās lokalizācijās. *IL-4* saturošo šūnu daudzums alveolārajā epitēlijā un alveolāro makrofāgu kopā variēja no nevienas (0) līdz pat daudz un līdz ļoti daudz (+++/++++) *IL-4* imūnreaktīvām šūnām. Lielākajai daļai noteicām retas (0/+) vai maz (+) *IL-1α* pozitīvas šūnas alveolārajā epitēlijā, bet alveolāro makrofāgu kopā tādu bija maz (+) līdz vidēji daudz (++).



3.8. grafiks. **Kontroles grupas pacientu *IL-4* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums dažādās audu lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

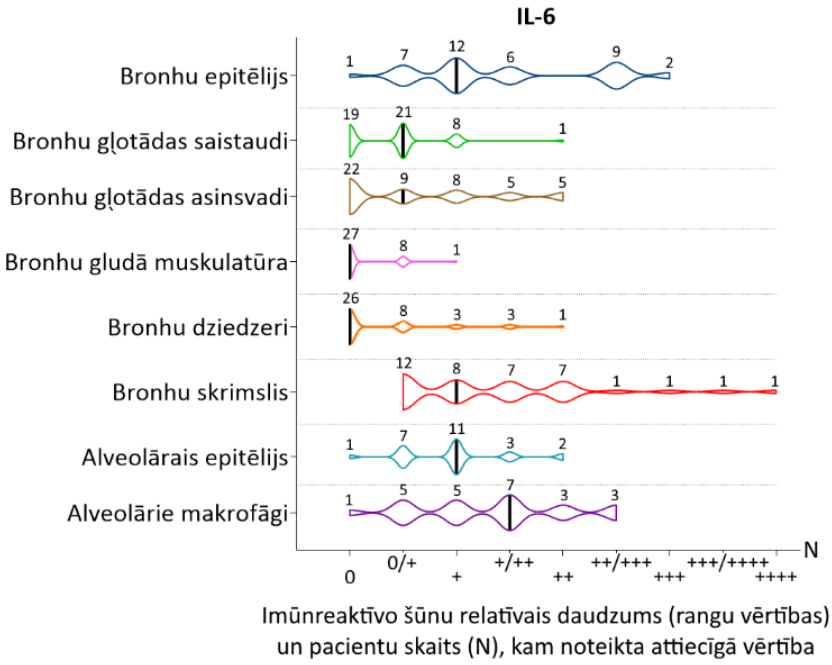
Kopumā kontroles grupā vismazāk *IL-4* imūnreaktīvo šūnu noteicām gludajā muskulatūrā (*Mdn* 0, *IQR* 0–1,0), gļotādas saistaudos (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–0,5), kā arī bronhu dziedzeros, bronhu gļotādas asinsvadu sieniņā (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–1,0) un bronhu skrimslī (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–1,5). Visvairāk *IL-4* imūnreaktīvo šūnu noteicām alveolārajā epitēlijā (*Mdn* 1, *IQR* 0,5–1,5), kā arī bronhu epitēlijā un alveolāro makrofāgu kopā (*Mdn* 1,5, *IQR* 0,5–2,0).

Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *IL-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā, salīdzinot ar atradni saistaudos ($Z = -4{,}832$, $p < 0{,}0001$), asinsvados ($Z = -3{,}432$, $p = 0{,}001$), gludajā muskulatūrā ($Z = -3{,}795$, $p < 0{,}0001$), dziedzeros ($Z = -3{,}606$, $p < 0{,}0001$) un bronhu

skrimslī
($Z = -2{,}585$, $p = 0{,}01$).

Interleikīns-6 (*IL-6*)

Vairumam (25) kontroles grupas pacientu bronhu epitēlijā konstatējām retas (0/+), maz (+), kā arī maz līdz vidēji daudz (+/++) *IL-6* imūnreaktīvo šūnu (3.21. attēls pielikumā), bet pārējiem (12) to nebija (0) vai noteicām vidēji daudz līdz daudz (++/+++), kā arī daudz (+++) *IL-6* imūnreaktīvo šūnu (3.9. grafiks).



3.9. grafiks. **Kontroles grupas pacientu *IL-6* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums dažādās audu lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Lielākajai daļai (40) kontroles grupas pacientu nebija (0) vai noteicām retas (0/+) *IL-6* imūnreaktīvās šūnas gļotādas saistaudos, asinsvadu sieniņā, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros, savukārt bronhu skrimslī lielākoties (22) noteicām maz (+) līdz vidēji daudz (++) *IL-6* pozitīvo šūnu. Pārējiem kontroles grupas indivīdiem šajās lokalizācijās noteicām retas (0/+), maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++) vai vidēji daudz (++), kā arī daudz (+++) līdz pat ļoti daudz (++++) *IL-6* imūnreaktīvo šūnu. Daļai (24) kontroles grupas pacientu audu materiālā tika konstatēts

alveolārā plaušu daļa, kurā tika noteiktas retas (0/+), maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++), vidēji daudz (++), kā arī vidēji daudz līdz daudz (++/+++) *IL-6* imūnreaktīvo šūnu alveolārajā epitēlijā un alveolāro makrofāgu kopā.

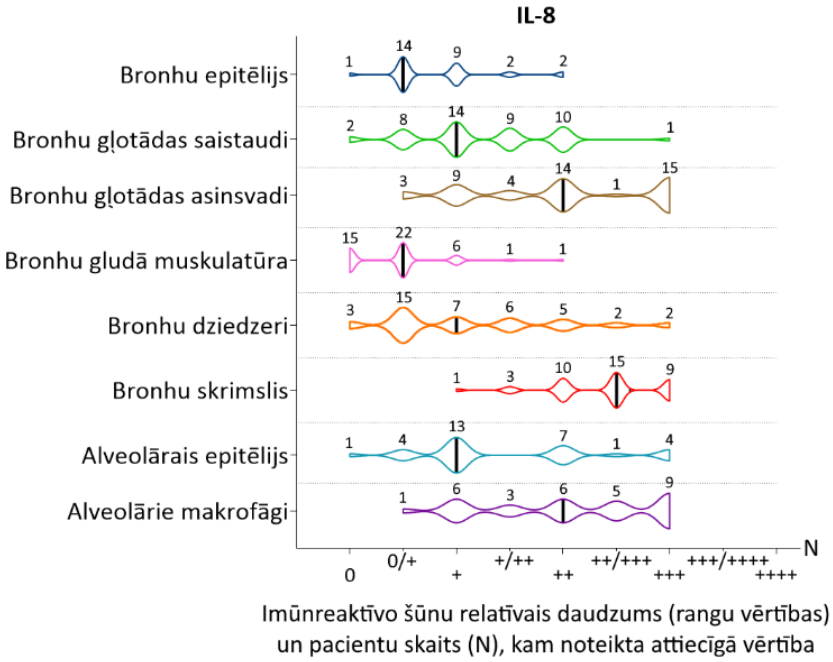
Kopumā kontroles grupā vismazāk *IL-6* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu dziedzeros (*Mdn* 0, *IQR* 0–0,5), bronhu gludajā muskulatūrā (*Mdn* 0, *IQR* 0–0,25), gļotādas saistaudos (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–0,5). Visvairāk *IL-6* imūnreaktīvo šūnu noteicām asinsvados (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–1,0), alveolārajā epitēlijā (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,0), skrimslī (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–2,0), bronhu epitēlijā (*Mdn* 1,0, *IQR* 1,0–2,5), kā arī starp alveolārajiem makrofāgiem (*Mdn* 1,5, *IQR* 0,75–1,75).

Noteicām statistiski nozīmīgi mazāku *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gludajā muskulatūrā, salīdzinot ar atradni bronhu epitēlijā ($Z = -4{,}576$, $p < 0{,}0001$), gļotādas saistaudos ($Z = -3{,}061$, $p = 0{,}002$), asinsvados ($Z = -3{,}862$, $p < 0{,}0001$), dziedzeros ($Z = -2{,}259$, $p = 0{,}024$) un bronhu skrimslī ($Z = -4{,}268$, $p < 0{,}0001$).

Interleikīns-8 (*IL-8*)

Vairumam (37) kontroles grupas pacientu bronhu epitēlijā un gludajā muskulatūrā nebija (0) *IL-8* imūnreaktīvo šūnu, vai noteicām tādas lielākoties retas (0/+) vai maz (+) (3.10. grafiks), bet atsevišķiem pacientiem – maz līdz vidēji daudz (+/++) vai vidēji daudz (++) (3.22. attēls pielikumā). Visiem kontroles grupas pacientiem *IL-8* imūnreaktīvo šūnu daudzums variēja no nevienas (0) līdz pat daudz (+++) gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu dziedzeros, skrimslī, kā arī alveolārajā epitēlijā un alveolāro makrofāgu kopā.

Kopumā kontroles grupā vismazāk *IL-8* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu gludajā muskulatūrā (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–0,5) un bronhu epitēlijā (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–1,0), gļotādas saistaudos (*Mdn* 1,0, *IQR* 1,0–1,75), dziedzeros (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,5) un alveolārajā epitēlijā (*Mdn* 1,0, *IQR* 1,0–2,0). Visvairāk *IL-8* imūnreaktīvo šūnu atradām alveolāro makrofāgu kopā (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–3,0), gļotādas asinsvados (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,0–3,0), kā arī bronhu skrimslī (*Mdn* 2,5, *IQR* 2,0–2,5).



3.10. grafiks. **Kontroles grupas pacientu *IL-8* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums dažādās audu lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

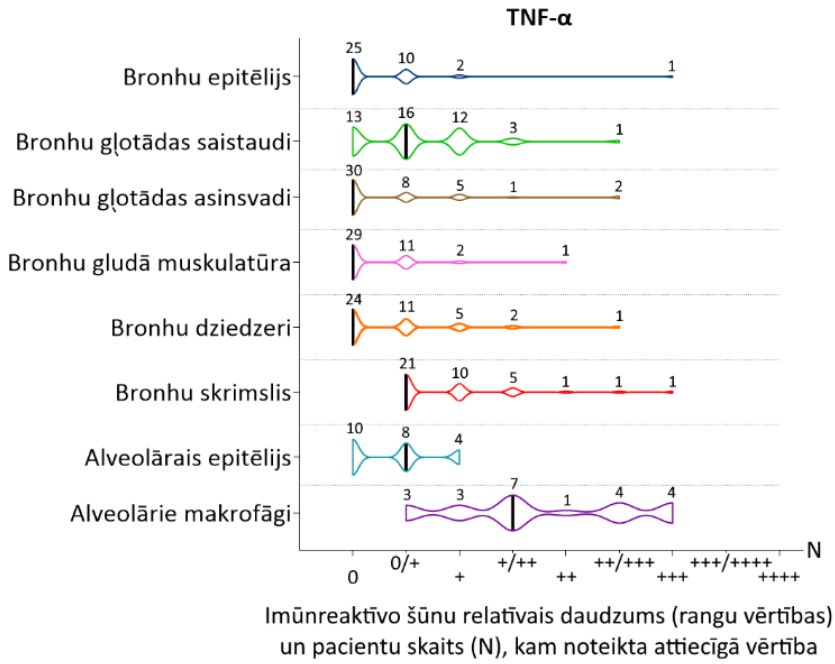
Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *IL-8* saturošo šūnu skaitu bronhu asinsvados, salīdzinot ar atradni bronhu epitēlijā ($Z = -3{,}737$, $p < 0{,}0001$), saistaudos ($Z = -4{,}581$, $p < 0{,}0001$), gludajā muskulatūrā ($Z = -5{,}879$, $p < 0{,}0001$), dziedzeros ($Z = -4{,}330$, $p < 0{,}0001$) un bronhu skrimslī ($Z = -2{,}266$, $p = 0{,}023$).

Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *IL-8* imūnreaktīvo alveolāro makrofāgu skaitu, salīdzinot ar atradni alveolārajā epitēlijā ($Z = -2{,}724$, $p = 0{,}006$).

Audzēju nekrozes faktors-alfa (*TNF-α*)

Vairumam kontroles grupas pacientu bronhu epitēlijā (37), gļotādas saistaudos (41), asinsvados (43), gludajā muskulatūrā (42), bronhu dziedzeros (40), kā arī bronhu skrimslī (31) vai nu neatradām *TNF-α* imūnreaktīvās šūnas (0), vai tādas noteicām lielākoties retas (0/+) vai maz (+) (3.11. grafiks). Pārējiem pacientiem šajās lokalizācijās noteicām maz līdz vidēji daudz (+/++), vidēji daudz (++), vidēji daudz līdz daudz (++/+++), kā arī daudz (+++) *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu (3.23. attēls pielikumā). Daļai kontroles grupas pacientu alveolārajā plaušu materiālā *TNF-α*

pozitīvo šūnu daudzums variēja no nevienas (0) līdz maz (+) imūnreaktīvām šūnām alveolārajā epitēlijā, bet alveolārajos makrofāgos – līdz pat daudz (+++).



3.11. grafiks. **Kontroles grupas pacientu *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums dažādās audu lokalizācijās**

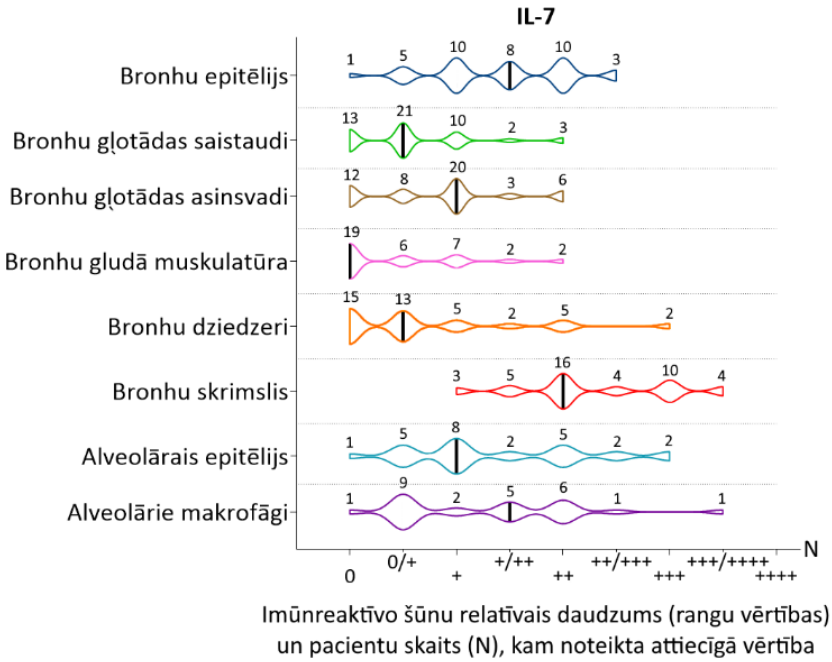
Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Kopumā kontroles grupā vismazāk *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu epitēlijā, gļotādas asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros (*Mdn* 0, *IQR* 0–0,5), alveolārajā epitēlijā (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–0,5) un bronhu skrimslī (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–1,0) un, kā arī gļotādas saistaudos (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–1,0). Visvairāk *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu noteicām alveolāro makrofāgu kopā (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–2,5).

Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gļotādas saistaudos, salīdzinot ar atradni bronhu epitēlijā ($Z = -3{,}174$, $p = 0{,}002$), asinsvados ($Z = -2{,}962$, $p = 0{,}003$), gludajā muskulatūrā ($Z = -3{,}688$, $p < 0{,}0001$), dziedzeros ($Z = -2{,}340$, $p = 0{,}019$) un bronhu skrimslī ($Z = -2{,}154$, $p = 0{,}031$). Noteicām arī statistiski nozīmīgi lielāku *TNF-α* imūnreaktīvo alveolāro makrofāgu skaitu, salīdzinot ar atradni alveolārajā epitēlijā ($Z = -4{,}054$, $p < 0{,}0001$).

Interleikīns-7 (*IL-7*)

Kopumā lielākajai daļai (28) kontroles grupas pacientu bronhu epitēlijā konstatējām maz (+) līdz vidēji daudz (++) *IL-7* imūnreaktīvo šūnu (3.24. attēls pielikumā), bet pārējiem neatradām (0) vai noteicām retas (0/+), kā arī vidēji daudz līdz daudz (++/+++) *IL-7* imūnreaktīvo šūnu (3.12. grafiks). Lielākajai daļai (44) kontroles grupas pacientu gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros netika konstatētas (0), vai arī noteicām dažas (0/+) un maz (+) *IL-7* imūnreaktīvās šūnas, savukārt tādas bronhu skrimslī lielākoties (30) atradām lielākoties vidēji daudz (++) līdz daudz (+++). Pārējiem kontroles grupas indivīdiem šajās lokalizācijās noteicām maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++), vidēji daudz (++), vidēji daudz līdz daudz (++/+++), kā arī daudz (+++) *IL-7* imūnreaktīvo šūnu. Alveolārajā plaušu materiālā *IL-7* imūnreaktīvo šūnu daudzums izteikti variēja no nevienas (0) līdz pat daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) *IL-7* imūnreaktīvām šūnām alveolārajā epitēlijā un alveolārajiem makrofāgiem.



3.12. grafiks. **Kontroles grupas pacientu *IL-7* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums dažādās audu lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Kopumā kontroles grupā vismazāk *IL-7* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu gludajā muskulatūrā (*Mdn* 0, *IQR* 0–1,0), gļotādas saistaudos un bronhu dziedzeros (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–1,0),

gļotādas asinsvados (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,0), kā arī alveolārajā epitēlijā (*Mdn* 1,0, *IQR* 1,0–2,0). Visvairāk *IL-7* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu epitēlijā (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–2,0), alveolāro makrofāgu kopā (*Mdn* 1,5, *IQR* 0,5–2,0) un bronhu skrimslī (*Mdn* 2,0, *IQR* 2,0–3,0).

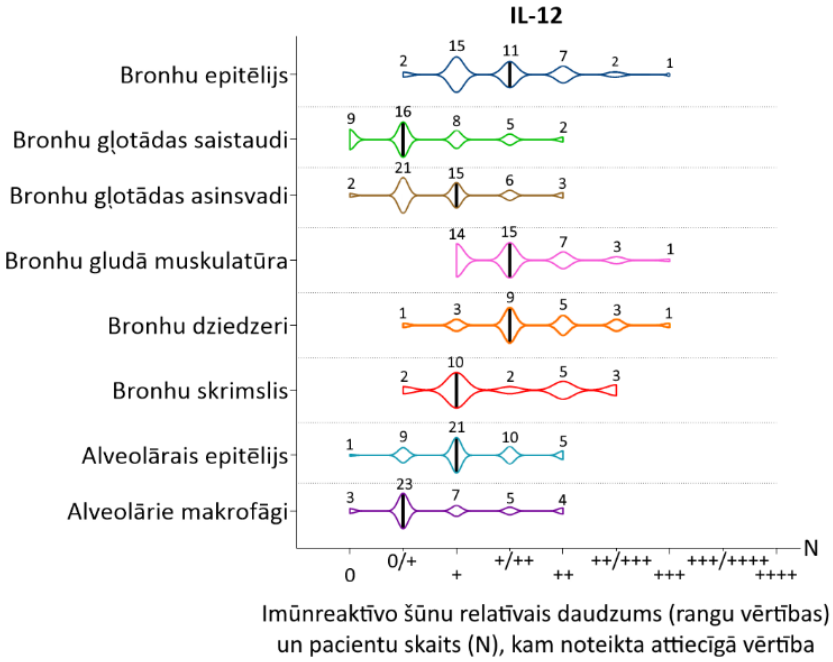
Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā, salīdzinot ar atradni saistaudos ($Z = -4{,}518$, $p < 0{,}0001$), asinsvados ($Z = -3{,}808$, $p < 0{,}0001$), gludajā muskulatūrā ($Z = -3{,}880$, $p < 0{,}0001$), dziedzeros ($Z = -3{,}595$, $p < 0{,}0001$) un bronhu skrimslī ($Z = -4{,}181$, $p < 0{,}0001$).

Interleikīns-12 (*IL-12*)

Lielākajai daļai (33) kontroles grupas pacientu bronhu epitēlijā konstatējām maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++), kā arī līdz vidēji daudz (++) *IL-12* imūnreaktīvo šūnu (3.13. grafiks), savukārt pārējiem noteicām retas (0/+), kā arī vidēji daudz līdz daudz (++/+++) šī faktora pozitīvo šūnu (3.25. attēls pielikumā). Lielākajai daļai (33) kontroles grupas pacientu gļotādas saistaudos un asinsvados neatradām nevienu (0) *IL-12* imūnreaktīvo šūnu, vai arī noteicām tādas retas (0/+) vai maz (+). Bronhu gludajā muskulatūrā, dziedzeros un skrimslī noteicām lielākoties (36) maz (+) vai maz līdz vidēji daudz (+/++) *IL-12* saturošo šūnu. Pārējiem kontroles grupas indivīdiem šajās lokalizācijās noteicām maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++), vidēji daudz (++), vidēji daudz līdz daudz (++/+++), kā arī daudz (+++) *IL-12* imūnreaktīvo šūnu. Daļai kontroles grupas pacientu audos tika noteikts alveolārais plaušu materiāls, kurā lielākajai daļai pacientu noteicām retas (0/+) vai maz (+) *IL-12* pozitīvo šūnu alveolārajā epitēlijā un *IL-12* imūnreaktīvo alveolāro makrofāgu. Tomēr kopumā *IL-12* imūnreaktīvo šūnu daudzums šeit izteikti variēja no negatīvas (0) atradnes līdz vidēji daudz (++) *IL-12* pozitīvām šūnām.

Kopumā kontroles grupā vismazāk *IL-12* imūnreaktīvo šūnu noteicām gļotādas saistaudos un alveolāro makrofāgu kopā (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–1,0), gļotādas asinsvados un alveolārajā epitēlijā (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,0), kā arī bronhu skrimslī (*Mdn* 1,0, *IQR* 1,0–2,0). Visvairāk *IL-12* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu dziedzeros (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,5–2,0), kā arī bronhu epitēlijā un gludajā muskulatūrā (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–2,0).

Noteicām statistiski nozīmīgi mazāku *IL-12* imūnreaktīvo alveolāro makrofāgu skaitu, salīdzinot ar atradni alveolārajā epitēlijā ($Z = -4{,}181$, $p < 0{,}0001$).



3.13. grafiks. **Kontroles grupas pacientu *IL-12* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums dažādās audu lokalizācijās**

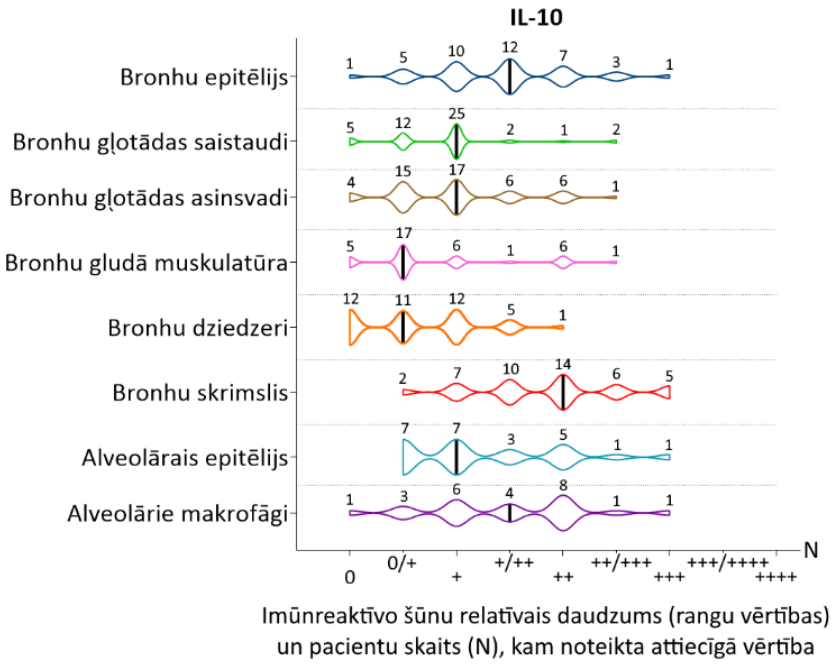
Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Interleikīns-10 (*IL-10*)

Lielākajai daļai (22) kontroles grupas pacientu bronhu epitēlijā konstatējām maz (+) līdz vidēji daudz (+/++) *IL-10* imūnreaktīvo šūnu (3.26. attēls pielikumā), savukārt pārējiem noteicām retas (0/+) līdz daudz (+++) pozitīvās šūnas (3.14. grafiks).

Lielākajai daļai kontroles grupas pacientu gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros vai nu neatradām nevienu (0) *IL-10* imūnreaktīvo šūnu, vai arī noteicām retas (0/+) vai maz (+) tādu. Pārējiem kontroles grupas indivīdiem šajās lokalizācijās noteicām maz līdz vidēji daudz (+/++), vidēji daudz (++) (3.27. attēls pielikumā), vidēji daudz līdz daudz (++/+++) *IL-10* imūnreaktīvo šūnu. Bronhu skrimslī lielākoties (24) noteicām maz līdz vidēji daudz (+/++) vai vidēji daudz (++) *IL-10* imūnreaktīvo šūnu (3.28. attēls pielikumā), bet pārējiem – no retām (0/+) līdz daudz (+++) *IL-10* imūnreaktīvām šūnām. Daļai no kontroles grupas pacientiem tika konstatēts alveolārais plaušu audu materiāls, kurā lielākoties (22) noteicām retas (0/+), maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++), kā arī vidēji daudz (++) *IL-10* imūnreaktīvos

alveolocītus un alveolāros makrofāgus. Dažiem pacientiem nenoteicām (0) vai atradām vidēji daudz līdz daudz (++/+++), kā arī daudz (+++) *IL-10* imūnreaktīvo šūnu.



3.14. grafiks. **Kontroles grupas pacientu *IL-10* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums dažādās audu lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

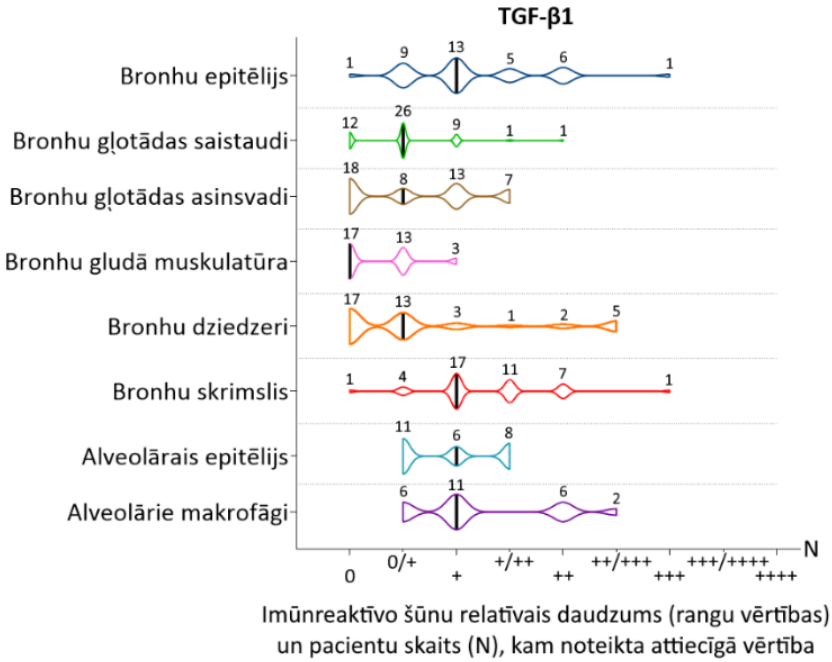
Kopumā kontroles grupā vismazāk *IL-10* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu gludajā muskulatūrā (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–1,0), bronhu dziedzeros (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–1,0), gļotādas saistaudos (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,0) un gļotādas asinsvados (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,5). Visvairāk *IL-10* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu epitēlijā un alveolāro makrofāgu kopā (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–2,0), kā arī bronhu skrimslī (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–2,25).

Plaušu audu remodelācijas faktori

Transformējošais augšanas faktors-β1 (*TGF-β1*)

Lielākajai daļai (22) kontroles grupas pacientu bronhu epitēlijā konstatējām retas (0/+) vai maz (+) *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu (3.15. grafiks). Savukārt pārējiem vai nu neatradām (0), vai noteicām maz līdz vidēji daudz (+/++), vidēji daudz (++), kā arī daudz (+++) *TGF-β1* imūnreaktīvo

šūnu (3.29. attēls pielikumā). Lielākajai daļai kontroles grupas pacientu gļotādas saistaudos (47), asinsvados (39), bronhu gludajā muskulatūrā (33) un dziedzeros (33) vai nu nenoteicām nevienu (0), vai arī noteicām dažas (0/+) vai maz (+) *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu. Pārējiem kontroles grupas indivīdiem šajās lokalizācijās noteicām maz līdz vidēji daudz (+/++), vidēji daudz (++), vidēji daudz līdz daudz (++/+++) *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu. Bronhu skrimslī lielākoties (35) noteicām maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++) un vidēji daudz (++) *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu, bet pārējiem – neatradām (0) vai noteicām no retām (0/+) līdz daudz (+++) tādām. Daļai kontroles grupas audu materiālā tika konstatēts alveolārais plaušu audu materiāls, kurā lielākoties (25) noteicām retas (0/+), maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++) *TGF-β1* imūnreaktīvās šūnas alveolārajā epitēlijā un alveolāros makrofāgus. Pārējiem pacientiem šajās lokalizācijās noteicām vidēji daudz (++), vidēji daudz līdz daudz (++/+++) vai daudz (+++) *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu.



3.15. grafiks. **Kontroles grupas pacientu *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums dažādās audu lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Kopumā kontroles grupā vismazāk *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu atradām bronhu gludajā muskulatūrā (*Mdn* 0, *IQR* 0–0,5), gļotādas saistaudos (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–0,5), gļotādas asinsvados un bronhu dziedzeros (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–1,0). Visvairāk *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu noteicām

bronhu skrimslī (*Mdn* 1,0, *IQR* 1,0–1,5), kā arī bronhu epitēlijā, alveolārajā epitēlijā (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,5) un alveolāro makrofāgu kopā (*Mdn* 1,0, *IQR* 1,0–2,0).

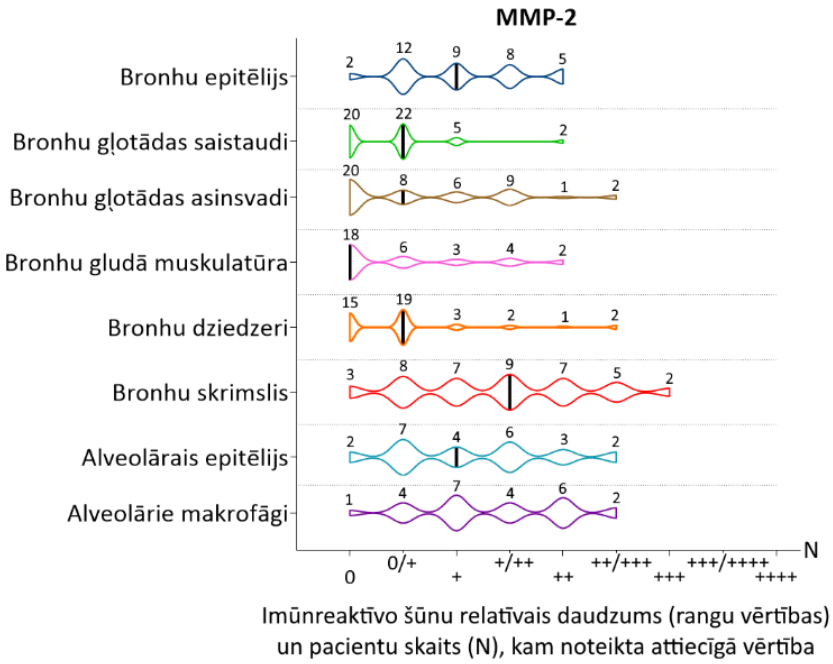
Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *TGF-β1* imūnreaktīvo alveolāro makrofāgu skaitu, salīdzinot ar atradni alveolārajā epitēlijā ($Z = -2{,}207$, $p = 0{,}027$).

Matrices metaloproteināze-2 (*MMP-2*)

Lielākajai daļai kontroles grupas pacientu bronhu epitēlijā (23), gļotādas saistaudos (47), gļotādas asinsvadu sieniņā (34), bronhu gludajā muskulatūrā (27) un dziedzeros (37) vai nu neatradām (0) *MMP-2* imūnreaktīvās šūnas, vai konstatējām retas (0/+), maz (+) un maz līdz vidēji daudz (+/++) *MMP-2* faktora pozitīvo šūnu (3.30. attēls, 3.31. attēls pielikumā). Pārējiem šajās lokalizācijās noteicām vidēji daudz (++) vai vidēji daudz līdz daudz (++/+++) *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu (3.16. grafiks). Bronhu skrimslī atradām variablu *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu no nevienas (0) līdz daudz (+++) *MMP-2* pozitīvām šūnām. Alveolārajā plaušu audu materiālā lielākajai daļai pacientu (21) noteicām retas (0/+), maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++) vai vidēji daudz (++) *MMP-2* pozitīvo šūnu alveolārajā epitēlijā un alveolāros makrofāgus, bet dažiem pacientiem nenoteicām (0) *MMP-2* saturošas šūnas vai tādu skaits šajās lokalizācijās bija vidēji daudz līdz daudz (++/+++).

Kopumā kontroles grupā vismazāk *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu gludajā muskulatūrā (*Mdn* 0, *IQR* 0–1,0), gļotādas saistaudos un bronhu dziedzeros (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–0,5), gļotādas asinsvados (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–1,5), kā arī bronhu un alveolārajā epitēlijā (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,5). Visvairāk *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu noteicām alveolāro makrofāgu kopā (*Mdn* 1,25, *IQR* 1,0–2,0), kā arī bronhu skrimslī (*Mdn* 1,5, *IQR* 0,5–2,0).

Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu skrimslī, salīdzinot ar atradni bronhu epitēlijā ($Z = -2{,}711$, $p = 0{,}007$), saistaudos ($Z = -4{,}724$, $p < 0{,}0001$), asinsvados ($Z = -3{,}047$, $p = 0{,}002$), gludajā muskulatūrā ($Z = -3{,}310$, $p = 0{,}001$), dziedzeros ($Z = -4{,}078$, $p < 0{,}0001$).

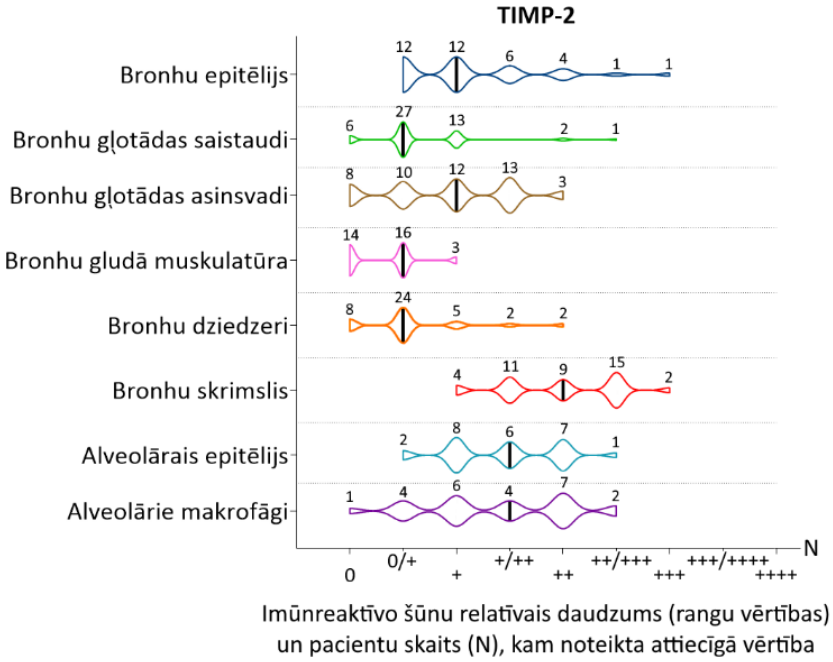


3.16. grafiks. **Kontroles grupas pacientu *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums dažādās audu lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors (*TIMP-2*)

Lielākajai daļai kontroles grupas pacientu bronhu epitēlijā (30), gļotādas saistaudos (46), gļotādas asinsvadu sieniņā (43), bronhu gludajā muskulatūrā (33) un dziedzeros (39) vai nu neatradām (0) *TIMP-2* imūnreaktīvās šūnas, vai konstatējām retas (0/+), maz (+) un maz līdz vidēji daudz (+/++) faktora pozitīvas šūnas (3.32. attēls pielikumā). Pārējiem kontroles grupas indivīdiem šajās lokalizācijās noteicām vidēji daudz (++), vidēji daudz līdz daudz (++/+++), kā arī daudz (+++) *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu (3.17. grafiks).



3.17. grafiks. **Kontroles grupas pacientu *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums dažādās audu lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Lielākajai daļai (35) kontroles grupas pacientu bronhu skrimslī noteicām maz līdz vidēji daudz (+/++), vidēji daudz (++) vai vidēji daudz līdz daudz (++/+++) *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu, bet atsevišķiem indivīdiem – arī maz (+) un daudz (+++) *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu. Kontroles grupas pacientu alveolārajā epitēlijā un alveolāro makrofāgu kopā dominēja (21) maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++) vai vidēji daudz (++) *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu, bet atsevišķiem indivīdiem – neatradām nevienu (0) vai noteicām retas (0/+), vidēji daudz līdz daudz (++/+++) vai daudz (+++) *TIMP-2* imūnreaktīvās šūnas. Kopumā kontroles grupas pacientiem vismazāk *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu noteicām gludajā muskulatūrā (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–0,5), bronhu dziedzeros (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–0,5), gļotādas saistaudos (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–1,0), kā arī bronhu epitēlijā un gļotādas asinsvados (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,5). Visvairāk *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu noteicām alveolārajā epitēlijā un alveolāro makrofāgu kopā (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–2,0), kā arī bronhu skrimslī (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–2,5).

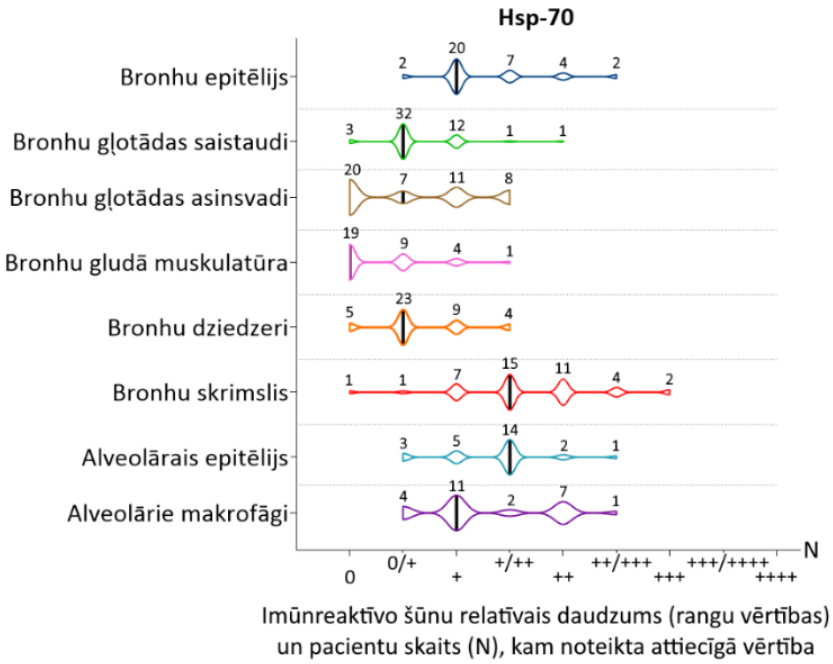
Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu skrimslī, salīdzinot ar atradni bronhu epitēlijā ($Z = -4{,}112$, $p < 0{,}0001$), saistaudos ($Z = -5{,}540$, $p < 0{,}0001$),

asinsvados ($Z = -4{,}757$, $p = 0{,}002$), gludajā muskulatūrā ($Z = -4{,}575$, $p = 0{,}001$), dziedzeros ($Z = -5{,}222$,
$p < 0{,}0001$).

Šūnu un audu oksidatīvā stresa rādītāji

Karstuma šoka proteīns-70 (*Hsp-70*)

Lielākajai daļai (20) kontroles grupas pacientu bronhu epitēlijā konstatējām maz (+) *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu (3.18. grafiks), savukārt pārējiem tādas noteicām retas (0/+), maz līdz vidēji daudz (+/++), vidēji daudz (++), kā arī vidēji daudz līdz daudz (++/+++) (3.33. attēls pielikumā). Kopumā kontroles grupas pacientiem gļotādas saistaudos (47), gļotādas mikrocirkulācijas asinsvadu sieniņā (38), bronhu gludajā muskulatūrā (32) un dziedzeros (37) vai nu neatradām (0) nevienu *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu, vai konstatējām retas (0/+) vai maz (+) šo faktoru saturošo šūnu. Pārējiem kontroles grupas indivīdiem šajās lokalizācijās noteicām maz līdz vidēji daudz (+/++) vai vidēji daudz (++) *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu. Lielākajai daļai (26) kontroles grupas indivīdu bronhu skrimslī noteicām maz līdz vidēji daudz (+/++) vai vidēji daudz (++) *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu, bet visiem pārējiem – nevienu (0), retas (0/+), maz (+), vidēji daudz līdz daudz (++/+++), kā arī daudz (+++) *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu bronhu skrimslī. Lielākajai daļai (21) kontroles grupas indivīdu alveolārajā epitēlijā un alveolāro makrofāgu kopā noteicām maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++) vai vidēji daudz (++) *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu, bet atsevišķiem indivīdiem – nevienu (0), retas (0/+), vidēji daudz līdz daudz (++/+++) vai daudz (+++) *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu.



3.18. grafiks. **Kontroles grupas pacientu *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums dažādās audu lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

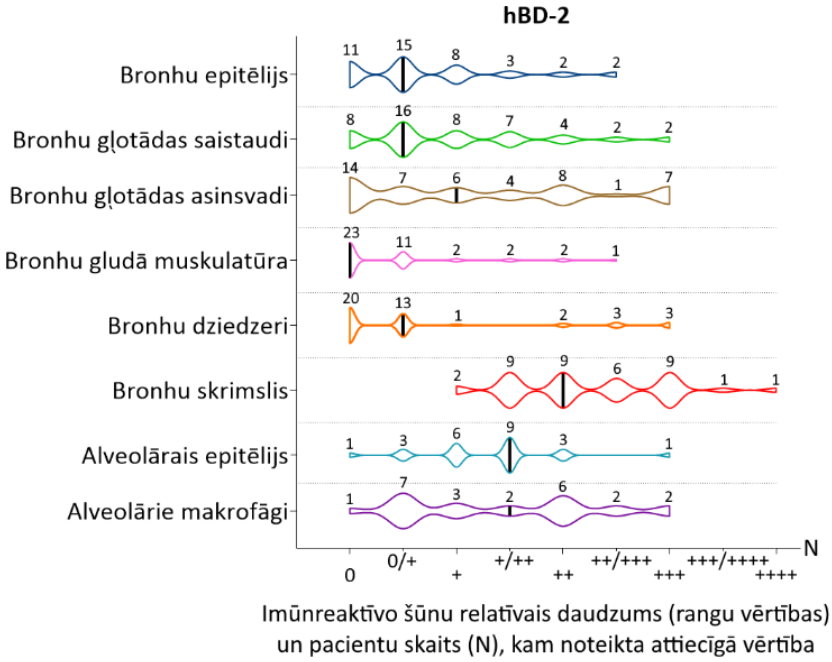
Kopumā kontroles grupas pacientiem vismazāk *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu gludajā muskulatūrā (*Mdn* 0, *IQR* 0–0,5), gļotādas saistaudos un bronhu dziedzeros (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–1,0), gļotādas asinsvados (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–1,0), bronhu epitēlijā (*Mdn* 1,0, *IQR* 1,0–1,5), kā arī alveolāro makrofāgu kopā (*Mdn* 1,0, *IQR* 1,0–2,0). Visvairāk *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu noteicām alveolārajā epitēlijā (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–1,5) un bronhu skrimslī (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,5–2,0).

Noteicām statistiski nozīmīgi mazāku *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu skaitu gludajā muskulatūrā, salīdzinot ar atradni bronhu epitēlijā ($Z = -4{,}494$, $p < 0{,}0001$), saistaudos ($Z = -3{,}869$, $p < 0{,}0001$), asinsvados ($Z = -3{,}448$, $p = 0{,}001$), skrimslī ($Z = -4{,}446$, $p < 0{,}0001$), dziedzeros ($Z = -3{,}013$, $p = 0{,}003$).

Audu antimikrobās aizsardzības faktori

Cilvēka beta defensīns-2 (*hBD-2*)

Lielākajai daļai (34) kontroles grupas pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvadu sieniņā, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros vai nu neatradām (0) *hBD-2* imūnreaktīvās šūnas, vai konstatējām tikai retas (0/+) pozitīvas šūnas (3.19. grafiks). Pārējiem kontroles grupas indivīdiem šajās lokalizācijās noteicām maz (+) līdz daudz (+++) *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu (3.34. attēls pielikumā). Lielākajai daļai (33) kontroles grupas indivīdu bronhu skrimslī noteicām no maz līdz vidēji daudz (+/++) līdz daudz (+++) *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu, bet visiem pārējiem – maz (+) līdz pat ļoti daudz (++++) tādu šūnu. Lielākajai daļai (21) kontroles grupas pacientu alveolārajā epitēlijā un alveolāro makrofāgu kopā noteicām no retām (0/+) līdz vidēji daudz (++) *hBD-2* pozitīvām šūnām, bet atsevišķiem indivīdiem tās neatradām (0) vai konstatējām to skaitu no vidēji daudz līdz daudz (++/+++) vai daudz (+++).



3.19. grafiks. **Kontroles grupas pacientu *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums dažādās audu lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Kopumā kontroles grupas pacientiem vismazāk *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu gludajā muskulatūrā (*Mdn* 0, *IQR* 0–0,5), bronhu dziedzeros (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–0,5), bronhu epitēlijā (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–1,0), gļotādas saistaudos (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–1,5), kā arī gļotādas asinsvados (*Mdn* 1,0, *IQR* 0–2,0). Visvairāk *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu noteicām alveolārajā epitēlijā (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–1,5), alveolāro makrofāgu kopā (*Mdn* 1,5, *IQR* 0,5–2,0), kā arī skrimslī (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–3,0).

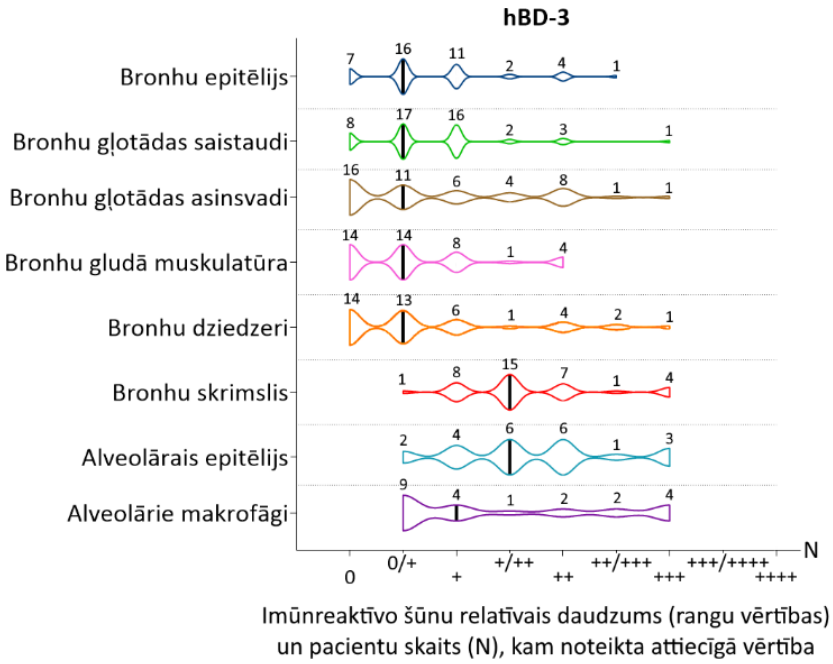
Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu skrimslī, salīdzinot ar atradni bronhu epitēlijā ($Z = -4{,}570$, $p < 0{,}0001$), saistaudos ($Z = -4{,}748$, $p < 0{,}0001$), asinsvados ($Z = -3{,}984$, $p < 0{,}0001$), gludajā muskulatūrā ($Z = -4{,}935$, $p < 0{,}0001$), dziedzeros ($Z = -4{,}926$, $p < 0{,}0001$).

Cilvēka beta defensīns-3 (*hBD-3*)

Lielākajai daļai (28) kontroles grupas pacientu bronhu epitēlijā, saistaudos, asinsvados, gludajā muskulatūrā un dziedzeros neatradām (0) nevienu *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu vai konstatējām retas (0/+) *hBD-3* imūnreaktīvās šūnas (3.35. attēls pielikumā). Pārējiem kontroles grupas indivīdiem šajās lokalizācijās noteicām maz (+) līdz daudz (+++) *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu (3.20. grafiks). Lielākajai daļai kontroles grupas pacientu bronhu skrimslī (31), alveolārajā epitēlijā un alveolāro makrofāgu kopā (18) noteicām no retām (0/+) līdz vidēji daudz (++) *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu, bet visiem pārējiem šajās lokalizācijās bija vidēji daudz līdz daudz (++/+++), kā arī daudz (+++) *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu.

Kopumā kontroles grupā vismazāk *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu epitēlijā un saistaudos (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–1,0), gludajā muskulatūrā un bronhu dziedzeros (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–1,0), kā arī gļotādas asinsvados (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–1,5). Visvairāk *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu noteicām alveolāro makrofāgu kopā (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–2,5), alveolārajā epitēlijā (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–2,0) un bronhu skrimslī (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,25–2,0).

Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu skrimslī, salīdzinot ar atradni bronhu epitēlijā ($Z = -4{,}441$, $p < 0{,}0001$), saistaudos ($Z = -4{,}778$, $p < 0{,}0001$), asinsvados ($Z = -4{,}035$, $p < 0{,}0001$), gludajā muskulatūrā ($Z = -4{,}720$, $p < 0{,}0001$), dziedzeros ($Z = -4{,}356$, $p < 0{,}0001$).

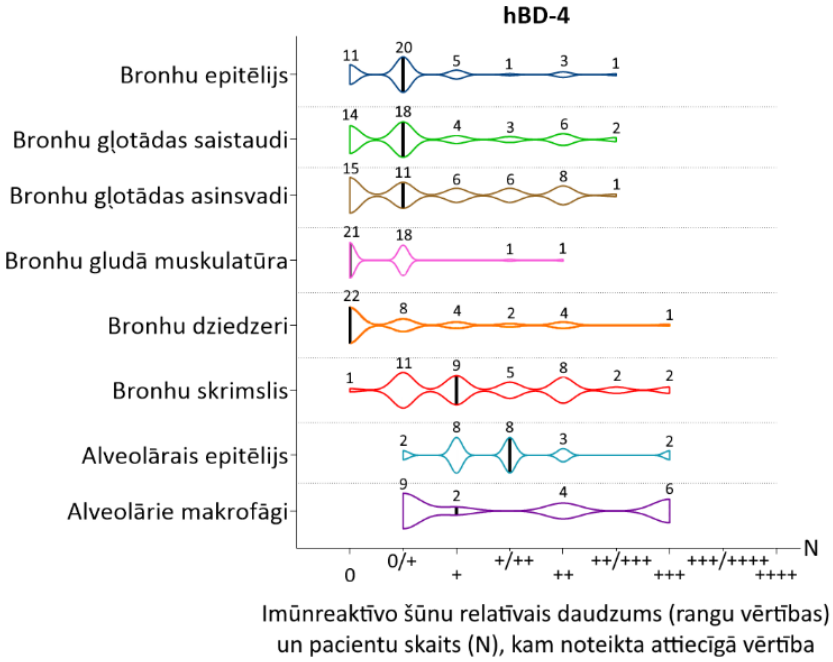


3.20. grafiks. **Kontroles grupas pacientu *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums dažādās audu lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Cilvēka beta defensīns-4 (*hBD-4*)

Lielākajai daļai kontroles grupas pacientu bronhu epitēlijā (31), saistaudos (32), asinsvados (26), gludajā muskulatūrā (39) un dziedzeros (30) neatradām (0) nevienu *hBD-4* saturošo šūnu vai konstatējām tikai retas (0/+) *hBD-4* imūnreaktīvās šūnas (3.36. attēls pielikumā). Pārējiem kontroles grupas indivīdiem šajās lokalizācijās noteicām maz (+) līdz pat vidēji daudz, un līdz daudz (++/+++) *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu (3.21. grafiks). Lielākajai daļai kontroles grupas indivīdu bronhu skrimslī (33), alveolārajā epitēlijā (21) un alveolāro makrofāgu kopā (15) noteicām no retām (0/+) līdz vidēji daudz (++) *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu, bet visiem pārējiem vai nu tās neatradām (0), vai atradām vidēji daudz līdz daudz (++/+++), un daudz (+++) faktora pozitīvo struktūru.



3.21. grafiks. **Kontroles grupas pacientu *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums dažādās audu lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Kopumā kontroles grupā visvairāk *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu gludajā muskulatūrā (*Mdn* 0, *IQR* 0–0,5), bronhu dziedzeros (*Mdn* 0, *IQR* 0–1,0), bronhu epitēlijā (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–0,5), bronhu saistaudos (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–1,0), kā arī asinsvados (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–1,5). Visvairāk *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu noteicām skrimslī (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–2,0), alveolāro makrofāgu kopā (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5-3,0), kā arī alveolārajā epitēlijā (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–1,5).

Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu skrimslī, salīdzinot ar atradni bronhu epitēlijā ($Z = -3{,}075$, $p = 0{,}002$), saistaudos ($Z = -2{,}718$, $p = 0{,}007$), asinsvados ($Z = -3{,}349$, $p = 0{,}001$), gludajā muskulatūrā ($Z = -4{,}677$, $p < 0{,}0001$), dziedzeros ($Z = -3{,}842$, $p < 0{,}0001$).

Dažādu audu faktoru relatīvā daudzuma kopsavilkums kontroles grupas pacientiem

Kopumā kontroles grupas pacientu audu materiālā vismazāk imūnreaktīvo šūnu noteicām gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā, kā arī dziedzeros. No šīs atradnes īpaši jāizceļ statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) mazāks ***IL-6*** un ***Hsp-70*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu gludajā muskulatūrā.

Kontroles grupas pacientu audu materiālā noteicām visvairāk imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā, skrimslī, alveolārajā epitēlijā, kā arī alveolāro makrofāgu kopā. Atsevišķi no šīs atradnes jāizceļ statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) lielāks ***IL-4***, ***IL-7*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu epitēlijā, lielāks ***MMP-2***, ***TIMP-2***, ***hBD-2***, ***hBD-3***, ***hDB-4*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu skrimslī, kā arī lielāks ***IL-8***, ***TNF-α*** un ***TGF-β1*** imūnreaktīvo šūnu skaits alveolāro makrofāgu kopā. Statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) lielāks bija arī ***IL-8*** imūnreaktīvo šūnu skaits gļotādas asinsvados un ***TNF-α*** imūnreaktīvo šūnu skaits gļotādas saistaudos, bet mazāks – ***IL-12*** saturošo alveolāro makrofāgu skaits.

Kopsavilkums par hroniska iekaisuma, audu remodelācijas un lokālu aizsargmehānismu audu marķieru imūnreaktīvo šūnu relatīvo daudzumu dažādās lokalizācijās kontroles grupas pacientu plaušu audos attēlots 3.1. tabulā.

Imūnreaktīvu šūnu relatīvais daudzums dažādās lokalizācijās kontroles grupas pacientu (*N* = 49) plaušās

	Bronhu epitēlijs	**Bronhu gļotādas saistaudi**	**Bronhu gļotādas mikrocirkulācijas asinsvadu siena**	**Bronhu gludā muskulatūra**	**Bronhu dziedzeri**	**Bronhu skrimslis**	**Alveolārais epitēlijs**	**Alveolārie makrofāgi**
Iekaisuma, regulējošie un pretiekaisuma citokīni								
IL-1α	0/+	0/+	0	0	0	+	0/+	+
IL-4	+/++ *	0/+	0/+	0	0/+	0/+	+	+/++
IL-6	+	0/+	0/+	0 *	0	+	+	+/++
IL-8	0/+	+	++ *	0/+	+	++/+++	+	++ *
TNF-α	0	0/+ *	0	0	0	0/+	0/+	+/++ *
IL-7	+/++ *	0/+	+	0	0/+	++	+	+/++
IL-12	+/++	0/+	+	+/++	+/++	+	+	0/+ *
IL-10	+/++	+	+	0/+	0/+	++	+	+/++
Plaušu audu remodelācijā nozīmīgi faktori								
TGF-β1	+	0/+	0/+	0	0/+	+	+	+ *
MMP-2	+ *	0/+	0/+	0	0/+	+/++ *	+	+ – +/++
TIMP-2	+	0/+	+	0/+	0/+	++ *	+/++	+/++
Šūnu un audu oksidatīvā stresa faktori								
Hsp-70	+	0/+	0/+	0 *	0/+	+/++	+/++	+
Audu antimikrobās aizsardzības faktori								
hBD-2	0/+	0/+	+	0	0/+	++ *	+/++	+/++
hBD-3	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	+/++ *	+/++	+
hBD-4	0/+	0/+	0/+	0	0	+ *	+/++	+

Saīsinājumi: *IL-1α, -4, -6, -7, -8, -10, -12* – interleikīns-1 alfa, -4, -6, -7, -8, -10, -12; *TNF-α* – audzēju nekrozes faktors-alfa; *TGF-β1* – transformējošais augšanas faktors-beta 1; *MMP-2* – matrices metaloproteināze-2; *TIMP-2 – MMP-2* audu inhibitors; *Hsp-70* – karstuma šoka proteīns-70; *hBD-2, -3, -4* – cilvēka beta defensīns-2, -3, -4.
Apzīmējumi: 0 (0) – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas; 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu.
N – pacientu skaits.
* – statistiski nozīmīga atšķirība ($p < 0,05$), salīdzinot ar pārējām lokalizācijām.

3.2.1.2. Dažādu audu faktoru savstarpējā saistība kontroles grupas pacientiem

Iekaisuma, regulējošie un pretiekaisuma citokīni

Interleikīns-1 alfa (*IL-1α*)

Izvērtējot kontroles grupas pacientu audu materiālā *IL-1α* atradnes savstarpējo saistību dažādās lokalizācijās, noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas pozitīvas korelācijas *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu skaitam alveolārajā epitēlijā un alveolāro makrofāgu kopā ($r_s = 0,628$, $p = 0,001$, $N = 24$), kā arī gļotādas asinsvados un bronhu gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,521$, $p = 0,001$, $N = 36$).

Noteicām arī statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) ciešu pozitīvu korelāciju atradni *IL-1α* un *IL-4*, *IL-7*, kā arī *IL-10* imūnreaktīvo šūnu skaitam alveolārajā epitēlijā (3.2. tabula).

3.2. tabula

Kontroles grupas pacientu alveolārajā epitēlijā noteikto imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

Marķieris 1	Marķieris 2	r_s ▼	*p*	*N*
IL-1α	*IL-4*	0,823	< 0,0001	24
	IL-10	0,778	< 0,0001	24
	IL-7	0,767	< 0,0001	24

Saīsinājumi: *IL-1α, -4, -7, -10* – interleikīns-1 alfa, -4, -7, -10; r_s – Spīrmena korelācijas koeficients; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība; N – pacientu skaits.

Statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas pozitīvas korelācijas atradām šādu audu marķieru imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- *IL-1α* un *IL-7* bronhu epitēlijā ($r_s = 0,531$, $p = 0,001$, $N = 35$);
- *IL-1α* un *MMP-2* bronhu dziedzeros ($r_s = 0,591$, $p < 0,0001$, $N = 41$);
- *IL-1α* un *IL-6* alveolārajā epitēlijā ($r_s = 0,609$, $p = 0,002$, $N = 24$);
- *IL-1α* un *IL-4*, *IL-7*, *IL-10*, *TGF-β1*, *TIMP-2*, *Hsp-70*, *hBD-2*, kā arī *hBD-3* alveolāro makrofāgu kopā (3.3. tabula).

3.3. tabula

Kontroles grupas pacientu alveolāro makrofāgu kopā noteikto imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

Marķieris 1	Marķieris 2	r_s ▼	*p*	*N*
IL-1α	*IL-7*	0,693	< 0,0001	24
	hBD-3	0,656	0,001	21
	IL-10	0,648	0,001	24
	Hsp-70	0,634	0,001	24
	TGF-β1	0,622	0,001	24
	hBD-2	0,602	0,003	22
	IL-4	0,562	0,004	24
	TIMP-2	0,509	0,011	24

Saīsinājumi: *IL-1α, -4, -7, -10* – interleikīns-1 alfa, -4, -7, -10; *TGF-β1* – transformējošais augšanas faktors-beta 1; *TIMP-2* – matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors; *Hsp-70* – karstuma šoka proteīns-70; *hBD-2, -3* – cilvēka beta defensīns-2, -3; r_s – Spīrmena korelācijas koeficients; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība; N – pacientu skaits.

Interleikīns-4 (*IL-4*)

Kontroles grupas pacientu audu materiālā noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas pozitīvas korelācijas *IL-4* imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- bronhu epitēlijā un gļotādas saistaudos ($r_s = 0,501$, $p = 0,001$, $N = 39$);
- gļotādas asinsvados un bronhu gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,572$, $p < 0,0001$, $N = 36$);
- gļotādas saistaudos un bronhu dziedzeros ($r_s = 0,693$, $p = 0,001$, $N = 41$);
- alveolārajā epitēlijā un alveolāro makrofāgu kopā ($r_s = 0,516$, $p = 0,008$, $N = 25$).

Papildus noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas un ciešas pozitīvas korelācijas šādu audu marķieru imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- *IL-4* un *IL-10* ($r_s = 0,804$, $p < 0,0001$, $N = 24$) alveolārajā epitēlijā;
- *IL-4* un *TIMP-2* ($r_s = 0,786$, $p < 0,0001$, $N = 24$) alveolāro makrofāgu kopā;
- *IL-4* un *IL-10* ($r_s = 0,584$, $p < 0,0001$, $N = 39$), *IL-7* ($r_s = 0,634$, $p < 0,0001$, $N = 36$), *IL-6* ($r_s = 0,578$, $p < 0,0001$, $N = 36$) bronhu epitēlijā;
- *IL-4* un *IL-7* ($r_s = 0,519$, $p < 0,0001$, $N = 49$) bronhu gļotādas saistaudos;
- *IL-4* un *hBD-2* ($r_s = 0,534$, $p = 0,002$, $N = 32$), *hBD-3* ($r_s = 0,632$, $p < 0,0001$, $N = 32$), *hBD-4* ($r_s = 0,594$, $p < 0,0001$, $N = 32$) bronhu gludajā muskulatūrā;
- *IL-4* un *IL-7* ($r_s = 0,531$, $p < 0,0001$, $N = 41$), *IL-6* ($r_s = 0,608$, $p < 0,0001$, $N = 41$) bronhu dziedzeros;
- *IL-4* un *IL-7* ($r_s = 0,581$, $p = 0,002$, $N = 25$), *IL-6* ($r_s = 0,627$, $p = 0,001$, $N = 24$) alveolārajā epitēlijā;

- *IL-4* un *IL-6*, *IL-7*, *TGF-β_1*, *Hsp-70*, *hBD-2*, *hBD-3*, kā arī *hBD-4* alveolāro makrofāgu kopā (3.4. tabula).

3.4. tabula

Kontroles grupas pacientu alveolāro makrofāgu kopā noteikto imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

Marķieris 1	Marķieris 2	r_s▼	*p*	*N*
IL-4	*TIMP-2*	0,786	< 0,0001	24
	Hsp-70	0,695	< 0,0001	25
	TGF-β_1	0,649	< 0,0001	25
	IL-6	0,645	0,001	24
	hBD-4	0,634	0,002	21
	hBD-3	0,577	0,005	22
	hBD-2	0,540	0,008	23
	IL-7	0,513	0,009	25

Saīsinājumi: *IL-4, -6, -7* – interleikīns-4, -6, -7; *TGF-β_1* – transformējošais augšanas faktors-beta 1; *TIMP-2* – matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors*; Hsp-70* – karstuma šoka proteīns-70; *hBD-2, -3, -4* – cilvēka beta defensīns-2, -3, -4; r_s – Spīrmena korelācijas koeficients, *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība, N – pacientu skaits.

Interleikīns-6 (*IL-6*)

Izvērtējot kontroles grupas pacientu audu materiālā *IL-6* atradnes savstarpējo saistību dažādās lokalizācijās, noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu pozitīvu korelāciju *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu gļotādas asinsvados un bronhu gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,528$, $p = 0,001$, $N = 36$).

Noteicām arī statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas pozitīvas korelācijas šādu audu marķieru imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- *IL-6* un *IL-10* ($r_s = 0,588$, $p < 0,0001$, $N = 36$), *TIMP-2* ($r_s = 0,516$, $p = 0,001$, $N = 36$) bronhu epitēlijā;
- *IL-6* un *TIMP-2* ($r_s = 0,592$, $p < 0,0001$, $N = 46$) bronhu gļotādas asinsvados;
- *IL-6* un *IL-7*, *TIMP-2*, *hBD-4* bronhu dziedzeros (3.5. tabula);
- *IL-6* un *MMP-2* ($r_s = 0,564$, $p < 0,0001$, $N = 46$) bronhu gludajā muskulatūrā;
- *IL-6* un *IL-7* ($r_s = 0,586$, $p < 0,0001$, $N = 38$), *TIMP-2* ($r_s = 0,658$, $p < 0,0001$, $N = 38$) bronhu skrimslī;
- *IL-6* un *IL-7* ($r_s = 0,553$, $p = 0,005$, $N = 24$), *IL-10* ($r_s = 0,665$, $p < 0,0001$, $N = 24$) alveolārajā epitēlijā;
- *IL-6* un *TIMP-2* ($r_s = 0,639$, $p = 0,001$, $N = 24$), *hBD-3* ($r_s = 0,6$, $p = 0,004$, $N = 21$) alveolāro makrofāgu kopā.

3.5. tabula

Kontroles grupas pacientu bronhu dziedzeros noteikto imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

Marķieris 1	Marķieris 2	r_s▼	*p*	*N*
IL-6	*TIMP-2*	0,630	< 0,0001	41
	IL-7	0,621	< 0,0001	41
	hBD-4	0,532	0,016	20

Saīsinājumi: *IL-6, -7,* – interleikīns-6, -7; *TIMP-2* – matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors; *hBD-4* – cilvēka beta defensīns-4; r_s – Spīrmena korelācijas koeficients; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība; N – pacientu skaits.

Interleikīns-8 (*IL-8*)

Izvērtējot kontroles grupas pacientu audu materiālā *IL-8* atradnes savstarpējo saistību dažādās lokalizācijās, noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu pozitīvu korelāciju *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu epitēlijā un gļotādas saistaudos ($r_s = 0,519$, $p = 0,005$, $N = 28$), kā arī bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros ($r_s = 0,510$, $p = 0,001$, $N = 39$).

Audzēju nekrozes faktors-alfa (*TNF-α*)

Kontroles grupas pacientu audu materiālā noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas pozitīvas korelācijas *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu epitēlijā un gļotādas saistaudos ($r_s = 0,546$, $p < 0,0001$, $N = 38$), kā arī gļotādas saistaudos un asinsvados ($r_s = 0,563$, $p < 0,0001$, $N = 45$).

Tāpat noteicām arī statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) ciešas un ļoti ciešas negatīvas korelācijas šādu marķieru imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- *TNF-α* alveolāro makrofāgu kopā un *IL-10* alveolārajā epitēlijā ($r_s = -0,899$, $p = 0,001$, $N = 9$);
- *TNF-α* un *hBD-2*, *hBD-3*, *hBD-4* alveolārajā epitēlijā (3.6. tabula).

3.6. tabula

Kontroles grupas pacientu alveolārajā epitēlijā noteikto imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

Marķieris 1	Marķieris 2	r_s▼	*p*	*N*
TNF-α	*hBD-4*	− 0,950	< 0,0001	10
	hBD-3	− 0,780	0,008	10
	hBD-2	− 0,857	0,002	10

Saīsinājumi: *TNF-α* – audzēju nekrozes faktors-alfa*; hBD-2,-3,-4* – cilvēka beta defensīns-2,-3,-4; r_s – Spīrmena korelācijas koeficients; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība; N – pacientu skaits.

Interleikīns-7 (*IL-7*)

Izvērtējot kontroles grupas pacientu audu materiālā *IL-7* atradnes savstarpējo saistību dažādās lokalizācijās, noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu pozitīvu korelāciju *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- gļotādas asinsvados un gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,573$, $p < 0,0001$, $N = 45$);
- gļotādas saistaudos un bronhu dziedzeros ($r_s = 0,601$, $p < 0,0001$, $N = 42$).

Tāpat noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas pozitīvas korelācijas starp šādu audu marķieru imūnreaktīvo šūnu skaitu:

- *IL-7* un *IL-10*, *MMP-2* bronhu epitēlijā (3.7. tabula);
- *IL-7* un *IL-10* ($r_s = 0,532$, $p < 0,0001$, $N = 42$) bronhu skrimslī;
- *IL-7* un *TGF-β1*, *TIMP-2*, *hBD-2*, *hBD-4* bronhu dziedzeros (3.8. tabula);
- *IL-7* un *IL-10* alveolārajā epitēlijā (3.9. tabula);
- *IL-7* un *TIMP-2*, *Hsp-70*, *hBD-3*, *hBD-4* alveolāro makrofāgu kopā (3.10. tabula).

3.7. tabula

Kontroles grupas pacientu bronhu epitēlijā noteikto imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

Marķieris 1	Marķieris 2	r_s▼	*p*	*N*
IL-7	*IL-4*	0,634	< 0,0001	36
	IL-10	0,608	< 0,0001	36
	IL-1α	0,531	0,001	35
	MMP-2	0,507	0,002	35

Saīsinājumi: *IL-1α, -4, -7, -10,* – interleikīns-1 alfa, -4, -7, -10; *MMP-2* – matrices metaloproteināze-2; r_s – Spīrmena korelācijas koeficients; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība; N – pacientu skaits.

3.8. tabula

Kontroles grupas pacientu bronhu dziedzeros noteikto imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

Marķieris 1	Marķieris 2	r_s▼	*p*	*N*
IL-7	*IL-6*	0,621	< 0,0001	41
	hBD-4	0,600	< 0,0001	39
	hBD-2	0,580	< 0,0001	40
	TIMP-2	0,572	< 0,0001	41
	IL-4	0,531	< 0,0001	41
	TGF-β_1	0,521	< 0,0001	41

Saīsinājumi: *IL-4, -6, -7* – interleikīns-4, -6, -7; *TGF-β_1* – transformējošais augšanas faktors-beta 1; *TIMP-2* – matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors; *hBD-2, -4* – cilvēka beta defensīns-2, -4; r_s – Spīrmena korelācijas koeficients; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība; N – pacientu skaits.

3.9. tabula

Kontroles grupas pacientu alveolārajā epitēlijā noteikto imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

Marķieris 1	Marķieris 2	r_s▼	*p*	*N*
IL-7	*IL-1α*	0,767	< 0,0001	24
	IL-10	0,692	< 0,0001	24
	IL-6	0,586	< 0,0001	38
	IL-4	0,513	0,009	25

Saīsinājumi: *IL-1α, -4, -6, -7, -10,* – interleikīns-1 alfa, -4, -6, -7, -10; r_s – Spīrmena korelācijas koeficients; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība; N – pacientu skaits.

3.10. tabula

Kontroles grupas pacientu alveolāro makrofāgu kopā noteikto imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

Marķieris 1	Marķieris 2	r_s▼	*p*	*N*
IL-7	*IL-1α*	0,693	< 0,0001	24
	hBD-3	0,585	0,004	22
	hBD-4	0,558	0,009	21
	Hsp-70	0,547	0,005	25
	IL-4	0,513	0,009	25
	TIMP-2	0,507	0,011	24

Saīsinājumi: *IL-1α, -4, -7,* – interleikīns-1 alfa, -4, -7; r_s – Spīrmena korelācijas koeficients; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība; N – pacientu skaits.

Interleikīns-12 (*IL-12*)

Izvērtējot kontroles grupas pacientu audu materiālā *IL-12* atradnes savstarpējo saistību dažādās lokalizācijās, noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) ciešas pozitīvas korelācijas *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitam gļotādas asinsvados un saistaudos ($r_s = 0,791$, $p < 0,0001$, $N = 40$), kā arī alveolārajā epitēlijā un alveolāro makrofāgu kopā ($r_s = 0,737$, $p < 0,0001$, $N = 41$).

Noteicām arī statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu pozitīvu korelāciju starp *IL-12* un *TIMP-2* ($r_s = 0,504$, $p = 0,001$, $N = 40$) imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gļotādas saistaudos.

Noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas pozitīvas korelācijas starp *IL-12* un *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu skaitu šādās lokalizācijās:

- bronhu gļotādas saistaudos ($r_s = 0,675$, $p < 0,0001$, $N = 40$);
- *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas asinsvados un *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos ($r_s = 0,625$, $p < 0,0001$, $N = 47$);
- *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu skrimslī un *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos ($r_s = 0,663$, $p = 0,001$, $N = 22$) un bronhu gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,514$, $p = 0,042$, $N = 16$);
- *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu dziedzeros un *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā ($r_s = 0,620$, $p < 0,0001$, $N = 30$), gļotādas saistaudos ($r_s = 0,605$, $p < 0,0001$, $N = 39$), gļotādas asinsvados ($r_s = 0,554$, $p < 0,0001$, $N = 39$).

Tāpat noteicām arī statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas pozitīvas korelācijas starp *IL-12* un *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitu šādās lokalizācijās:

- bronhu epitēlijā ($r_s = 0,546$, $p < 0,0001$, $N = 38$);
- bronhu gļotādas saistaudos ($r_s = 0,653$, $p < 0,0001$, $N = 40$);
- *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā un *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos ($r_s = 0,664$, $p < 0,0001$, $N = 38$), kā arī pretēji – *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gļotādas saistaudos un *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā ($r_s = 0,565$, $p < 0,0001$, $N = 34$);
- *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā un *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos ($r_s = 0,664$, $p < 0,0001$, $N = 38$), kā arī pretēji – *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gļotādas saistaudos un *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā ($r_s = 0,565$, $p < 0,0001$, $N = 34$);
- *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas asinsvados un *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos ($r_s = 0,574$, $p < 0,0001$, $N = 47$), kā arī pretēji – *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gļotādas saistaudos un *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas asinsvados ($r_s = 0,568$, $p < 0,0001$, $N = 40$).

Interleikīns-10 (*IL-10*)

Izvērtējot kontroles grupas pacientu audu materiālā *IL-10* atradnes savstarpējo saistību dažādās lokalizācijās, noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) ciešu pozitīvu korelāciju *IL-10* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu epitēlijā un alveolārajā epitēlijā ($r_s = 0,769$, $p < 0,0001$, $N = 19$).

Noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas pozitīvas korelācijas starp imūnreaktīvo šūnu skaitu:

- *IL-10* un *MMP-2* ($r_s = 0,548$, $p = 0,001$, $N = 33$) bronhu gludajā muskulatūrā;
- *IL-10* un *Hsp-70* ($r_s = 0,604$, $p < 0,0001$, $N = 41$), *hBD-3* ($r_s = 0,581$, $p < 0,0001$, $N = 39$) bronhu dziedzeros.

Plaušu audu remodelācijā nozīmīgi faktori

Transformējošais augšanas faktors-β1 (*TGF-β1*)

Kontroles grupas pacientu audu materiālā noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas pozitīvas korelācijas *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- bronhu epitēlijā un gļotādas saistaudos ($r_s = 0,520$, $p = 0,001$, $N = 35$), bronhu dziedzeros ($r_s = 0,561$, $p = 0,002$, $N = 27$);
- gļotādas saistaudos un asinsvados ($r_s = 0,5$, $p < 0,0001$, $N = 46$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,501$, $p = 0,003$, $N = 33$), bronhu dziedzeros ($r_s = 0,670$, $p < 0,0001$, $N = 41$);
- gļotādas asinsvados un gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,696$, $p < 0,0001$, $N = 33$).

Noteicām arī statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas un ciešas pozitīvas korelācijas starp *TGF-β1* un *TIMP-2*, *Hsp-70*, *hBD-2*, *hBD-3*, *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu:

- *TGF-β1* un *TIMP-2* gļotādas asinsvados ($r_s = 0,655$, $p < 0,0001$, $N = 46$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,624$, $p < 0,0001$, $N = 33$), bronhu dziedzeros ($r_s = 0,537$, $p < 0,0001$, $N = 41$), alveolāro makrofāgu kopā ($r_s = 0,623$, $p = 0,001$, $N = 24$);
- *TGF-β1* un *Hsp-70* gļotādas asinsvados ($r_s = 0,654$, $p < 0,0001$, $N = 46$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,578$, $p < 0,0001$, $N = 33$), bronhu dziedzeros ($r_s = 0,537$, $p < 0,0001$, $N = 41$), alveolāro makrofāgu kopā ($r_s = 0,731$, $p < 0,0001$, $N = 25$);
- *TGF-β1* un *hBD-2* gļotādas asinsvados ($r_s = 0,538$, $p < 0,0001$, $N = 46$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,517$, $p = 0,003$, $N = 31$), bronhu dziedzeros ($r_s = 0,502$, $p = 0,001$, $N = 39$), alveolāro makrofāgu kopā ($r_s = 0,623$, $p = 0,002$, $N = 23$);

- *TGF-β1* un *hBD-3* gļotādas saistaudos (r_s = 0,639, p < 0,0001, N = 47), bronhu dziedzeros (r_s = 0,712, p < 0,0001, N = 39), alveolāro makrofāgu kopā (r_s = 0,77, p < 0,0001, N = 22);
- *TGF-β1* un *hBD-4* bronhu dziedzeros (r_s = 0,557, p < 0,0001, N = 38), alveolāro makrofāgu kopā (r_s = 0,591, p = 0,005, N = 21).

Matrices metaloproteināze-2 (*MMP-2*)

Izvērtējot kontroles grupas pacientu audu materiālā *MMP-2* atradnes savstarpējo saistību dažādās lokalizācijās, noteicām statistiski nozīmīgas (p < 0,05) vidēji ciešas un ciešas pozitīvas korelācijas *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- bronhu epitēlijā un gļotādas saistaudos (r_s = 0,502, p = 0,002, N = 36), bronhu asinsvados (r_s = 0,638, p < 0,0001, N = 33), gludajā muskulatūrā (r_s = 0,662, p < 0,0001, N = 25);
- gļotādas saistaudos un asinsvados (r_s = 0,568, p < 0,0001, N = 46), bronhu skrimslī (r_s = 0,648, p < 0,0001, N = 41);
- gļotādas asinsvados un gludajā muskulatūrā (r_s = 0,736, p < 0,0001, N = 33), bronhu dziedzeros (r_s = 0,586, p < 0,0001, N = 39);
- gludajā muskulatūrā un bronhu dziedzeros (r_s = 0,648, p < 0,0001, N = 26);
- bronhu dziedzeros un skrimslī (r_s = 0,531, p = 0,001, N = 38).

Tāpat noteicām arī statistiski nozīmīgas (p < 0,05) vidēji ciešas pozitīvas korelācijas starp:

- *MMP-2* un *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas asinsvados (r_s = 0,521, p < 0,0001, N = 46), bronhu dziedzeros (r_s = 0,523, p < 0,0001, N = 41);
- *MMP-2* un *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu skaitu gludajā muskulatūrā (r_s = 0,605, p < 0,0001, N = 31), alveolārajā epitēlijā (r_s = 0,550, p = 0,01, N = 21).

Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors (*TIMP-2*)

Izvērtējot kontroles grupas pacientu audu materiālā *TIMP-2* atradnes savstarpējo saistību dažādās lokalizācijās, noteicām statistiski nozīmīgas (p < 0,05) vidēji ciešas pozitīvas korelācijas *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- bronhu epitēlijā un gļotādas saistaudos (r_s = 0,602, p < 0,0001, N = 36);
- gļotādas saistaudos un dziedzeros (r_s = 0,503, p = 0,001, N = 41);
- gļotādas asinsvados un gludajā muskulatūrā (r_s = 0,66, p < 0,0001, N = 33).

Noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) ciešu pozitīvu korelāciju starp *TIMP-2* un *Hsp-70* ($r_s = 0,816$, $p < 0,0001$, $N = 24$), *hBD-4* ($r_s = 0,730$, $p < 0,0001$, $N = 20$) imūnreaktīvo šūnu skaitu alveolāro makrofāgu kopā.

Tāpat arī noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas pozitīvas korelācijas šādu marķieru saturošo imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- *TIMP-2* un *Hsp-70* ($r_s = 0,6$, $p < 0,0001$, $N = 33$), *hBD-2* ($r_s = 0,549$, $p < 0,0001$, $N = 31$), *hBD-3* ($r_s = 0,534$, $p = 0,002$, $N = 31$) gludajā muskulatūrā;
- *TIMP-2* un *hBD-2* ($r_s = 0,533$, $p = 0,011$, $N = 22$), *hBD-3* ($r_s = 0,669$, $p = 0,001$, $N = 21$) alveolāro makrofāgu kopā.

Šūnu un audu oksidatīvā stresa faktori

Karstuma šoka proteīns-70 (*Hsp-70*)

Izvērtējot kontroles grupas pacientu audu materiālā *Hsp-70* atradnes savstarpējo saistību dažādās lokalizācijās, noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu un ciešu pozitīvu korelāciju *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu epitēlijā un gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,506$, $p = 0,01$, $N = 25$), kā arī gļotādas asinsvados un gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,842$, $p < 0,0001$, $N = 33$).

Noteicām arī statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas pozitīvas korelācijas šādu marķieru imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- *Hsp-70* un *hBD-2* gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,662$, $p < 0,0001$, $N = 31$) un alveolāro makrofāgu kopā ($r_s = 0,591$, $p = 0,003$, $N = 23$);
- *Hsp-70* un *hBD-3* bronhu dziedzeros ($r_s = 0,557$, $p < 0,0001$, $N = 39$), bronhu skrimslī ($r_s = 0,531$, $p = 0,001$, $N = 35$), alveolāro makrofāgu kopā ($r_s = 0,655$, $p = 0,001$, $N = 22$);
- *Hsp-70* un *hBD-4* alveolāro makrofāgu kopā ($r_s = 0,695$, $p < 0,0001$, $N = 21$).

Audu antimikrobās aizsardzības faktori

Cilvēka beta defensīns-2 (*hBD-2*)

Izvērtējot kontroles grupas pacientu audu materiālā *hBD-2* atradnes savstarpējo saistību, noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas un ciešas pozitīvas korelācijas *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu sienas dažādās lokalizācijās:

- bronhu epitēlijā un gļotādas saistaudos ($r_s = 0,852$, $p < 0,001$, $N = 41$), bronhu asinsvados ($r_s = 0,605$, $p < 0,0001$, $N = 41$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,572$, $p < 0,0001$, $N = 37$);
- gļotādas saistaudos un asinsvados ($r_s = 0,714$, $p < 0,0001$, $N = 47$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,688$, $p < 0,0001$, $N = 41$), dziedzeros ($r_s = 0,616$, $p < 0,0001$, $N = 42$);
- gļotādas asinsvados un gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,686$, $p < 0,0001$, $N = 41$), bronhu dziedzeros ($r_s = 0,719$, $p < 0,0001$, $N = 42$);
- gludajā muskulatūrā un bronhu dziedzeros ($r_s = 0,626$, $p < 0,0001$, $N = 38$).

Noteicām arī statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas, ciešas un ļoti ciešas pozitīvas korelācijas šādu marķieru imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- *hBD-2* un *hBD-3* gļotādas saistaudos ($r_s = 0,554$, $p < 0,0001$, $N = 47$), asinsvados ($r_s = 0,571$, $p < 0,0001$, $N = 47$), bronhu dziedzeros ($r_s = 0,595$, $p < 0,0001$, $N = 41$), kā arī alveolāro makrofāgu kopā ($r_s = 0,911$, $p = 0,003$, $N = 23$);
- *hBD-2* un *hBD-4* gļotādas saistaudos ($r_s = 0,644$, $p < 0,0001$, $N = 47$), asinsvados ($r_s = 0,666$, $p < 0,0001$, $N = 47$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,551$, $p < 0,0001$, $N = 41$), bronhu dziedzeros ($r_s = 0,799$, $p < 0,0001$, $N = 41$), kā arī alveolāro makrofāgu kopā ($r_s = 0,799$, $p = 0,003$, $N = 21$).

Cilvēka beta defensīns-3 (*hBD-3*)

Kontroles grupas pacientu audu materiālā noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas un ciešas pozitīvas korelācijas *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- bronhu epitēlijā un gļotādas saistaudos ($r_s = 0,768$, $p < 0,001$, $N = 41$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,574$, $p < 0,0001$, $N = 37$);
- gļotādas saistaudos un asinsvados ($r_s = 0,608$, $p < 0,0001$, $N = 47$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,611$, $p < 0,0001$, $N = 41$);
- gļotādas asinsvados un gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,697$, $p < 0,0001$, $N = 41$), bronhu dziedzeros ($r_s = 0,665$, $p < 0,0001$, $N = 41$);
- gludajā muskulatūrā un bronhu dziedzeros ($r_s = 0,507$, $p = 0,001$, $N = 37$).

Noteicām arī statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas, ciešas pozitīvas korelācijas *hBD-3* un *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu epitēlijā ($r_s = 0,538$, $p < 0,0001$, $N = 41$), gļotādas saistaudos ($r_s = 0,573$, $p < 0,0001$, $N = 47$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,577$, $p < 0,0001$, $N = 41$), bronhu dziedzeros ($r_s = 0,613$, $p < 0,0001$, $N = 40$), alveolārajā epitēlijā ($r_s = 0,665$, $p = 0,001$, $N = 22$), kā arī alveolāro makrofāgu kopā ($r_s = 0,787$, $p < 0,0001$, $N = 21$).

Cilvēka beta defensīns-4 (*hBD-4*)

Izvērtējot kontroles grupas pacientu audu materiālā *hBD-4* atradni, noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas un ciešas pozitīvas korelācijas *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu sienas dažādās lokalizācijās:

- bronhu epitēlijā un gļotādas saistaudos ($r_s = 0,531$, $p < 0,001$, $N = 41$), dziedzeros ($r_s = 0,554$, $p < 0,0001$, $N = 36$);
- gļotādas saistaudos un asinsvados ($r_s = 0,713$, $p < 0,0001$, $N = 47$), dziedzeros ($r_s = 0,595$, $p < 0,0001$, $N = 41$);
- gļotādas asinsvados un bronhu dziedzeros ($r_s = 0,602$, $p < 0,0001$, $N = 41$);
- gludajā muskulatūrā un bronhu dziedzeros ($r_s = 0,547$, $p < 0,0001$, $N = 38$).

Dažādu audu faktoru imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas atradnes savstarpējo saistību kopsavilkums kontroles grupas pacientiem

Atsevišķi jāmin statistiski nozīmīga ($p < 0,05$) ***IL-1α***, ***IL-4***, ***IL-6***, ***IL-7***, ***IL-10*** imūnreaktīvo šūnu skaita savstarpējā saistība bronhu un alveolārajā epitēlijā, kā arī alveolāro makrofāgu kopā, kur papildus iepriekš minētajiem faktoriem jāatzīmē statistiski nozīmīga ($p < 0,05$) ***TIMP-2***, ***Hsp-70***, ***TGF-β1***, ***hBD-2***, ***hBD-3***, ***hBD-4*** imūnreaktīvo šūnu skaita savstarpējā saistība.

3.2.2. Dažādu audu faktoru atradne un statistiskā analīze HOPS pacientiem

3.2.2.1. Dažādu audu faktoru imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas atradne HOPS pacientiem

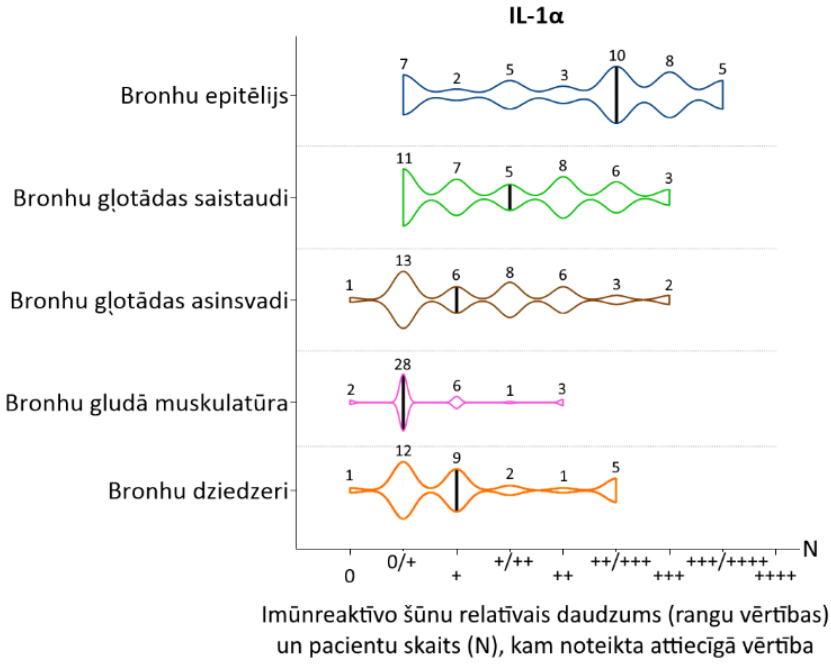
Iekaisuma, regulējošie un pretiekaisuma citokīni

Interleikīns-1 alfa (*IL-1α*)

Vairumam (23) HOPS pacientu bronhu epitēlijā konstatējām lielākoties vidēji daudz līdz daudz (++/+++), kā arī daudz (+++) un daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) *IL-1α* saturošo šūnu (3.11. tabula; 3.22. grafiks). Pārējiem (17) HOPS grupas indivīdiem noteicām retas (0/+) līdz vidēji daudz (++) *IL-1α* imūnreaktīvās šūnas bronhu epitēlijā (3.37. attēls pielikumā). Lielākajai daļai HOPS pacientu noteicām retas (0/+) un maz (+) *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu gļotādas saistaudos (18), mikrocirkulācijas asinsvadu (arteriolu, kapilāru, vēnulu) sieniņā (19), bronhu gludajā muskulatūrā (34) un dziedzeros (21) (3.38. attēls pielikumā). Pārējiem HOPS pacientiem vai nu neatradām (0)

IL-1α imūnreaktīvo šūnu, vai tādu bija maz līdz vidēji daudz (+/++) līdz daudz (+++) šajās lokalizācijās.

Divu HOPS pacientu audu materiāls saturēja bronhu skrimsli, kurā noteicām vidēji daudz (++) un daudz (+++) *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu.



3.22. grafiks. ***IL-1α* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums HOPS pacientu bronhu sieniņas dažādās lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

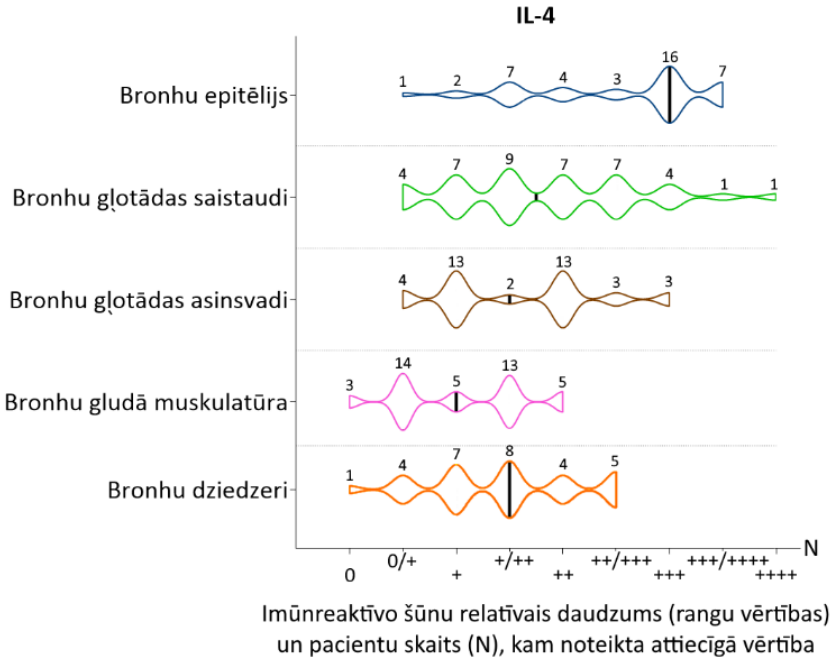
Kopumā HOPS pacientiem vismazāk *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu gludajā muskulatūrā (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–0,75), dziedzeros (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,5), bronhu gļotādas asinsvadu sieniņā (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–2,0). Visvairāk *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu saistaudos (*Mdn* 1,5, *IQR* 0,5–2,0) un bronhu epitēlijā (*Mdn* 2,5, *IQR* 1,5–3,0).

Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā, salīdzinot ar atradni bronhu gļotādas saistaudos ($Z = -3{,}858$, $p < 0{,}0001$), asinsvadu sieniņā ($Z = -4{,}331$, $p < 0{,}0001$), bronhu gludo muskulatūru ($Z = -5{,}112$, $p < 0{,}0001$), kā arī bronhu dziedzeriem ($Z = -4{,}065$, $p < 0{,}0001$).

Interleikīns-4 (*IL-4*)

Lielākajai daļai (16) HOPS pacientu bronhu epitēlijā konstatējām daudz (+++) *IL-4* imūnreaktīvo šūnu (3.11. tabula; 3.23. grafiks). Pārējiem (24) HOPS grupas indivīdiem noteicām retas (0/+) līdz daudz, un līdz ļoti daudz (+++/++++) *IL-4* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā (3.39. attēls pielikumā). Kopumā lielākajai daļai (30) HOPS pacientu bronhu saistaudos konstatējām maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++), vidēji daudz (++), vidēji daudz līdz daudz (++/+++) *IL-4* imūnreaktīvo šūnu. Pārējiem HOPS grupas indivīdiem noteicām retas (0/+), daudz (+++), daudz līdz ļoti daudz (+++/++++), kā arī ļoti daudz (++++) *IL-4* saturošas šūnas bronhu saistaudos. Lielākajai daļai HOPS pacientu noteicām retas (0/+), maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++), vidēji daudz (++) *IL-4* imūnreaktīvo šūnu asinsvados (32), bronhu gludajā muskulatūrā (37) un dziedzeros (23) (3.40. attēls pielikumā). Pārējiem HOPS pacientiem vai nu neatradām nevienu (0) *IL-4* imūnreaktīvo šūnu, vai tādu bija vidēji daudz līdz daudz (++/+++) līdz daudz (+++) šajās lokalizācijās.

Divu HOPS pacientu audu materiāls saturēja bronhu skrimsli, kurā noteicām maz līdz vidēji daudz (+/++), kā arī vidēji daudz (++) *IL-4* imūnreaktīvo šūnu.



3.23. grafiks. ***IL-4* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums HOPS pacientu bronhu sieniņas dažādās lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Kopumā HOPS pacientiem vismazāk *IL-4* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu gludajā muskulatūrā (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,5), dziedzeros (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–2,0), bronhu gļotādas asinsvadu sieniņā (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–2,0) un gļotādas saistaudos (*Mdn* 1,75, *IQR* 1,0–2,5). Visvairāk *IL-4* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu epitēlijā (*Mdn* 3,0, *IQR* 1,75–3,0).

Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *IL-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā, salīdzinot ar atradni bronhu gļotādas saistaudos ($Z = -3{,}852$, $p < 0{,}001$), asinsvadu sieniņā ($Z = -4{,}359$, $p < 0{,}001$), bronhu gludo muskulatūru ($Z = -5{,}413$, $p < 0{,}001$), kā arī bronhu dziedzeriem ($Z = -4{,}496$, $p < 0{,}001$).

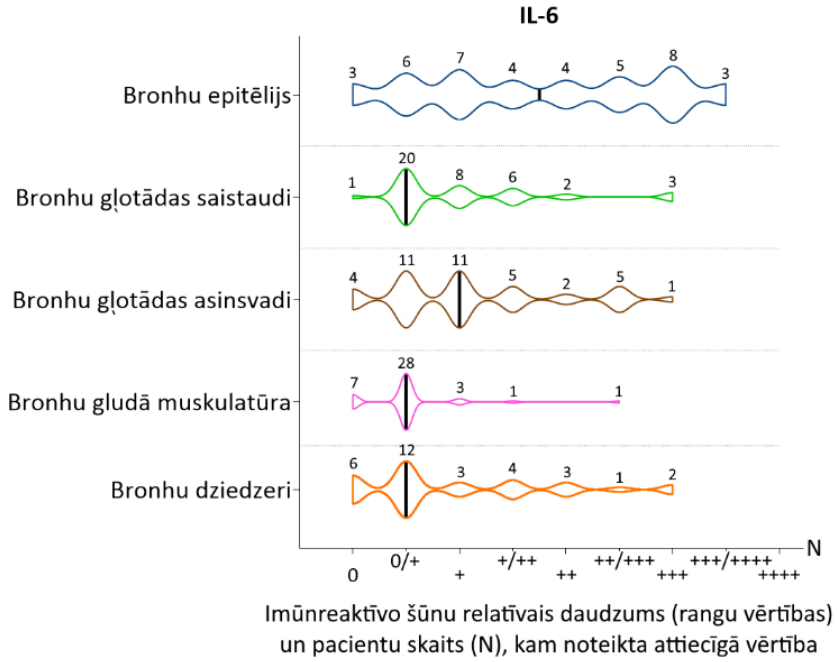
Interleikīns-6 (*IL-6*)

Visiem HOPS pacientiem kopumā konstatējām variablu *IL-6* saturošo šūnu skaitu bronhu epitēlijā, proti, no nevienas (0) līdz daudz, un līdz ļoti daudz (+++/++++) (3.41. attēls pielikumā). Lielākajai daļai HOPS pacientu noteicām retas (0/+) *IL-6* imūnreaktīvās šūnas un maz (+) tādu gļotādas saistaudos (28), asinsvadu sieniņā (22), bronhu gludajā muskulatūrā (31) un dziedzeros (15) (3.24. grafiks, 3.42. attēls pielikumā). Pārējiem HOPS pacientiem šajās lokalizācijās vai nu nenoteicām (0) *IL-6* saturošas šūnas, vai arī noteicām maz līdz vidēji daudz (+/++), vidēji daudz (++), vidēji daudz līdz daudz (++/+++), kā arī daudz (+++) tādu šūnu (3.11. tabula).

Trīs HOPS pacientu audu materiāls saturēja bronhu skrimsli, kurā diviem pacientiem noteicām retas (0/+) *IL-6* imūnreaktīvās šūnas, bet vienam pacientam – maz (+) tādu.

Kopumā HOPS pacientiem vismazāk *IL-6* imūnreaktīvo šūnu noteicām gludajā muskulatūrā (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–0,5), bronhu saistaudos un dziedzeros (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–1,5). Visvairāk *IL-6* imūnreaktīvo šūnu noteicām gļotādas asinsvados (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,5) un bronhu epitēlijā (*Mdn* 1,75, *IQR* 1,0–3,0).

Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā, salīdzinot ar atradni bronhu gļotādas saistaudos ($Z = -4{,}033$, $p < 0{,}0001$), asinsvadu sieniņā ($Z = -4{,}054$, $p < 0{,}0001$), bronhu gludo muskulatūru ($Z = -4{,}880$, $p < 0{,}0001$), kā arī bronhu dziedzeriem ($Z = -3{,}801$, $p < 0{,}0001$).



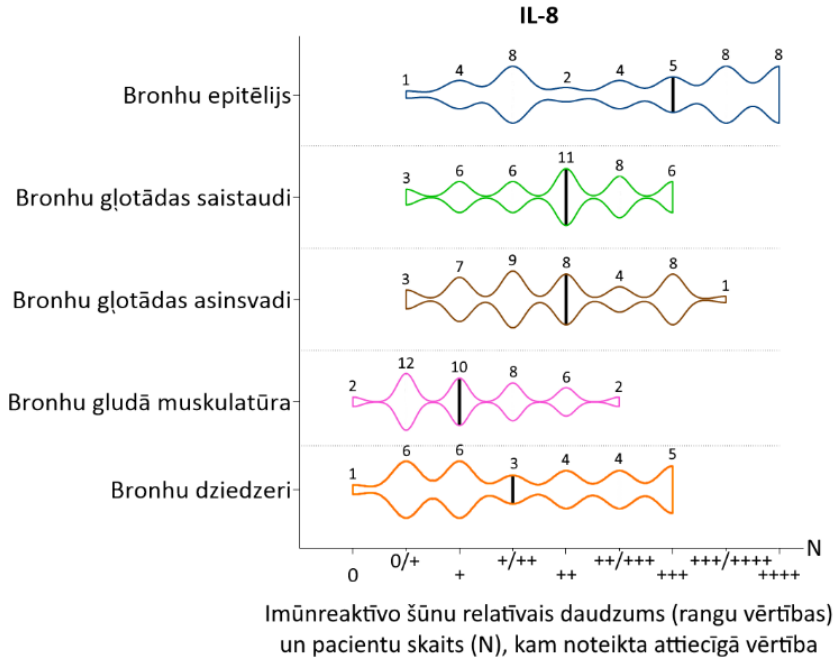
3.24. grafiks. ***IL-6* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums HOPS pacientu bronhu sieniņas dažādās lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Interleikīns-8 (*IL-8*)

Visiem (40) HOPS pacientiem konstatējām variablu *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā no retām (0/+) līdz ļoti daudz (++++) tādām (3.25. grafiks, 3.43. attēls pielikumā). Lielākajai daļai HOPS pacientu noteicām maz (+) līdz daudz (+++) *IL-8* saturošo šūnu gļotādas saistaudos (31) un asinsvados (36), bet bronhu gludajā muskulatūrā (30) – retas (0/+) līdz maz, un līdz vidēji daudz (+/++). Pārējiem HOPS pacientiem šajās lokalizācijās, kā arī īpaši bronhu dziedzeros noteicām lielu atradnes izkliedi, – no nevienas (0) līdz daudz, un līdz ļoti daudz (+++/++++) *IL-8* saturošo šūnu.

Divu HOPS pacientu audu materiāls saturēja bronhu skrimsli, kurā vienam pacientam noteicām maz līdz vidēji daudz (+/++), bet otram – daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) *IL-8* imūnreaktīvo šūnu.



3.25. grafiks. ***IL-8* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums HOPS pacientu bronhu sieniņas dažādās lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

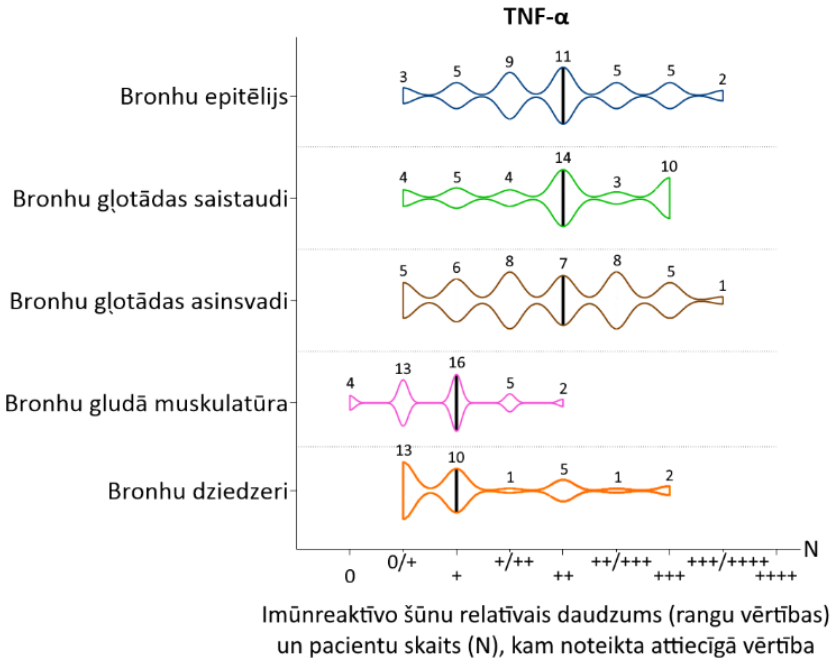
Kopumā HOPS pacientiem vismazāk *IL-8* imūnreaktīvo šūnu noteicām gludajā muskulatūrā (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,5), bronhu dziedzeros (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–2,5), gļotādas saistaudos (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–2,5), asinsvados (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,25–2,5). Visvairāk *IL-8* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu epitēlijā (*Mdn* 3,0, *IQR* 1,5–3,5).

Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā, salīdzinot ar atradni bronhu gļotādas saistaudos ($Z = -4{,}025$, $p < 0{,}0001$), asinsvadu sieniņā ($Z = -4{,}274$, $p < 0{,}0001$), bronhu gludo muskulatūru ($Z = -5{,}339$, $p < 0{,}0001$), kā arī bronhu dziedzeriem ($Z = -4{,}498$, $p < 0{,}0001$), kā arī mazāku *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gludajā muskulatūrā, salīdzinot ar atradni bronhu epitēlijā, saistaudos ($Z = -4{,}981$, $p < 0{,}0001$), asinsvados ($Z = -4{,}889$, $p < 0{,}0001$) un dziedzeros ($Z = -2{,}951$, $p = 0{,}003$).

Audzēju nekrozes faktors-alfa (*TNF-α*)

Lielākoties HOPS pacientiem konstatējām vidēji daudz (++) *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā (11), saistaudos (14) un asinsvados (7) (3.26. grafiks), savukārt pārējiem HOPS grupas indivīdiem šajās lokalizācijās noteicām retas (0/+) līdz daudz, un līdz ļoti daudz (+++/++++) *TNF-α* pozitīvo šūnu (3.44. attēls pielikumā). Lielākajai daļai HOPS pacientu noteicām retas (0/+) un maz (+) *TNF-α* imūnreaktīvās šūnas bronhu gludajā muskulatūrā (29) un dziedzeros (23). Pārējiem HOPS pacientiem šajās lokalizācijās vai nu neatradām (0), vai noteicām līdz daudz, un līdz ļoti daudz (+++/++++) *TNF-α* saturošo šūnu.

Trīs HOPS pacientu audu materiāls saturēja bronhu skrimsli, kurā diviem pacientiem noteicām daudz (+++), bet vienam – daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu.



3.26. grafiks. ***TNF-α* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums HOPS pacientu bronhu sieniņas dažādās lokalizācijās**

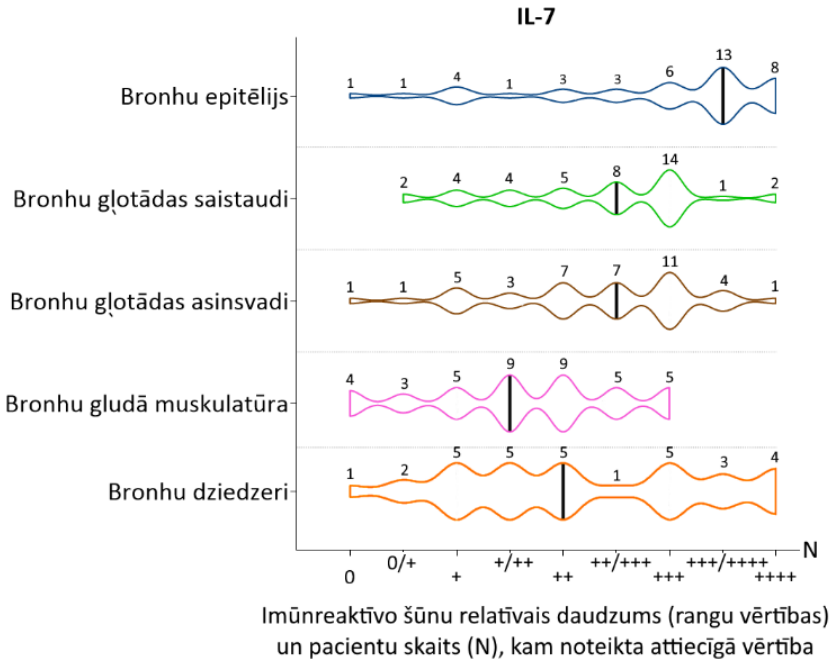
Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Kopumā HOPS pacientiem vismazāk *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu noteicām gludajā muskulatūrā (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,0) un bronhu dziedzeros (*Mdn* 1,0, *IQR* 1,0–1,75). Visvairāk *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu noteicām saistaudos (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–2,75) un bronhu epitēlijā (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–2,5), kā arī asinsvados (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,0–2,5).

Interleikīns-7 (*IL-7*)

Lielākajai daļai (13) HOPS pacientu konstatējām lielākoties daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) *IL-7* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā (3.45. attēls pielikumā), savukārt saistaudos (22) un asinsvados (18) – vidēji daudz līdz daudz (++/+++) un daudz (+++) (3.27. grafiks). Pārējiem HOPS grupas indivīdiem šajās lokalizācijās vai nu neatradām nevienu (0), vai noteicām līdz pat ļoti daudz (++++) *IL-7* imūnreaktīvo šūnu (3.46. attēls pielikumā). Lielākajai daļai HOPS pacientu noteicām maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++), vidēji daudz (++) un vidēji daudz līdz daudz (++/+++) *IL-7* imūnreaktīvo šūnu bronhu gludajā muskulatūrā (28) un dziedzeros (16). Pārējiem HOPS pacientiem šajās lokalizācijās vai nu neatradām nevienu (0) *IL-7* imūnreaktīvo šūnu, vai noteicām tādas reti (0/+), daudz (+++), kā arī daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) (3.11. tabula).

Divu HOPS pacientu audu materiāls saturēja bronhu skrimsli, kurā vienam pacientam noteicām daudz (+++), bet otram – daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) *IL-7* imūnreaktīvo šūnu.



3.27. grafiks. ***IL-7* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums HOPS pacientu bronhu sieniņas dažādās lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Kopumā HOPS pacientiem vismazāk *IL-7* imūnreaktīvo šūnu noteicām gludajā muskulatūrā (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–2,25), bronhu dziedzeros (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,25–3,0), saistaudos (*Mdn* 2,5, *IQR* 1,75–3,0), kā arī asinsvados (*Mdn* 2,5, *IQR* 1,75–3,0). Kopumā HOPS pacientiem visvairāk *IL-7* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu epitēlijā (*Mdn* 3,5, *IQR* 2,25–3,5).

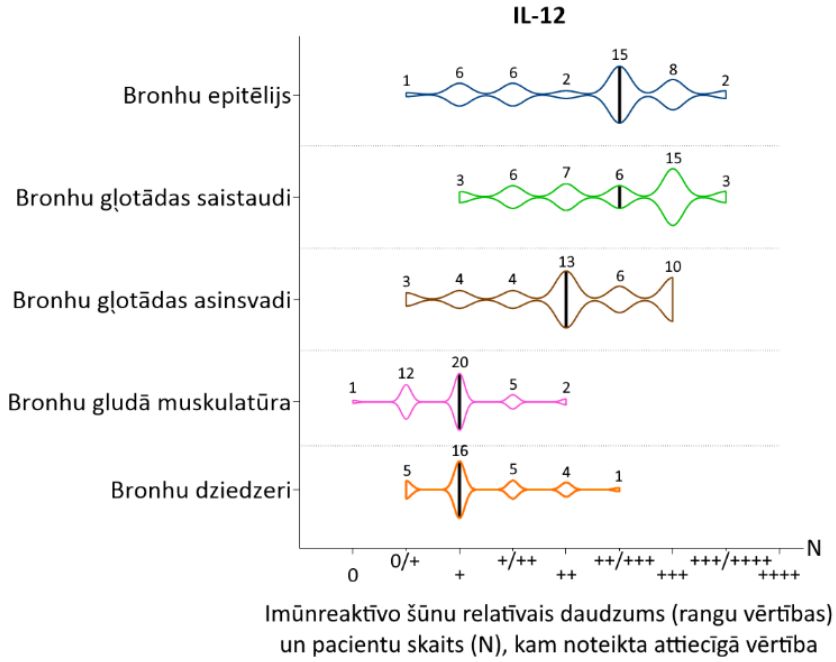
Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā, salīdzinot ar atradni bronhu gļotādas saistaudos ($Z = -4{,}044$, $p < 0{,}0001$), asinsvadu sieniņā ($Z = -3{,}654$, $p < 0{,}0001$), bronhu gludo muskulatūru ($Z = -5{,}270$, $p < 0{,}0001$), kā arī bronhu dziedzeriem ($Z = -3{,}440$, $p = 0{,}001$), kā arī statistiski nozīmīgi mazāku *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gludajā muskulatūrā, salīdzinot ar atradni bronhu epitēlijā, saistaudos ($Z = -4{,}344$, $p < 0{,}0001$), asinsvados ($Z = -3{,}984$, $p < 0{,}0001$) un bronhu dziedzeros ($Z = -3{,}662$, $p < 0{,}0001$).

Interleikīns-12 (*IL-12*)

Vairumam HOPS pacientu konstatējām lielākoties vidēji daudz (++) līdz daudz (+++) *IL-12* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā (25), saistaudos (28) un asinsvados (29) (3.47. attēls pielikumā). Pārējiem HOPS grupas indivīdiem šajās lokalizācijās noteicām retas (0/+) līdz daudz un līdz ļoti daudz (+++/++++) *IL-12* saturošo šūnu (3.28. grafiks). Lielākajai daļai HOPS pacientu noteicām maz (+) *IL-12* faktoru saturošo šūnu bronhu gludajā muskulatūrā (20) un dziedzeros (16). Pārējiem HOPS pacientiem šajās lokalizācijās vai nu neatradām nevienu (0) *IL-12* pozitīvo šūnu, vai arī tādas noteicām vidēji daudz līdz daudz (++/+++).

Divu HOPS pacientu audu materiāls saturēja bronhu skrimsli, kurā vienam pacientam noteicām vidēji daudz līdz daudz (++/+++), bet otram – ļoti daudz (++++) *IL-12* imūnreaktīvo šūnu.

Kopumā HOPS pacientiem vismazāk *IL-12* imūnreaktīvo šūnu noteicām gludajā muskulatūrā (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,0) un bronhu dziedzeros (*Mdn* 1,0, *IQR* 1,0–1,5). Kopumā HOPS pacientiem visvairāk *IL-12* imūnreaktīvo šūnu noteicām asinsvados (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–2,75), saistaudos (*Mdn* 2,5, *IQR* 2,0–3,0), kā arī bronhu epitēlijā (*Mdn* 2,5, *IQR* 1,5–2,75).
Noteicām statistiski nozīmīgi mazāku *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gludajā muskulatūrā, salīdzinot ar atradni bronhu epitēlijā ($Z = -5{,}406$, $p < 0{,}0001$), saistaudos ($Z = -5{,}556$, $p < 0{,}0001$), asinsvados ($Z = -4{,}146$, $p < 0{,}0001$) un bronhu dziedzeros ($Z = -2{,}993$, $p = 0{,}003$).



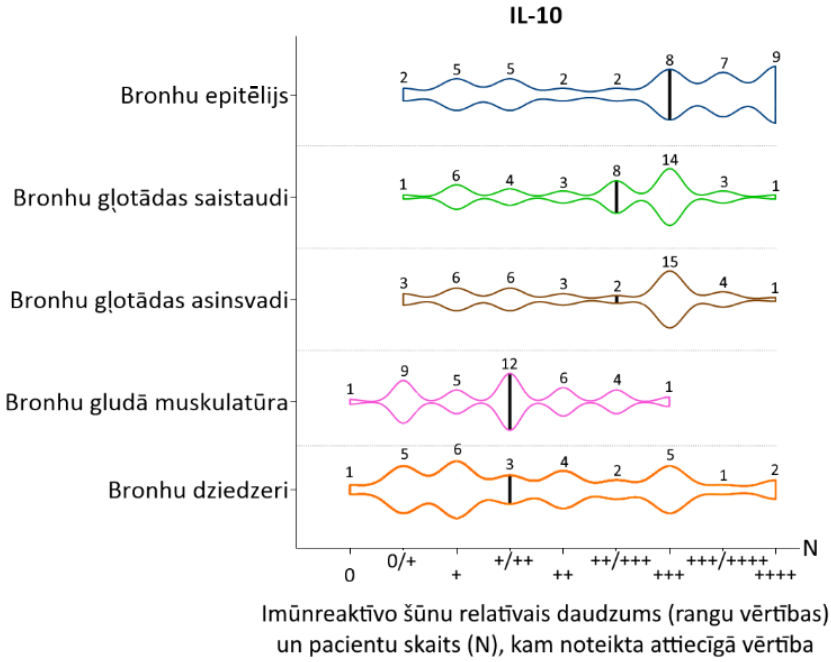
3.28. grafiks. ***IL-12* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums HOPS pacientu bronhu sieniņas dažādās lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Interleikīns-10 (*IL-10*)

Lielākajai daļai HOPS pacientu konstatējām daudz (+++) līdz ļoti daudz (++++) *IL-10* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā (24) (3.29. grafiks), bet saistaudos (22) un asinsvados (17) – vidēji daudz līdz daudz (++/+++), un daudz (+++) (3.48. attēls pielikumā). Pārējiem HOPS grupas indivīdiem šajās lokalizācijās noteicām retas (0/+) līdz vidēji daudz līdz daudz (++/+++) *IL-10* saturošas šūnas. Visiem HOPS pacientiem noteicām variablu *IL-10* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros no nevienas (0) līdz pat ļoti daudz (++++) (3.49. attēls pielikumā).

Divu HOPS pacientu audu materiāls saturēja bronhu skrimsli, kurā vienam pacientam noteicām maz līdz vidēji daudz (+/++), bet otram – daudz (+++) *IL-10* saturošo šūnu.



3.29. grafiks. ***IL-10* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums HOPS pacientu bronhu sieniņas dažādās lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

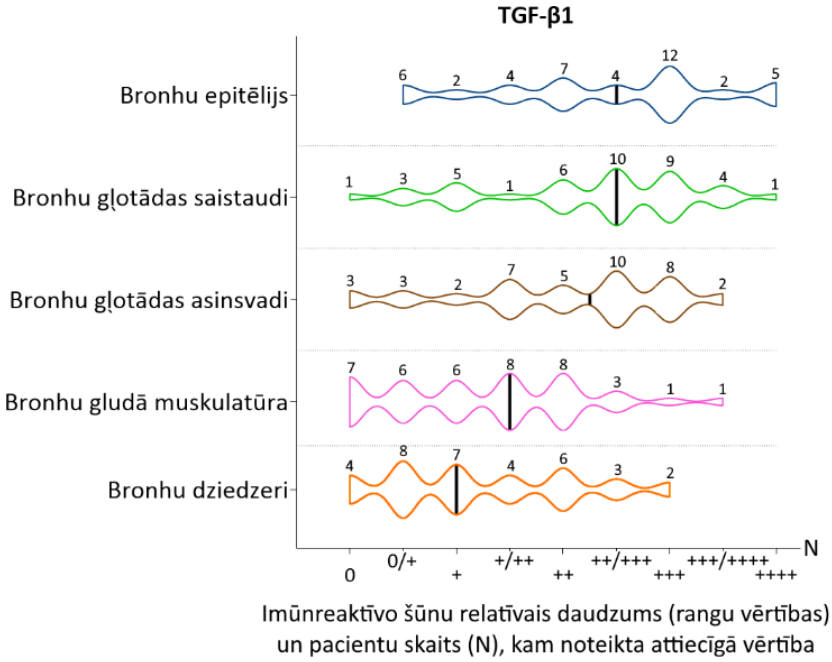
Kopumā HOPS pacientiem vismazāk *IL-10* imūnreaktīvo šūnu noteicām gludajā muskulatūrā (*Mdn* 1,5, *IQR* 0,75–2,0) un bronhu dziedzeros (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–3,0). Kopumā HOPS pacientiem visvairāk *IL-10* imūnreaktīvo šūnu noteicām saistaudos (*Mdn* 2,5, *IQR* 1,5–3,0), asinsvados (*Mdn* 2,5, *IQR* 1,5–3,0), kā arī bronhu epitēlijā (*Mdn* 3,0, *IQR* 1,5–3,5).

Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *IL-10* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā, salīdzinot ar atradni bronhu gludajā muskulatūrā ($Z = -5{,}115$, $p < 0{,}0001$), saistaudos ($Z = -2{,}531$, $p = 0{,}011$), asinsvados ($Z = -3{,}262$, $p = 0{,}001$) un bronhu dziedzeros ($Z = -3{,}983$, $p < 0{,}0001$), savukārt mazāku *IL-10* saturošo šūnu skaitu noteicām bronhu gludajā muskulatūrā, salīdzinot ar atradni bronhu epitēlijā, saistaudos ($Z = -5{,}327$, $p < 0{,}0001$), asinsvados ($Z = -4{,}921$, $p < 0{,}0001$) un bronhu dziedzeros ($Z = -2{,}753$, $p = 0{,}006$).

Plaušu audu remodelācijā nozīmīgi faktori

Transformējošais augšanas faktors-β1 (*TGF-β1*)

Lielākajai daļai HOPS pacientu konstatējām vidēji daudz (++), vidēji daudz līdz daudz (++/+++) un daudz (+++) *TGF-β1* saturošo šūnu bronhu epitēlijā (23), saistaudos (25) un asinsvados (23) (3.30. grafiks). Pārējiem HOPS grupas indivīdiem šajās lokalizācijās vai nu neatradām nevienu (0) *TGF-β1* saturošo šūnu, vai noteicām tādas retas (0/+), maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++), kā arī daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) un ļoti daudz (++++) (3.50. attēls pielikumā). Lielākajai daļai HOPS pacientu bronhu gludajā muskulatūrā (35) un dziedzeros (29) vai nu nenoteicām nevienu (0) *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu, vai arī noteicām retas (0/+), maz (+) un maz līdz vidēji daudz (+/++) un vidēji daudz (++) (3.51. attēls pielikumā), bet pārējiem – vidēji daudz līdz daudz (++/+++) un līdz ļoti daudz (++++) *TGF-β1* pozitīvo šūnu šajās lokalizācijās (3.52. attēls pielikumā).



3.30. grafiks. ***TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums HOPS pacientu bronhu sieniņas dažādās lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Divu HOPS pacientu audu materiāls saturēja bronhu skrimsli, kurā abiem pacientiem noteicām maz līdz vidēji daudz (+/++) *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu.

Vienam pacientam noteicām arī alveolāro materiālu, kur tika konstatēts maz līdz vidēji daudz (+/++) *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu alveolārajā epitēlijā un daudz (+++) *TGF-β1* alveolāro makrofāgu.

Kopumā HOPS pacientiem vismazāk *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu dziedzeros (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–2,0) un gludajā muskulatūrā (*Mdn* 1,5, *IQR* 0,5–2,0). Kopumā HOPS pacientiem visvairāk *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu noteicām asinsvados (*Mdn* 2,25, *IQR* 1,5–2,75), saistaudos (*Mdn* 2,5, *IQR* 1,75–3,0), kā arī bronhu epitēlijā (*Mdn* 2,5, *IQR* 1,75–3,0).

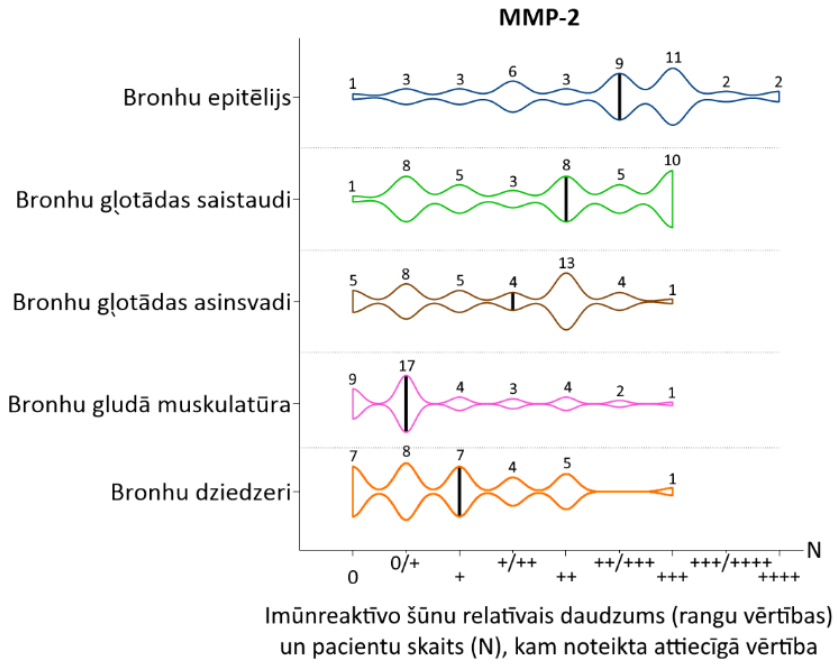
Matrices metaloproteināze-2 (*MMP-2*)

Vairumam (20) HOPS pacientu konstatējām lielākoties vidēji daudz līdz daudz (++/+++) un daudz (+++) *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā (3.31. grafiks), bet pārējiem vai nu nenoteicām (0), vai noteicām izteikti dažādu atradi līdz pat ļoti daudz (++++) *MMP-2* saturošām šūnām. Saistaudos un asinsvados visā HOPS pacientu grupā noteicām atšķirīgi *MMP-2* pozitīvo šūnu skaitu no nevienas (0) līdz daudz (+++) (3.53. attēls pielikumā). Lielākajai daļai HOPS pacientu bronhu gludajā muskulatūrā (30) un dziedzeros (22) vai nu nenoteicām nevienu (0) *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu, vai tādas atradām retas (0/+) un maz (+), bet pārējiem šajās lokalizācijās – no maz līdz vidēji daudz (+/++) līdz daudz (+++) (3.54. attēls pielikumā).

Trīs HOPS pacientu audu materiāls saturēja bronhu skrimsli, kurā vienam pacientam noteicām maz līdz vidēji daudz (+/++), otram – vidēji daudz (++), bet trešajam – ļoti daudz (++++) *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu.

Kopumā HOPS pacientiem vismazāk *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu gludajā muskulatūrā (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–1,25) un dziedzeros (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,5). HOPS pacientiem visvairāk *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu noteicām asinsvados (*Mdn* 1,5, *IQR* 0,5–2,0), saistaudos (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,0–2,75), kā arī bronhu epitēlijā (*Mdn* 2,5, *IQR* 1,5–3,0).

Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā, salīdzinot ar atradni bronhu gludajā muskulatūrā ($Z = -5{,}400$, $p < 0{,}0001$), saistaudos ($Z = -2{,}977$, $p = 0{,}003$), asinsvados ($Z = -4{,}812$, $p < 0{,}0001$) un bronhu dziedzeros ($Z = -4{,}894$, $p < 0{,}0001$).



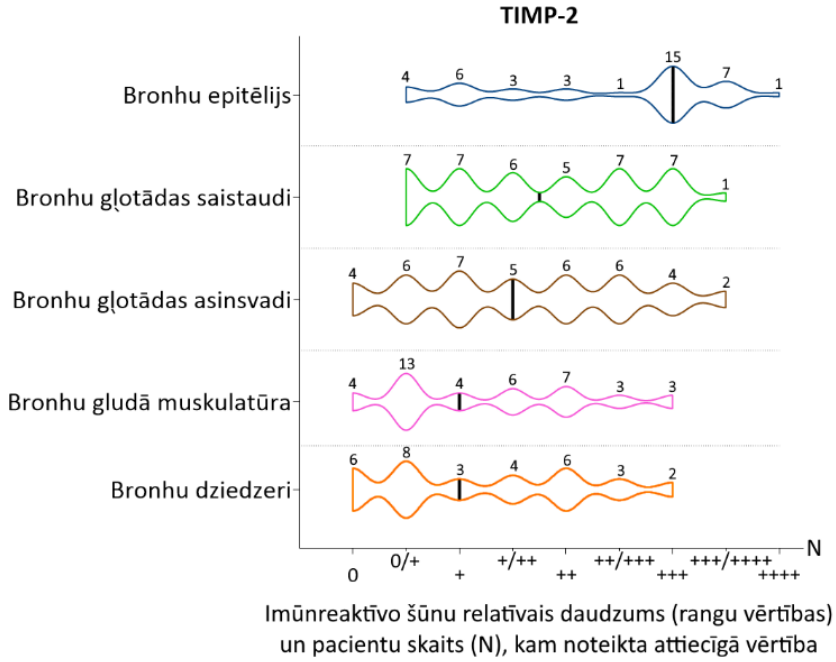
3.31. grafiks. ***MMP-2* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums HOPS pacientu bronhu sieniņas dažādās lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors (*TIMP-2*)

Vairumam (22) HOPS pacientu konstatējām lielākoties daudz (+++) un daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā (3.32. grafiks). Pārējiem HOPS pacientiem bronhu epitēlijā noteicām no atsevišķām (0/+) līdz ļoti daudz (++++) faktoru saturošām šūnām (3.11. tabula). Visiem HOPS pacientiem saistaudos un asinsvados noteicām izteikti variablu *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu no nevienas (0) līdz ļoti daudz (++++) (3.55. attēls pielikumā). Lielākajai daļai HOPS pacientu noteicām retas (0/+) un maz (+) *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gludajā muskulatūrā (17) un dziedzeros (14), bet pārējiem šajās lokalizācijās – no nevienas (0) līdz daudz (+++) *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu (3.56. attēls pielikumā).

Trīs HOPS pacientu audu materiāls saturēja bronhu skrimsli, kurā vienam pacientam noteicām maz līdz vidēji daudz (+/++), otram – vidēji daudz (++), bet trešajam – daudz (+++) *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu.



3.32. grafiks. ***TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums HOPS pacientu bronhu sieniņas dažādās lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Kopumā HOPS pacientiem vismazāk *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–2,0). Kopumā HOPS pacientiem visvairāk *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu noteicām asinsvados (*Mdn* 1,5, *IQR* 0,75–2,5), saistaudos (*Mdn* 1,75, *IQR* 1,0–2,5), kā arī bronhu epitēlijā (*Mdn* 3,0, *IQR* 1,25–3,0).

Noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā, salīdzinot ar atradni bronhu gludajā muskulatūrā ($Z = -3{,}837$, $p < 0{,}0001$), saistaudos ($Z = -4{,}142$, $p < 0{,}0001$), asinsvados ($Z = -5{,}195$, $p < 0{,}0001$) un bronhu dziedzeros ($Z = -4{,}743$, $p < 0{,}0001$).

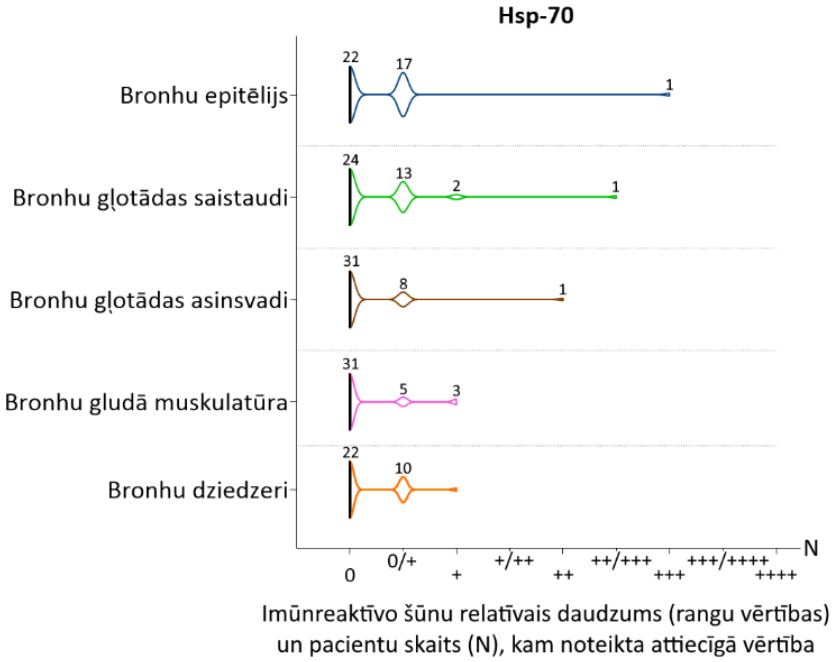
Šūnu un audu oksidatīvā stresa faktori

Karstuma šoka proteīns-70 (*Hsp-70*)

Vairumam HOPS pacientu konstatējām lielākoties nevienu (0) vai retas (0/+) *Hsp-70* imūnreaktīvās šūnas bronhu epitēlijā (39), saistaudos (37), asinsvados (39), gludajā muskulatūrā (36) un dziedzeros (32) (3.57. attēls pielikumā). Pārējiem HOPS pacientiem šajās lokalizācijās noteicām maz (+), vidēji daudz (++), vidēji daudz līdz daudz (++/+++) un daudz (+++) *Hsp-70* saturošo šūnu (3.33. grafiks).

Trīs HOPS pacientu audu materiāls saturēja bronhu skrimsli, kurā vienam pacientam noteicām retas (0/+), otram – maz (+), bet trešajam – maz līdz vidēji daudz (+/++) *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu.

Kopumā HOPS pacientiem noteicām maz *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu visās lokalizācijās, kas gan variēja no mazāka šūnu skaita bronhu asinsvados un gludajā muskulatūrā (*Mdn* 0, *IQR* 0–0) līdz nedaudz vairāk faktora pozitīvo šūnu bronhu epitēlijā, saistaudos un dziedzeros (*Mdn* 0, *IQR* 0–0,5).



3.33. grafiks. ***Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums HOPS pacientu bronhu sieniņas dažādās lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

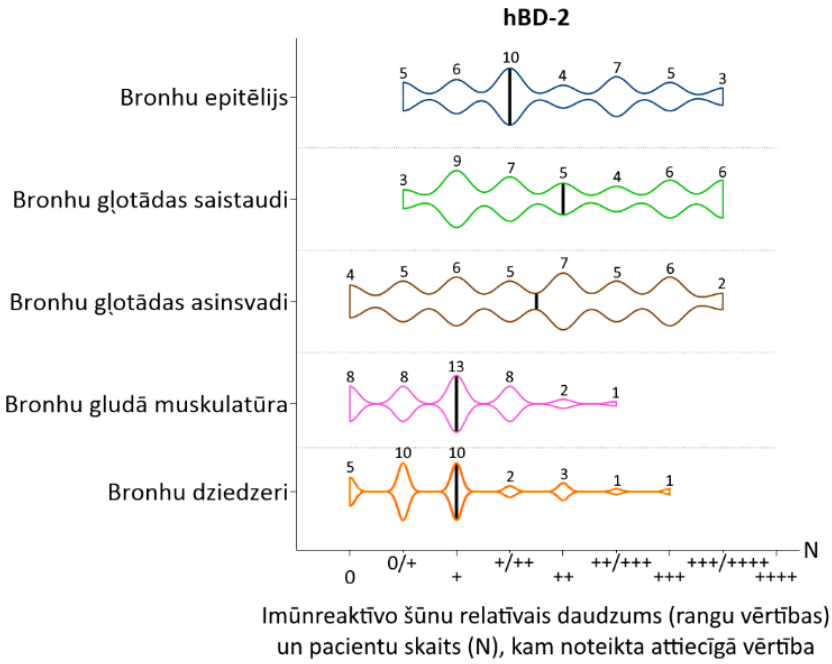
Audu antimikrobās aizsardzības faktori

Cilvēka beta defensīns-2 (*hBD-2*)

Visiem HOPS pacientiem konstatējām variablu *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu daudzumu bronhu epitēlijā, saistaudos un asinsvados – no nevienas (0) līdz daudz, un līdz ļoti daudz (+++/++++) (3.34. grafiks; 3.58. attēls pielikumā). Lielākajai daļai HOPS pacientu vai nu nenoteicām (0) *hBD-2* imūnreaktīvās šūnas, vai noteicām tādas retas (0/+), maz (+), maz līdz vidēji daudz (+/++) bronhu gludajā muskulatūrā (37) un dziedzeros (27), bet pārējiem šajās lokalizācijās – līdz pat daudz (+++) šādu šūnu.

Divu HOPS pacientu audu materiāls saturēja bronhu skrimsli, kurā vienam pacientam noteicām maz līdz vidēji daudz (+/++), bet otram – daudz (+++) *hBD-2* saturošo šūnu.

Kopumā HOPS pacientiem vismazāk *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu dziedzeros (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,0) un gludajā muskulatūrā (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,5). HOPS pacientiem visvairāk *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu epitēlijā (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–2,5), asinsvados (*Mdn* 1,75, *IQR* 1,0–2,5), kā arī saistaudos (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,0–3,0).

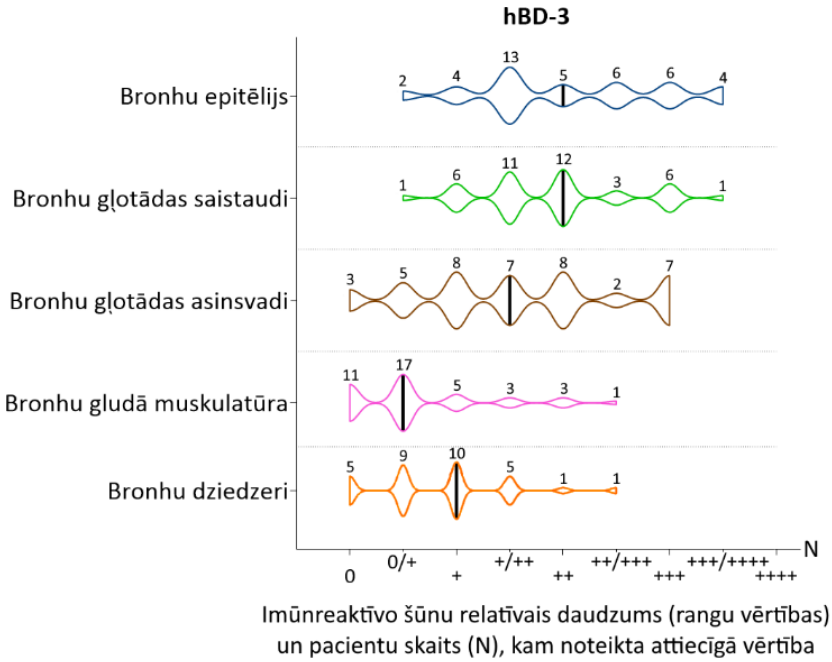


3.34. grafiks. ***hBD-2* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums HOPS pacientu bronhu sieniņas dažādās lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Cilvēka beta defensīns-3 (*hBD-3*)

Lielākajai daļai HOPS pacientu konstatējām no retām (0/+) līdz vidēji daudz (++) *hBD-3* imūnreaktīvām šūnām bronhu epitēlijā (24), saistaudos (30), un asinsvados (31), bet pārējiem – no nevienas (0) līdz daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) (3.59. attēls pielikumā). Lielākajai daļai HOPS pacientu vai nu neatradām nevienu (0), vai tādas bija retas (0/+) un maz (+) bronhu gludajā muskulatūrā (33) un dziedzeros (24). Pārējiem šajās lokalizācijās *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu bija maz līdz vidēji daudz (+/++), vidēji daudz (++) un vidēji daudz līdz daudz (++/+++) (3.35. grafiks).



3.35. grafiks. ***hBD-3* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums HOPS pacientu bronhu sieniņas dažādās lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

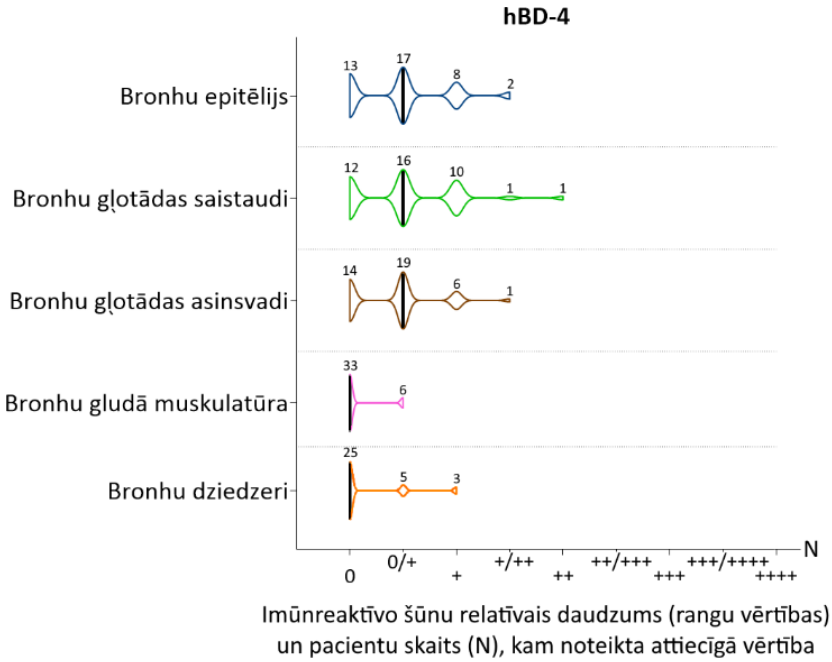
Trīs HOPS pacientu audu materiāls saturēja bronhu skrimsli, kurā vienam pacientam noteicām maz (+), otram – maz līdz vidēji daudz (+/++), bet trešajam – daudz (+++) *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu.

Kopumā HOPS pacientiem vismazāk *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu gludajā muskulatūrā (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–1,0) un dziedzeros (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,0), savukārt visvairāk – asinsvados (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–2,0), saistaudos (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–2,25), kā arī bronhu epitēlijā (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–2,75).

Noteicām statistiski nozīmīgi mazāku *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gludajā muskulatūrā, salīdzinot ar atradni bronhu epitēlijā ($Z = -5{,}498$, $p < 0{,}0001$), saistaudos ($Z = -5{,}367$, $p < 0{,}0001$), asinsvados ($Z = -4{,}943$, $p < 0{,}0001$) un bronhu dziedzeros ($Z = -1{,}977$, $p = 0{,}048$).

Cilvēka beta defensīns-4 (*hBD-4*)

Būtiski lielākajai daļai HOPS pacientu konstatējām vai nu nevienu (0), vai noteicām retas (0/+) un maz (+) *hBD-4* imūnreaktīvās šūnas bronhu epitēlijā (38), saistaudos (38), asinsvados (39), gludajā muskulatūrā (39) un dziedzeros (33) (3.36. grafiks; 3.60. attēls pielikumā). Pārējiem HOPS pacientiem šajās lokalizācijās noteicām maz līdz vidēji daudz (+/++), kā arī vidēji daudz (++) faktora pozitīvo šūnu.



3.36. grafiks. ***hBD-4* imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums HOPS pacientu bronhu sieniņas dažādās lokalizācijās**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ – r.l. retas i.r. šūnas (0,5); + – r.l. maz i.r. šūnu (1,0); +/++ – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu (1,5); ++ – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu (2,0); ++/+++ – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu (2,5); +++ – r.l. daudz i.r. šūnu (3,0); +++/++++ – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu (3,5); ++++ – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu (4,0); | – *Mdn* – mediānas vērtība, kas norāda uz vidējo rezultātu rangu vērtību skalā.
Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits, kam noteikta attiecīgā i.r. šūnu skaita ordinālā vērtība.

Trīs HOPS pacientu audu materiāls saturēja bronhu skrimsli, kurā vienam pacientam noteicām maz (+), otram – maz līdz vidēji daudz (+/++), bet trešajam – vidēji daudz līdz daudz (++/+++) *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu.

Viena HOPS pacienta biopsijā tika noteikts alveolārais audu materiāls, kurā noteicām maz (+) *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu alveolārajā epitēlijā un alveolāro makrofāgu kopā.

Kopumā HOPS pacientiem noteicām maz *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu visās lokalizācijās, variējot no mazākā to skaita bronhu gludajā muskulatūrā un bronhu dziedzeros (*Mdn* 0, *IQR* 0–0), un asinsvados (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–0,5) līdz nedaudz vairāk bronhu epitēlijā (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–0,75) un saistaudos (*Mdn* 0,5, *IQR* 0–1,0).

Noteicām statistiski nozīmīgi mazāku *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gludajā muskulatūrā, salīdzinot ar atradni bronhu epitēlijā ($Z = -5{,}498$, $p < 0{,}0001$), saistaudos ($Z = -5{,}367$, $p < 0{,}0001$), asinsvados ($Z = -4{,}943$, $p < 0{,}0001$) un bronhu dziedzeros ($Z = -1{,}977$, $p = 0{,}038$).

Dažādu audu faktoru imūnhistoķīmisko datu atradnes kopsavilkums HOPS pacientiem

Kopumā vismazāk imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu gludajā muskulatūrā un bronhu dziedzeros HOPS pacientu audu materiālā. No šīs atradnes jāizceļ statistiski nozīmīgi ($p < 0{,}05$) mazāks ***IL-7***, ***IL-8***, ***IL-10***, ***IL-12***, ***hBD-3*** un ***hBD-4*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu gludajā muskulatūrā.

Kopumā visvairāk imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu epitēlijā, saistaudos un asinsvados HOPS pacientu audu materiālā. Atsevišķi no šīs atradnes jāizceļ statistiski nozīmīgi ($p < 0{,}05$) lielāks ***IL-1α***, ***IL-4***, ***IL-7***, ***IL-8***, ***IL-10***, ***MMP-2*** un ***TIMP-2*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu epitēlijā.

Kopsavilkums par hroniska iekaisuma, audu remodelācijas un lokālu aizsargmehānismu audu marķieru imūnreaktīvo šūnu relatīvo daudzumu dažādās lokalizācijās HOPS pacientu plaušu audos attēlots 3.11. tabulā.

Imūnreaktīvo šūnu relatīvais daudzums dažādās lokalizācijās HOPS pacientu (*N* = 49) plaušās

	Bronhu epitēlijs	Bronhu gļotādas saistaudi	Bronhu gļotādas mikrocirkulācijas asinsvadu sieniņa	Bronhu gludā muskulatūra	Bronhu dziedzeri
Iekaisuma, regulējošie un pretiekaisuma citokīni					
IL-1α	++/+++ *	+/++	+	0/+	+
IL-4	+++ *	+/++ – ++	+/++	+	+/++
IL-6	+/++ – ++	0/+	+	0/+	0/+
IL-8	+++ *	++	++	+ *	+/++
TNF-α	++	++	++	+	+
IL-7	+++/++++ *	++/+++	++/+++	+/++ *	++
IL-12	++/+++	++/+++	++	+ *	+
IL-10	+++ *	++/+++	++/+++	+/++ *	+/++
Plaušu audu remodelācijā nozīmīgi faktori					
TGF-β1	++/+++	++/+++	++ – ++/+++	+/++	+
MMP-2	++/+++ *	++	+/++	0/+	+
TIMP-2	+++ *	+/++ – ++	+/++	+	+
Šūnu un audu oksidatīvā stresa faktori					
Hsp-70	0	0	0	0	0
Audu antimikrobās aizsardzības faktori					
hBD-2	+/++	++	+/++ – ++	+	+
hBD-3	++	++	+/++	0/+ *	+
hBD-4	0/+	0/+	0/+	0 *	0

Saīsinājumi: *IL-1α, -4, -6, -7, -8, -10, -12* – interleikīns-1 alfa, -4, -6, -7, -8, -10, -12; *TNF-α* – audzēju nekrozes faktors-alfa; *TGF-β1* – transformējošais augšanas faktors-beta 1; *MMP-2* – matrices metaloproteināze-2; *TIMP-2* – *MMP-2* audu inhibitors; *Hsp-70* – karstuma šoka proteīns-70; *hBD-2, -3, -4* – cilvēka beta defensīns-2, -3, -4.
Apzīmējumi: 0 (0) – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas; 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu.
N – pacientu skaits.
* – statistiski nozīmīga atšķirība ($p < 0,05$), salīdzinot ar pārējām lokalizācijām.

3.2.2.2. Dažādu audu faktoru imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas atradnes savstarpējā saistība HOPS pacientiem

Iekaisuma, regulējošie un pretiekaisuma citokīni

Interleikīns-1 alfa (*IL-1α*)

Izvērtējot HOPS pacientu audu materiālā *IL-1α* atradnes savstarpējo saistību dažādās lokalizācijās, noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu un ciešu pozitīvu korelāciju atradni *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- bronhu epitēlijā un saistaudos ($r_s = 0,558$, $p < 0,0001$, $N = 40$), asinsvados ($r_s = 0,590$, $p < 0,0001$, $N = 38$);
- asinsvados un gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,598$, $p < 0,0001$, $N = 38$), dziedzeros ($r_s = 0,576$, $p = 0,001$, $N = 28$), saistaudos ($r_s = 0,772$, $p < 0,0001$, $N = 38$).

Noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu pozitīvu korelāciju atradni arī šādu audu marķieru imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- *IL-1α* un *IL-4*, *IL-6*, *MMP-2*, *IL-10* bronhu epitēlijā (3.12. tabula);
- *IL-1α* un *IL-4* ($r_s = 0,549$, $p < 0,0001$, $N = 40$), *IL-6* ($r_s = 0,568$, $p < 0,0001$, $N = 40$) gļotādas saistaudos;
- *IL-1α* un *IL-4* ($r_s = 0,502$, $p = 0,001$, $N = 38$) gļotādas asinsvados;
- *IL-1α* un *IL-4* ($r_s = 0,516$, $p = 0,001$, $N = 40$), *IL-6* ($r_s = 0,565$, $p < 0,0001$, $N = 40$) gludajā muskulatūrā;
- *IL-1α* un *IL-4*, *hBD-2*, *hBD-3*, *IL-6* bronhu dziedzeros (3.13. tabula).

3.12. tabula

HOPS pacientu bronhu epitēlijā noteikto imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

Marķieris 1	Marķieris 2	r_s▼	*p*	*N*
IL-1α	*IL-4*	0,632	< 0,0001	40
	IL-6	0,539	< 0,0001	40
	MMP-2	0,526	< 0,0001	40
	IL-10	0,503	0,001	40

Saīsinājumi: *IL-1α, -4, -6, -10* – interleikīns-1 alfa, -4, -6, -10; *MMP-2* – matrices metaloproteināze-2; r_s – Spīrmena korelācijas koeficients;*p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība; N – pacientu skaits.

3.13. tabula

HOPS pacientu bronhu dziedzeros noteikto imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

Marķieris 1	Marķieris 2	r_s▼	*p*	*N*
IL-1α	*IL-4*	0,638	< 0,0001	29
	hBD-2	0,632	< 0,0001	28
	hBD-3	0,533	0,004	28
	IL-6	0,502	0,005	30

Saīsinājumi: *IL-1α, -4, -6* – interleikīns-1 alfa, -4, -6; *hBD-2, -3* – cilvēka beta defensīns-2, -3; r_s – Spīrmena korelācijas koeficients; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība; N – pacientu skaits.

Interleikīns-4 (*IL-4*)

HOPS pacientu audu materiālā noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu un ciešu pozitīvu korelāciju atradni *IL-4* imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- bronhu epitēlijā un dziedzeros ($r_s = 0,621$, $p < 0,0001$, $N = 29$);
- gļotādas saistaudos un asinsvados ($r_s = 0,708$, $p < 0,0001$, $N = 38$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,591$, $p < 0,0001$, $N = 40$);
- asinsvados un gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,566$, $p < 0,0001$, $N = 38$);
- gludajā muskulatūrā un dziedzeros ($r_s = 0,676$, $p < 0,0001$, $N = 29$).

Noteicām arī statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) ciešu pozitīvu korelāciju atradni *IL-4* un *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu epitēlijā ($r_s = 0,722$, $p < 0,0001$, $N = 40$).

Tāpat noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu un ciešu pozitīvu korelāciju atradni imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- *IL-4* un *TIMP-2*, *MMP-2*, *IL-1α*, *TNF-α*, *IL-8*, *IL-10*, *TGF-β1* bronhu epitēlijā (3.14. tabula);
- *IL-4* un *IL-6* ($r_s = 0,592$, $p < 0,0001$, $N = 40$) gļotādas saistaudos;
- *IL-4* un *IL-12* ($r_s = 0,535$, $p < 0,0001$, $N = 40$), *hBD-3* ($r_s = 0,503$, $p = 0,001$, $N = 40$) gludajā muskulatūrā;
- *IL-4* un *IL-1α*, *IL-6*, *hBD-2*, *TIMP-2*, *IL-10*, *MMP-2* bronhu dziedzeros (3.15. tabula).

3.14. tabula

HOPS pacientu bronhu epitēlijā noteikto imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

Marķieris 1	Marķieris 2	r_s▼	*p*	*N*
IL-4	*TIMP-2*	0,722	< 0,0001	40
	MMP-2	0,697	< 0,0001	40
	IL-1α	0,632	< 0,0001	40
	TNF-α	0,621	< 0,0001	40
	IL-8	0,602	< 0,0001	40
	IL-10	0,583	< 0,0001	40
	TGF-β1	0,563	< 0,0001	40

Saīsinājumi: *IL-1α, -4, -8, -10* – interleikīns-1 alfa, -4, -8, -10; *TNF-α* – audzēju nekrozes faktors-alfa*; MMP-2* – matrices metaloproteināze-2; *TIMP-2* – matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors*; TGF-*β_1 – transformējošais augšanas faktors-beta 1; r_s – Spīrmena korelācijas koeficients; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība; N – pacientu skaits.

3.15. tabula

HOPS pacientu bronhu dziedzeros noteikto imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

Marķieris 1	Marķieris 2	r_s▼	*p*	*N*
IL-4	*IL-1α*	0,638	< 0,0001	29
	IL-6	0,637	< 0,0001	29
	hBD-2	0,613	0,001	27
	TIMP-2	0,598	0,001	28
	IL-10	0,581	0,002	26
	MMP-2	0,545	0,003	28

Saīsinājumi: *IL-1α, -4, -6, -10* – interleikīns-1 alfa, -4, -6, -10; *MMP-2* – matrices metaloproteināze-2; *TIMP-2* – matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors*; hBD-2* – cilvēka beta defensīns-2; r_s – Spīrmena korelācijas koeficients; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība;N – pacientu skaits.

Interleikīns-6 (*IL-6*)

HOPS pacientu audu materiālā noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu un ciešu pozitīvu korelāciju atradni *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaitam šādās lokalizācijās:

- bronhu epitēlijā un saistaudos ($r_s = 0,530$, $p < 0,0001$, $N = 40$), asinsvados ($r_s = 0,714$, $p < 0,0001$, $N = 39$) un dziedzeros ($r_s = 0,576$, $p = 0,001$, $N = 31$);
- gļotādas saistaudos un asinsvados ($r_s = 0,504$, $p = 0,001$, $N = 39$);
- gludajā muskulatūrā un asinsvados ($r_s = 0,543$, $p < 0,0001$, $N = 39$), dziedzeros ($r_s = 0,637$, $p < 0,0001$, $N = 31$).

Tāpat noteicām arī statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu pozitīvu korelāciju atradni šādu audu faktoru imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- *IL-6* un *IL-8* (r_s = 0,553, p < 0,0001, N = 40), *IL-10* (r_s = 0,595, p < 0,0001, N = 40) bronhu epitēlijā;
- *IL-6* un *TIMP-2* (r_s = 0,671, p < 0,0001, N = 30) bronhu dziedzeros.

Interleikīns-8 (*IL-8*)

Izvērtējot HOPS pacientu audu materiālu, atradām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vidēji ciešu un ciešu pozitīvu korelāciju atradni *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaitam savstarpēji vairākās lokalizācijās:

- bronhu epitēlijā un saistaudos (r_s = 0,570, p < 0,0001, N = 40), asinsvados (r_s = 0,630, p < 0,0001, N = 40), gludajā muskulatūrā (r_s = 0,711, p < 0,0001, N = 40) un dziedzeros (r_s = 0,853, p < 0,0001, N = 29);
- gļotādas saistaudos un asinsvados (r_s = 0,789, p = 0,001, N = 40), gludajā muskulatūrā (r_s = 0,672, p < 0,0001, N = 40);
- gludajā muskulatūrā un asinsvados (r_s = 0,710, p < 0,0001, N = 40), dziedzeros (r_s = 0,615, p < 0,0001, N = 29).

Noteicām arī statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vidēji ciešu un ciešu pozitīvu korelāciju atradni šādu faktoru imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- *IL-8* un *IL-7* (r_s = 0,750, p < 0,0001, N = 40), *MMP-2* (r_s = 0,711, p < 0,0001, N = 40), *TGF-β1* (r_s = 0,748, p < 0,0001, N = 40) bronhu epitēlijā;
- *IL-8* un *IL-7* (r_s = 0,654, p < 0,0001, N = 40), *TNF-α* (r_s = 0,524, p = 0,001, N = 40), *hBD-2* (r_s = 0,505, p = 0,001, N = 40) gļotādas saistaudos;
- *IL-8* un *IL-7* (r_s = 0,517, p = 0,001, N = 40) asinsvados;
- *IL-8* un *IL-7* (r_s = 0,727, p < 0,0001, N = 40), *TNF-α* (r_s = 0,555, p < 0,0001, N = 40) gludajā muskulatūrā;
- *IL-8* un *IL-7* (r_s = 0,846, p < 0,0001, N = 28), *MMP-2* (r_s = 0,519, p = 0,004, N = 29), *TGF-β1* (r_s = 0,796, p < 0,0001, N = 29) bronhu dziedzeros.

Noteicām arī statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vidēji ciešu un ciešu pozitīvu korelāciju atradni *IL-8* un *IL-10* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu epitēlijā (r_s = 0,818, p < 0,0001, N = 40), gludajā muskulatūrā (r_s = 0,520, p = 0,001, N = 40), bronhu dziedzeros (r_s = 0,849, p < 0,0001, N = 27), kā arī lielākoties savstarpēji dažādās bronhu sienas lokalizācijās (3.16. tabula).

3.16. tabula

HOPS pacientu bronhu sienā noteikto *IL-8* un *IL-10* imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

		IL-8			
		Bronhu epitēlijs	Gļotādas asinsvadi	Gludā muskulatūra	Bronhu dziedzeri
IL-10	Bronhu epitēlijs	0,818 < 0,0001 40	–	–	0,736 < 0,0001 29
	Gļotādas saistaudi	0,635 < 0,0001 40	0,500 0,001 40	–	0,597 0,001 29
	Gļotādas asinsvadi	0,720 < 0,0001 40	–	0,504 0,001 40	0,737 < 0,0001 29
	Gludā muskulatūra	0,650 < 0,0001 40	–	0,520 0,001 40	0,754 < 0,0001 29
	Bronhu dziedzeri	0,759 < 0,0001 29	–	0,508 0,005 29	0,849 < 0,0001 27

Saīsinājumi: *IL-8, -10* – interleikīns-8, -10.
Statistisko datu skaitliskās vērtības tabulā norādītas šādā secībā: r_s, p, N, kur r_s – Spīrmena korelācijas koeficients, p – iegūtā p vērtība, N – pacientu skaits.

Tāpat noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas un ciešas pozitīvas korelācijas *IL-8* un *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu epitēlijā ($r_s = 0,691$, $p < 0,0001$, $N = 40$), bronhu dziedzeros ($r_s = 0,583$, $p = 0,001$, $N = 29$), kā arī savstarpēji daļā bronhu sienas lokalizāciju (3.17. tabula).

3.17. tabula

HOPS pacientu bronhu sienā noteikto *IL-8* un *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

		IL-8			
		Bronhu epitēlijs	Gļotādas saistaudi	Gludā muskulatūra	Bronhu dziedzeri
TIMP-2	Bronhu epitēlijs	0,691 < 0,0001 40	–	–	0,774 < 0,0001 29
	Gļotādas asinsvadi	–	0,526 < 0,0001 40	–	–
	Gludā muskulatūra	0,505 0,001 40	–	–	0,678 < 0,0001 29
	Bronhu dziedzeri	0,688 < 0,0001 32	–	0,534 0,002 32	0,583 0,001 29

Saīsinājumi: *IL-8* – interleikīns-8; *TIMP-2* – matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors.
Statistisko datu skaitliskās vērtības tabulā norādītas šādā secībā: r_s, p, N, kur r_s – Spīrmena korelācijas koeficients, p – statistikas testu rezultātos iegūtā p vērtība, N – pacientu skaits.

Audzēju nekrozes faktors-alfa (*TNF-α*)

Noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu un ciešu pozitīvu korelāciju atradni *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu skaitam šādās lokalizācijās:

- bronhu epitēlijā un saistaudos ($r_s = 0,793$, $p < 0,0001$, $N = 40$), asinsvados ($r_s = 0,729$, $p < 0,0001$, $N = 40$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,536$, $p < 0,0001$, $N = 40$);
- gļotādas saistaudos un asinsvados ($r_s = 0,783$, $p < 0,0001$, $N = 40$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,631$, $p < 0,0001$, $N = 40$);
- asinsvados un gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,686$, $p < 0,0001$, $N = 40$).

Tāpat noteicām arī statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu un ciešu pozitīvu korelāciju atradni šādu faktoru imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- *TNF-α* un *MMP-2* ($r_s = 0,619$, $p < 0,0001$, $N = 40$), *TIMP-2* ($r_s = 0,538$, $p < 0,0001$, $N = 40$), *hBD-2* ($r_s = 0,518$, $p = 0,001$, $N = 40$) bronhu epitēlijā;
- *TNF-α* un *hBD-2* gļotādas saistaudos ($r_s = 0,706$, $p < 0,0001$, $N = 40$) un asinsvados ($r_s = 0,550$, $p < 0,0001$, $N = 40$);
- *TNF-α* un *MMP-2* ($r_s = 0,510$, $p = 0,001$, $N = 40$), *TNF-α* ($r_s = 0,555$, $p < 0,0001$, $N = 40$) gludajā muskulatūrā;
- *TNF-α* un *TIMP-2* ($r_s = 0,539$, $p = 0,002$, $N = 31$), *hBD-3* ($r_s = 0,513$, $p = 0,004$, $N = 29$), *hBD-4* ($r_s = 0,556$, $p = 0,001$, $N = 30$) bronhu dziedzeros.

Interleikīns-7 (*IL-7*)

HOPS pacientu audu materiālā noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas un ciešas pozitīvas korelācijas *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- bronhu epitēlijā un saistaudos ($r_s = 0,771$, $p < 0,0001$, $N = 40$), asinsvados ($r_s = 0,639$, $p < 0,0001$, $N = 40$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,555$, $p < 0,0001$, $N = 40$) un dziedzeros ($r_s = 0,756$, $p < 0,0001$, $N = 29$);
- gļotādas saistaudos un asinsvados ($r_s = 0,588$, $p < 0,0001$, $N = 40$), dziedzeros ($r_s = 0,634$, $p < 0,0001$, $N = 31$);
- asinsvados un gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,545$, $p < 0,0001$, $N = 40$), dziedzeros ($r_s = 0,597$, $p < 0,0001$, $N = 31$);
- gludajā muskulatūrā un dziedzeros ($r_s = 0,771$, $p < 0,0001$, $N = 31$).

Tāpat noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas un ciešas pozitīvas korelācijas *IL-7* un *IL-10* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu epitēlijā ($r_s = 0,752$, $p < 0,0001$, $N = 40$), gļotādas

saistaudos (r_s = 0,668, p < 0,0001, N = 40), asinsvados (r_s = 0,641, p < 0,0001, N = 40), gludajā muskulatūrā (r_s = 0,560, p < 0,0001, N = 40), bronhu dziedzeros (r_s = 0,881, p < 0,0001, N = 28), kā arī savstarpēji gandrīz visās bronhu sienas lokalizācijās (3.18. tabula).

Noteicām arī statistiski nozīmīgas (p < 0,05) vidēji ciešas un ciešas pozitīvas korelācijas *IL-7* un *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu epitēlijā (r_s = 0,719, p < 0,0001, N = 40), bronhu dziedzeros (r_s = 0,705, p < 0,0001, N = 29), kā arī savstarpēji daļā bronhu sienas lokalizāciju (3.19. tabula).

3.18. tabula

HOPS pacientu bronhu sienā noteikto *IL-7* un *IL-10* imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

		IL-7				
		Bronhu epitēlijs	Gļotādas saistaudi	Gļotādas asinsvadi	Gludā muskulatūra	Bronhu dziedzeri
IL-10	Bronhu epitēlijs	0,752 < 0,0001 40	0,604 < 0,0001 40	0,695 < 0,0001 40	0,510 0,001 40	0,716 < 0,0001 31
	Gļotādas saistaudi	0,661 < 0,0001 40	0,668 < 0,0001 40	0,673 < 0,0001 40	–	0,602 < 0,0001 31
	Gļotādas asinsvadi	0,675 < 0,0001 40	0,586 < 0,0001 40	0,641 < 0,0001 40	–	0,651 < 0,0001 31
	Gludā muskulatūra	0,795 < 0,0001 40	0,630 < 0,0001 40	0,644 < 0,0001 40	0,560 < 0,0001 40	0,673 < 0,0001 40
	Bronhu dziedzeri	0,795 < 0,0001 29	0,634 < 0,0001 29	0,617 < 0,0001 29	0,663 < 0,0001 29	0,881 < 0,0001 28

Saīsinājumi: *IL-7, -10* – interleikīns-7, -10.
Statistisko datu skaitliskās vērtības tabulā norādītas šādā secībā: r_s, p, N, kur r_s – Spīrmena korelācijas koeficients, p – statistikas testu rezultātos iegūtā p vērtība, N – pacientu skaits.

3.19. tabula

HOPS pacientu bronhu sienā noteikto *IL-7* un *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

		IL-7			
		Bronhu epitēlijs	Gļotādas saistaudi	Gļotādas asinsvadi	Bronhu dziedzeri
MMP-2	Bronhu epitēlijs	0,719 < 0,0001 40	0,701 < 0,0001 40	0,648 < 0,0001 40	0,653 < 0,0001 31
	Gludā muskulatūra	0,533 < 0,0001 40	0,590 < 0,0001 40	0,513 < 0,0001 40	0,620 < 0,0001 31
	Bronhu dziedzeri	–	–	0,545 0,001 32	0,705 < 0,0001 29

Saīsinājumi: *IL-7* – interleikīns-7; *MMP-2* – matrices metaloproteināze-2.
Statistisko datu skaitliskās vērtības tabulā norādītas šādā secībā: r_s, p, N, kur r_s – Spīrmena korelācijas koeficients, p – statistikas testu rezultātos iegūtā p vērtība, N – pacientu skaits.

Izvērtējot HOPS pacientu audu materiālā imūnhistoķīmiski noteikto *IL-7* un *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaita atradnes savstarpējo saistību, noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas un ciešas pozitīvas korelācijas *IL-7* un *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā ($r_s = 0,729$, $p < 0,0001$, $N = 40$), gļotādas saistaudos ($r_s = 0,524$, $p = 0,001$, $N = 40$), bronhu dziedzeros ($r_s = 0,646$, $p < 0,0001$, $N = 30$), kā arī savstarpēji daļā bronhu sienas lokalizāciju (3.20. tabula).

3.20. tabula

HOPS pacientu bronhu sienā noteikto *IL-7* un *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

		IL-7			
		Bronhu epitēlijs	Gļotādas saistaudi	Gļotādas asinsvadi	Bronhu dziedzeri
TIMP-2	Bronhu epitēlijs	0,729 < 0,0001 40	0,642 < 0,0001 40	0,679 < 0,0001 40	0,693 < 0,0001 31
	Gļotādas saistaudi	–	0,524 0,001 40	0,507 0,001 40	–
	Gludā muskulatūra	0,540 < 0,0001 40	–	0,549 < 0,0001 40	0,522 0,003 31
	Bronhu dziedzeri	0,670 < 0,0001 32	0,667 < 0,0001 32	0,552 0,001 32	0,646 < 0,0001 30

Saīsinājumi: *IL-7* – interleikīns-7; *TIMP-2* – matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors.
Statistisko datu skaitliskās vērtības tabulā norādītas šādā secībā: r_s, p, N, kur r_s – Spīrmena korelācijas koeficients, p – statistikas testu rezultātos iegūtā p vērtība, N – pacientu skaits.

Noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas un ciešas pozitīvas korelācijas *IL-7* un *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu epitēlijā ($r_s = 0,677$, $p < 0,0001$, $N = 40$), gļotādas saistaudos ($r_s = 0,503$, $p = 0,001$, $N = 40$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,535$, $p < 0,0001$, $N = 40$), bronhu dziedzeros ($r_s = 0,728$, $p < 0,0001$, $N = 30$), kā arī lielākoties savstarpēji visās bronhu sienas lokalizācijās (3.21. tabula).

3.21. tabula

HOPS pacientu bronhu sienā noteikto *IL-7* un *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

		IL-7				
		Bronhu epitēlijs	Gļotādas saistaudi	Gļotādas asinsvadi	Gludā muskulatūra	Bronhu dziedzeri
TGF-β1	Bronhu epitēlijs	0,677 < 0,0001 40	0,697 < 0,0001 40	0,573 < 0,0001 40	0,555 < 0,0001 40	0,785 < 0,0001 31
	Gļotādas saistaudi	–	0,503 0,001 40	–	–	0,576 0,001 31
	Gļotādas asinsvadi	–	–	–	–	0,629 < 0,0001 31
	Gludā muskulatūra	0,569 < 0,0001 40		0,614 < 0,0001 40	0,535 < 0,0001 40	0,755 < 0,0001 31
	Bronhu dziedzeri	0,532 0,001 34	0,534 0,001 34	–	–	0,728 < 0,0001 31

Saīsinājumi: *IL-7* – interleikīns-7; *TGF-β1* – transformējošais augšanas faktors-beta 1.
Statistisko datu skaitliskās vērtības tabulā norādītas šādā secībā: r_s, p, N, kur r_s – Spīrmena korelācijas koeficients, p – statistikas testu rezultātos iegūtā p vērtība, N – pacientu skaits.

Interleikīns-12 (*IL-12*)

Izvērtējot HOPS pacientu audu materiālā *IL-12* atradnes savstarpējo saistību dažādās lokalizācijās, noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas un ciešas pozitīvas korelācijas *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitam vairākās lokalizācijās:

- bronhu epitēlijā un saistaudos ($r_s = 0,524$, $p = 0,001$, $N = 40$), dziedzeros ($r_s = 0,522$, $p = 0,003$, $N = 31$);
- gļotādas saistaudos un gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,700$, $p < 0,0001$, $N = 40$), dziedzeros ($r_s = 0,587$, $p = 0,001$, $N = 31$);
- asinsvados un gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,545$, $p < 0,0001$, $N = 40$), dziedzeros ($r_s = 0,597$, $p < 0,0001$, $N = 31$);
- gludajā muskulatūrā un dziedzeros ($r_s = 0,563$, $p = 0,001$, $N = 31$).

Noteicām arī statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas pozitīvas korelācijas šādu faktoru imūnreaktīvo šūnu skaitam: *IL-12* un *hBD-3* ($r_s = 0,513$, $p = 0,001$, $N = 40$), *IL-10* ($r_s = 0,595$, $p < 0,0001$, $N = 40$) gļotādas asinsvados, kā arī *IL-12* un *Hsp-70* ($r_s = 0,506$, $p = 0,004$, $N = 30$) bronhu dziedzeros.

Interleikīns-10 (*IL-10*)

HOPS pacientu audu materiālā noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) ciešu pozitīvu korelāciju atradni *IL-10* imūnreaktīvo šūnu skaitam vairākās lokalizācijās:

- bronhu epitēlijā un saistaudos ($r_s = 0,789$, $p < 0,0001$, $N = 40$), asinsvados ($r_s = 0,741$, $p < 0,0001$, $N = 40$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,720$, $p < 0,0001$, $N = 40$) un dziedzeros ($r_s = 0,803$, $p < 0,0001$, $N = 29$);
- gļotādas saistaudos un asinsvados ($r_s = 0,878$, $p < 0,0001$, $N = 40$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,770$, $p < 0,0001$, $N = 40$), dziedzeros ($r_s = 0,753$, $p < 0,0001$, $N = 29$);
- asinsvados un gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,809$, $p < 0,0001$, $N = 40$), dziedzeros ($r_s = 0,824$, $p < 0,0001$, $N = 31$);
- gludajā muskulatūrā un dziedzeros ($r_s = 0,843$, $p < 0,0001$, $N = 31$).

Noteicām arī statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu un ciešu pozitīvu korelāciju atradni *IL-10* un *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu epitēlijā ($r_s = 0,664$, $p < 0,0001$, $N = 40$), gļotādas saistaudos ($r_s = 0,594$, $p < 0,0001$, $N = 40$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,519$, $p = 0,001$, $N = 40$), bronhu dziedzeros ($r_s = 0,645$, $p < 0,0001$, $N = 28$), kā arī lielākoties savstarpēji dažādās bronhu sienas lokalizācijās (3.22. tabula).

3.22. tabula

HOPS pacientu bronhu sienā noteikto *IL-10* un *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

		IL-10				
		Bronhu epitēlijs	Gļotādas saistaudi	Gļotādas asinsvadi	Gludā muskulatūra	Bronhu dziedzeri
MMP-2	Bronhu epitēlijs	0,664 < 0,0001 40	0,710 < 0,0001 40	0,728 < 0,0001 40	0,637 < 0,0001 40	0,793 < 0,0001 29
	Gļotādas saistaudi	–	0,594 < 0,0001 40	–	–	0,627 < 0,0001 29
	Gļotādas asinsvadi	–	–	–	–	0,616 < 0,0001 29
	Gludā muskulatūra	0,531 < 0,0001 40	0,578 < 0,0001 40	0,510 0,001 40	0,519 0,001 40	0,693 < 0,0001 29
	Bronhu dziedzeri	0,555 0,001 32	0,649 < 0,0001 32	0,612 < 0,0001 32	0,608 < 0,0001 32	0,645 < 0,0001 28

Saīsinājumi: *IL-10* – interleikīns-10; *MMP-2* – matrices metaloproteināze-2.
Statistisko datu skaitliskās vērtības tabulā norādītas šādā secībā: r_s, p, N, kur r_s – Spīrmena korelācijas koeficients, p – statistikas testu rezultātos iegūtā p vērtība, N – pacientu skaits.

Tāpat noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu un ciešu pozitīvu korelāciju atradni *IL-10* un *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu epitēlijā ($r_s = 0,776$, $p < 0,0001$, $N = 40$), gļotādas saistaudos ($r_s = 0,668$, $p < 0,0001$, $N = 40$), asinsvados ($r_s = 0,543$, $p < 0,0001$, $N = 40$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,688$, $p < 0,0001$, $N = 40$), bronhu dziedzeros ($r_s = 0,789$, $p < 0,0001$, $N = 32$), kā arī savstarpēji gandrīz visās bronhu sienas lokalizācijās (3.23. tabula).

3.23. tabula

HOPS pacientu bronhu sienā noteikto *IL-10* un *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

		IL-10				
		Bronhu epitēlijs	Gļotādas saistaudi	Gļotādas asinsvadi	Gludā muskulatūra	Bronhu dziedzeri
TIMP-2	Bronhu epitēlijs	0,776 < 0,0001 40	0,719 < 0,0001 40	0,759 < 0,0001 40	0,774 < 0,0001 40	0,849 < 0,0001 29
	Gļotādas saistaudi	–	0,668 < 0,0001 40	0,627 < 0,0001 40	0,648 < 0,0001 40	0,573 0,001 29
	Gļotādas asinsvadi	–	0,527 < 0,0001 40	0,543 < 0,0001 40	0,523 0,001 40	–
	Gludā muskulatūra	0,513 0,001 40	0,529 < 0,0001 40	0,613 < 0,0001 40	0,688 < 0,0001 40	0,657 < 0,0001 29
	Bronhu dziedzeri	0,728 < 0,0001 32	0,679 < 0,0001 32	0,731 < 0,0001 32	0,838 < 0,0001 32	0,789 < 0,0001 32

Saīsinājumi: *IL-10* – interleikīns-10; *TIMP-2* – matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors.
Statistisko datu skaitliskās vērtības tabulā norādītas šādā secībā: r_s, p, N, kur r_s – Spīrmena korelācijas koeficients, p – statistikas testu rezultātos iegūtā p vērtība, N – pacientu skaits.

HOPS pacientu audu materiālā noteicām arī statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešas un ciešas pozitīvas korelācijas *IL-10* un *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu epitēlijā ($r_s = 0,667$, $p < 0,0001$, $N = 40$), asinsvados ($r_s = 0,500$, $p = 0,001$, $N = 40$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,613$, $p < 0,0001$, $N = 40$), bronhu dziedzeros ($r_s = 0,701$, $p < 0,0001$, $N = 29$), kā arī savstarpēji daļā bronhu sienas lokalizāciju (3.24. tabula).

3.24. tabula

HOPS pacientu bronhu sienā noteikto *IL-10* un *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

		IL-10				
		Bronhu epitēlijs	Gļotādas saistaudi	Gļotādas asinsvadi	Gludā muskulatūra	Bronhu dziedzeri
TGF-β1	Bronhu epitēlijs	0,667 < 0,0001 40	0,576 < 0,0001 40	0,612 < 0,0001 40	0,613 < 0,0001 40	0,746 < 0,0001 29
	Gļotādas saistaudi	–	–	–	–	0,679 < 0,0001 29
	Gļotādas asinsvadi	–	–	0,500 0,001 40	–	0,675 < 0,0001 29
	Gludā muskulatūra	0,585 < 0,0001 40	–	0,574 < 0,0001 40	0,613 < 0,0001 40	0,713 < 0,0001 29
	Bronhu dziedzeri	0,556 0,001 34	–	0,519 0,002 34	0,567 < 0,0001 34	0,701 < 0,0001 29

Saīsinājumi: *IL-10* – interleikīns-10; *TGF-β1* – transformējošais augšanas faktors-beta 1.
Statistisko datu skaitliskās vērtības tabulā norādītas šādā secībā: r_s, p, N, kur r_s – Spīrmena korelācijas koeficients, p – statistikas testu rezultātos iegūtā p vērtība, N – pacientu skaits.

Plaušu audu remodelācijā nozīmīgi faktori

Transformējošais augšanas faktors-β1 (*TGF-β1*)

Izvērtējot HOPS pacientu audu materiālā *TGF-β1* atradni, noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu un ciešu pozitīvu korelāciju atradni *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu skaitam vairākās lokalizācijās:

- bronhu epitēlijā un saistaudos ($r_s = 0,761$, $p < 0,0001$, $N = 40$), asinsvados ($r_s = 0,685$, $p < 0,0001$, $N = 40$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,798$, $p < 0,0001$, $N = 40$) un dziedzeros ($r_s = 0,777$, $p < 0,0001$, $N = 34$);
- gļotādas saistaudos un asinsvados ($r_s = 0,720$, $p < 0,0001$, $N = 40$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,598$, $p < 0,0001$, $N = 40$), dziedzeros ($r_s = 0,557$, $p = 0,001$, $N = 34$);
- asinsvados un gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,698$, $p < 0,0001$, $N = 40$), dziedzeros ($r_s = 0,659$, $p < 0,0001$, $N = 34$);
- gludajā muskulatūrā un dziedzeros ($r_s = 0,860$, $p < 0,0001$, $N = 34$).

Noteicām arī statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas un ciešas pozitīvas korelācijas šādu faktoru imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- *TGF-β1* un *MMP-2* ($r_s = 0,669$, $p < 0,0001$, $N = 40$), *TIMP-2* ($r_s = 0,735$, $p < 0,0001$, $N = 40$) bronhu epitēlijā;

- *TGF-β1* un *TIMP-2* (r_s = 0,580, p < 0,0001, N = 40) gludajā muskulatūrā;
- *TGF-β1* un *MMP-2* (r_s = 0,502, p = 0,003, N = 32), *TIMP-2* (r_s = 0,501, p = 0,003, N = 32) bronhu dziedzeros.

Matrices metaloproteināze-2 (*MMP-2*)

HOPS pacientu audu materiālā noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vidēji ciešu un ciešu pozitīvu korelāciju atradni *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- bronhu epitēlijā un saistaudos (r_s = 0,593, p < 0,0001, N = 40), asinsvados (r_s = 0,523, p = 0,001, N = 40), gludajā muskulatūrā (r_s = 0,736, p < 0,0001, N = 40) un dziedzeros (r_s = 0,754, p < 0,0001, N = 32);
- gļotādas saistaudos un asinsvados (r_s = 0,865, p < 0,0001, N = 40), gludajā muskulatūrā (r_s = 0,656, p < 0,0001, N = 40), dziedzeros (r_s = 0,593, p = 0,001, N = 32);
- asinsvados un gludajā muskulatūrā (r_s = 0,749, p < 0,0001, N = 40), dziedzeros (r_s = 0,553, p = 0,001, N = 32);
- gludajā muskulatūrā un dziedzeros (r_s = 0,583, p < 0,0001, N = 32).

Noteicām arī statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vidēji ciešu pozitīvu korelāciju atradni *MMP-2* un *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitam gļotādas saistaudos (r_s = 0,590, p < 0,0001, N = 40) un gļotādas asinsvados (r_s = 0,591, p < 0,0001, N = 40).

Tāpat noteicām statistiski nozīmīgas (p < 0,05) vidēji ciešas un ciešas pozitīvas korelācijas *MMP-2* un *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu epitēlijā (r_s = 0,784, p < 0,0001, N = 40), gļotādas saistaudos (r_s = 0,568, p < 0,0001, N = 40), asinsvados (r_s = 0,507, p = 0,001, N = 40), gludajā muskulatūrā (r_s = 0,516, p = 0,001, N = 40), bronhu dziedzeros (r_s = 0,636, p < 0,0001, N = 31), kā arī savstarpēji gandrīz visās bronhu sienas lokalizācijās (3.25. tabula).

Noteicām arī statistiski nozīmīgas (p < 0,05) vidēji ciešas pozitīvas korelācijas *MMP-2* un *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu skaitam gļotādas saistaudos (r_s = 0,654, p < 0,0001, N = 40), asinsvados (r_s = 0,581, p < 0,0001, N = 40), gludajā muskulatūrā (r_s = 0,687, p < 0,0001, N = 40), kā arī savstarpēji daļā bronhu sienas lokalizāciju (3.26. tabula).

3.25. tabula

HOPS pacientu bronhu sienā noteikto *MMP-2* un *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

		MMP-2				
		Bronhu epitēlijs	Gļotādas saistaudi	Gļotādas asinsvadi	Gludā muskulatūra	Bronhu dziedzeri
TIMP-2	Bronhu epitēlijs	0,784 < 0,0001 40	–	–	0,530 < 0,0001 40	0,685 < 0,0001 32
	Gļotādas saistaudi	0,554 < 0,0001 40	0,568 < 0,0001 40	0,567 < 0,0001 40	0,586 < 0,0001 40	0,513 0,003 32
	Gļotādas asinsvadi	–	–	0,507 0,001 40	0,506 0,001 40	–
	Gludā muskulatūra	0,536 < 0,0001 40	–	–	0,516 0,001 40	0,501 0,003 32
	Bronhu dziedzeri	0,704 < 0,0001 32	–	–	0,640 < 0,0001 32	0,636 < 0,0001 31

Saīsinājumi: *MMP-2* – matrices metaloproteināze-2*; TIMP-2* – matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors.
Statistisko datu skaitliskās vērtības tabulā norādītas šādā secībā: r_s, p, N, kur r_s – Spīrmena korelācijas koeficients, p – statistikas testu rezultātos iegūtā p vērtība, N – pacientu skaits.

3.26. tabula

HOPS pacientu bronhu sienā noteikto *MMP-2* un *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu relatīvā daudzuma statistiski nozīmīgas korelācijas

		MMP-2				
		Bronhu epitēlijs	Gļotādas saistaudi	Gļotādas asinsvadi	Gludā muskulatūra	Bronhu dziedzeri
hBD-2	Bronhu epitēlijs	–	0,518 0,001 40	0,572 < 0,0001 40	–	–
	Gļotādas saistaudi	–	0,654 < 0,0001 40	0,632 < 0,0001 40	0,501 0,001 40	–
	Gļotādas asinsvadi	–	–	0,581 < 0,0001 40	0,543 < 0,0001 40	0,545 0,001 32
	Gludā muskulatūra	0,541 < 0,0001 40	0,512 0,001 40	0,589 < 0,0001 40	0,687 < 0,0001 40	0,501 0,003 32
	Bronhu dziedzeri	–	–	0,557 0,001 32	–	–

Saīsinājumi: *MMP-2* – matrices metaloproteināze-2*; hBD-2* – cilvēka beta defensīns-2.
Statistisko datu skaitliskās vērtības tabulā norādītas šādā secībā: r_s, p, N, kur r_s – Spīrmena korelācijas koeficients, p – statistikas testu rezultātos iegūtā p vērtība, N – pacientu skaits.

Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors (*TIMP-2*)

Izvērtējot HOPS pacientu audu materiālā *TIMP-2* atradni dažādās lokalizācijās, noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas un ciešas pozitīvas korelācijas *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitam vairākās lokalizācijās:

- bronhu epitēlijā un saistaudos ($r_s = 0,599$, $p < 0,0001$, $N = 40$), asinsvados ($r_s = 0,507$, $p = 0,001$, $N = 40$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,700$, $p < 0,0001$, $N = 40$) un dziedzeros ($r_s = 0,821$, $p < 0,0001$, $N = 32$);
- gļotādas saistaudos un asinsvados ($r_s = 0,816$, $p < 0,0001$, $N = 40$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,710$, $p < 0,0001$, $N = 40$), dziedzeros ($r_s = 0,759$, $p < 0,0001$, $N = 32$);
- asinsvados un gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,640$, $p < 0,0001$, $N = 40$), dziedzeros ($r_s = 0,755$, $p < 0,0001$, $N = 32$);
- gludajā muskulatūrā un dziedzeros ($r_s = 0,751$, $p < 0,0001$, $N = 32$).

Noteicām arī statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu pozitīvu korelāciju atradni šādu faktoru imūnreaktīvo šūnu skaitam: *TIMP-2* un *hBD-2* ($r_s = 0,538$, $p < 0,0001$, $N = 40$) gļotādas saistaudos, kā arī *TIMP-2* un *hBD-2* ($r_s = 0,687$, $p < 0,0001$, $N = 40$), *hBD-3* ($r_s = 0,568$, $p < 0,0001$, $N = 40$) gļotādas asinsvados.

Šūnu un audu oksidatīvā stresa faktori

Karstuma šoka proteīns-70 (*Hsp-70*)

HOPS pacientu audu materiālā noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vidēji ciešas pozitīvas korelācijas *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- bronhu epitēlijā un saistaudos ($r_s = 0,539$, $p < 0,0001$, $N = 40$), dziedzeros ($r_s = 0,515$, $p = 0,002$, $N = 33$);
- gļotādas saistaudos un asinsvados ($r_s = 0,608$, $p < 0,0001$, $N = 40$).

Audu antimikrobās aizsardzības faktori

Cilvēka beta defensīns-2 (*hBD-2*)

Noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu un ciešu pozitīvu korelāciju atradni *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu skaitam vairākās lokalizācijās:

- bronhu epitēlijā un saistaudos ($r_s = 0,853$, $p < 0,0001$, $N = 40$), asinsvados ($r_s = 0,711$, $p = 0,001$, $N = 40$), gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,615$, $p < 0,0001$, $N = 40$);

- gļotādas saistaudos un asinsvados (r_s = 0,686, p < 0,0001, N = 40), gludajā muskulatūrā (r_s = 0,636, p < 0,0001, N = 40), dziedzeros (r_s = 0,538, p = 0,001, N = 32);
- asinsvados un gludajā muskulatūrā (r_s = 0,763, p < 0,0001, N = 40), dziedzeros (r_s = 0,561, p = 0,001, N = 32);
- gludajā muskulatūrā un dziedzeros (r_s = 0,600, p < 0,0001, N = 32).

Tāpat noteicām arī statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vidēji ciešu pozitīvu korelāciju atradni *hBD-2* un *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu epitēlijā (r_s = 0,521, p = 0,001, N = 40), gļotādas saistaudos (r_s = 0,595, p < 0,0001, N = 40), asinsvados (r_s = 0,616, p < 0,0001, N = 40), kā arī bronhu dziedzeros (r_s = 0,591, p < 0,0001, N = 31).

Cilvēka beta defensīns-3 (*hBD-3*)

HOPS pacientu audu materiālā noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vidēji ciešu pozitīvu korelāciju atradni *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitam:

- bronhu epitēlijā un saistaudos (r_s = 0,595, p < 0,0001, N = 40), asinsvados (r_s = 0,606, p = 0,001, N = 40), gludajā muskulatūrā (r_s = 0,683, p < 0,0001, N = 40);
- gļotādas saistaudos un asinsvados (r_s = 0,614, p < 0,0001, N = 40), gludajā muskulatūrā (r_s = 0,603, p < 0,0001, N = 40);
- asinsvados un gludajā muskulatūrā (r_s = 0,601, p < 0,0001, N = 40).

Tāpat noteicām arī statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vidēji ciešu pozitīvu korelāciju atradni *hBD-3* un *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitam gļotādas saistaudos (r_s = 0,602, p < 0,0001, N = 40) un bronhu dziedzeros (r_s = 0,561, p = 0,001, N = 31).

Cilvēka beta defensīns-4 (*hBD-4*)

Noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vidēji ciešu un ciešu pozitīvu korelāciju *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitam bronhu epitēlijā un saistaudos (r_s = 0,715, p < 0,0001, N = 40), asinsvados (r_s = 0,515, p = 0,001, N = 40).

Dažādu audu faktoru imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas atradnes savstarpējo saistību kopsavilkums HOPS pacientiem

Kopumā jāmin statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) ***IL-1α***, ***IL-4***, ***IL-7***, ***IL-8***, ***IL-10***, ***TNF-α***, ***MMP-2***, ***TIMP-2***, ***TGF-β1***, ***hBD-2, hBD-3, hBD-4*** imūnreaktīvo šūnu skaita savstarpējās saistības bronhu epitēlijā, saistaudos, asinsvados, gludajā muskulatūrā un bronhu dziedzeros.

Jāmin arī statistiski nozīmīga ($p < 0,05$) ***IL-8***, ***IL-7***, ***IL-10***, kā arī ***MMP-2***, ***TIMP-2***, ***TGF-β1*** imūnreaktīvo šūnu skaita savstarpējā saistība dažādās bronhu sienas lokalizācijās, bet jo īpaši bronhu epitēlijā un dziedzeros.

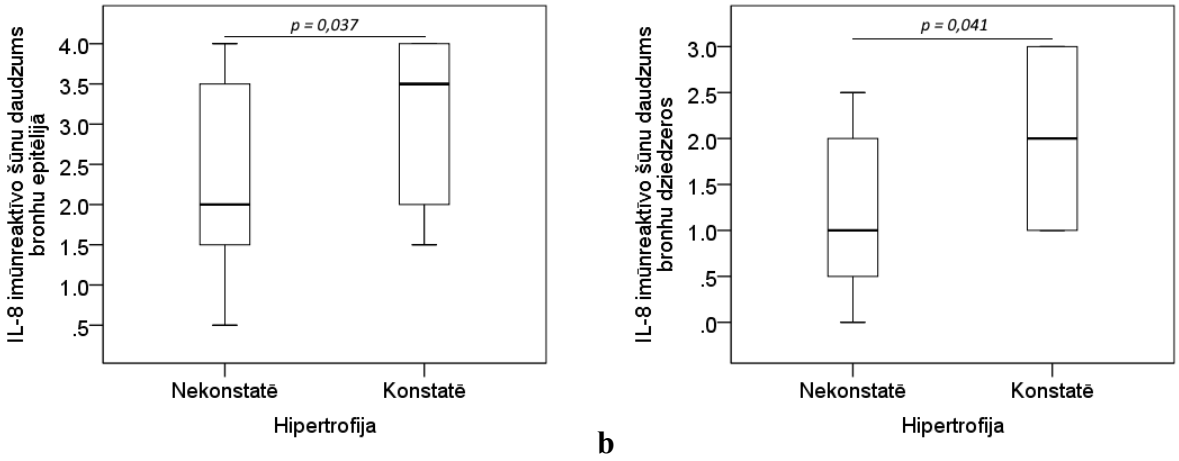
Dažādu audu faktoru imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas atradnes un funkcionālo rādītāju savstarpējā saistība HOPS pacientiem ar vieglu un smagu slimības norisi

Atsevišķi izdalot vieglas un vidēji smagas pakāpes HOPS (*GOLD* 1 un *GOLD* 2), un smagas un ļoti smagas pakāpes HOPS (*GOLD* 3 un *GOLD* 4), pētāmo audu faktoru imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas atradne nebija statistiski nozīmīgi ($p \geq 0,05$) saistīta ar HOPS smaguma pakāpi. Tomēr papildus atsevišķi izdalot tikai ļoti smagas pakāpes HOPS, šiem pacientiem noteicām mazāku *IL-4* imūnreaktīvo šūnu daudzumu bronhu epitēlijā (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,5–2,0), mazāku *IL-7* imūnreaktīvo šūnu daudzumu asinsvadu sieniņā (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–2,0), kā arī mazāku *IL-10* (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–1,0) un *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu daudzumu gludajā muskulatūrā (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–0,5).

Kopumā visu HOPS pacientu audos noteikto iekaisuma, regulējošo un pretiekaisuma citokīnu, plaušu audu remodelācijas faktoru, šūnu un audu oksidatīvā stresa faktoru, kā arī audu antimikrobās aizsardzības faktoru imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas atradne nebija statistiski nozīmīgi ($p \geq 0,05$) nozīmīgi saistīta ar HOPS ilgumu, smēķēšanas anamnēzi, HOPS smaguma pakāpi, kā arī visiem funkcionālajiem rādītājiem (FEV_1 (L), FEV_1 (%), *FVC* (L), *FVC* (%), FEV_1/FVC). Tāpat arī HOPS pacientu audu materiālā nenoteicām nevienu statistiski nozīmīgu ($p \geq 0,05$) korelāciju atradni visu pētāmo faktoru imūnreaktīvo šūnu skaitam ar iepriekš minētajiem klīniskajiem rādītājiem.

Bronhoskopiskās izmeklēšanas datu un dažādu audu faktoru imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas atradnes savstarpējā saistība HOPS pacientiem

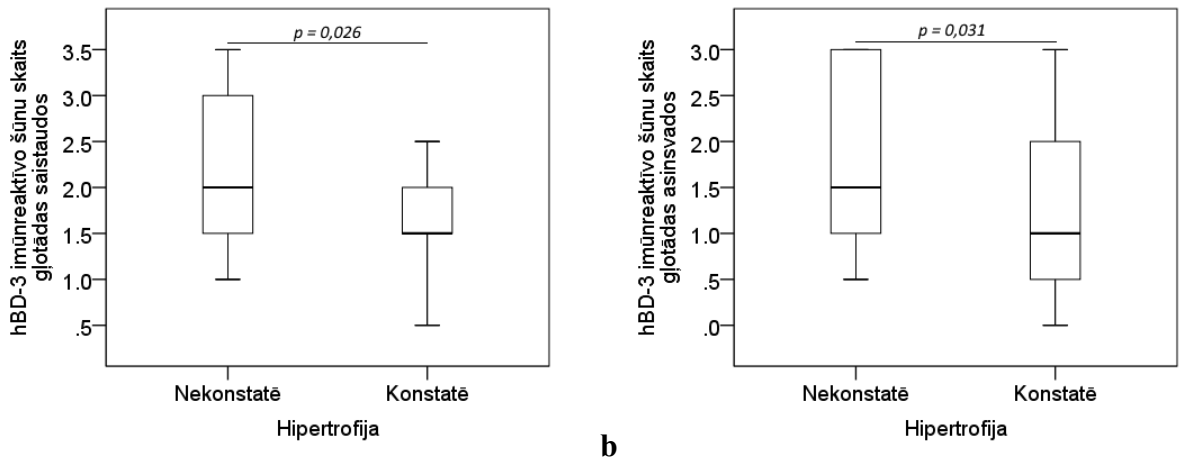
HOPS pacientiem tika noteiktas statistiski nozīmīgas atšķirības starp bronhoskopiski konstatētu bronhu sieniņas hipertrofiju un *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā (U = 197,5, p = 0,037) (3.37. grafiks (a)) un bronhu dziedzeros (U = 122, p = 0,041) (3.37. grafiks (b)), proti, bronhoskopiski noteikta bronhu sieniņas hipertrofija bija saistīta ar lielāku *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā (*Mdn* 3,5, *IQR* 2,0–4,0) un bronhu dziedzeros (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,0–3,0).



3.37. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīgas atšķirības starp bronhoskopiski noteiktu bronhu sieniņas hipertrofiju un *IL-8* saturošo šūnu daudzumu bronhu epitēlijā (a) un bronhu dziedzeros (b)**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu; +++/++++ (3.5) – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu; ++++ (4.0) – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu.

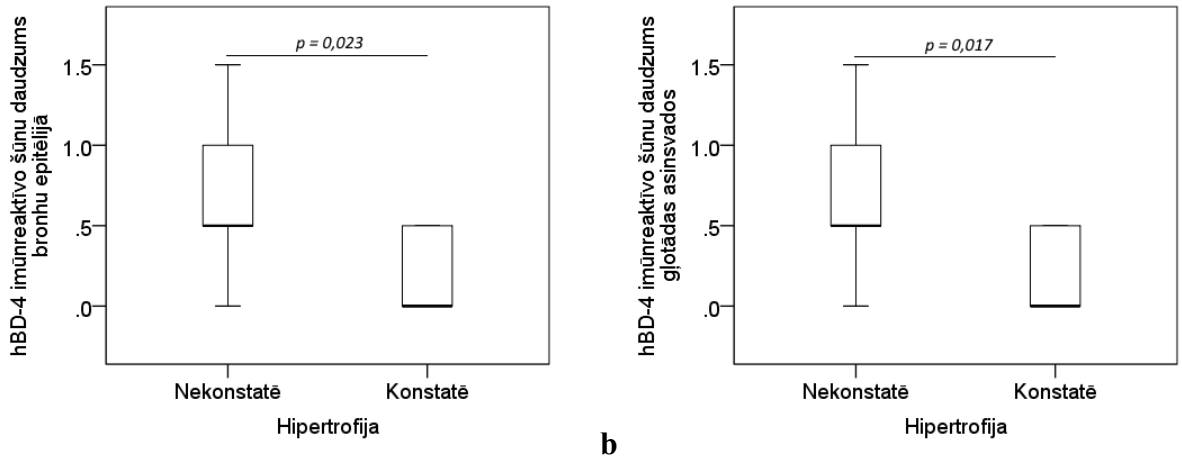
HOPS pacientiem tika atrastas arī statistiski nozīmīgas atšķirības starp bronhu sieniņas hipertrofiju un *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos (U = 74,5, p = 0,026) (3.38. grafiks (a)) un asinsvados (U = 76,5, p = 0,031) (3.38. grafiks (b)), proti, bronhoskopiski noteiktas bronhu sieniņas hipertrofija bija saistīta ar mazāku *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,5–2,0) un asinsvados (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–2,0).



3.38. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīgas atšķirības starp bronhoskopiski noteiktu bronhu sieniņas hipertrofiju un *hBD-3* saturošo šūnu daudzumu gļotādas saistaudos (a) un asinsvados (b)**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu; +++/++++ (3.5) – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu.

Tāpat tika arī atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības starp bronhoskopiski noteiktas bronhu sieniņas hipertrofijas atradni un *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā (U = 73,5, p = 0,023) (3.39. grafiks (a)) un asinsvados (U = 70, p = 0,017) (3.39. grafiks (b)), proti, bronhu sieniņas hipertrofija bija saistīta ar mazāku *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā (*Mdn* 0,0, *IQR* 0,0–0,5) un asinsvados (*Mdn* 0,0, *IQR* 0,0–0,5).

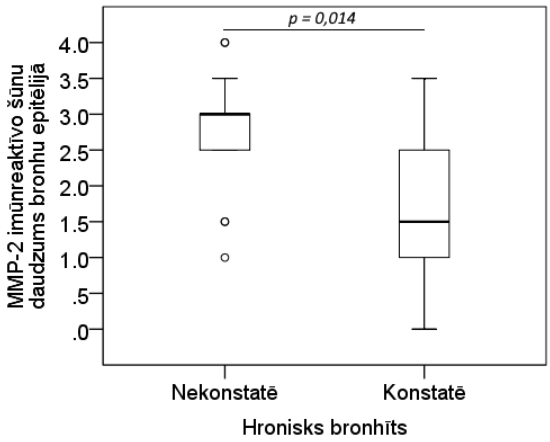


3.39. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīgas atšķirības starp bronhoskopiski noteiktu bronhu sieniņas hipertrofiju un *hBD-4* saturošo šūnu daudzumu bronhu epitēlijā (a) un asinsvados (b)**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu.

HOPS pacientiem tika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības starp bronhoskopiski noteiktu hronisku endobronhītu un *MMP-2* (U = 79,5, p = 0,014) (3.40. grafiks) imūnreaktīvo šūnu

skaitu bronhu epitēlijā, proti, hronisks endobronhīts bija saistīta ar mazāku *MMP-2* (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–2,5) imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā.



3.40. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīgas atšķirības starp bronhoskopiski noteikta hroniska endobronhīta atradni un bronhu epitēlijā noteikto *MMP-2* saturošo šūnu daudzumu**

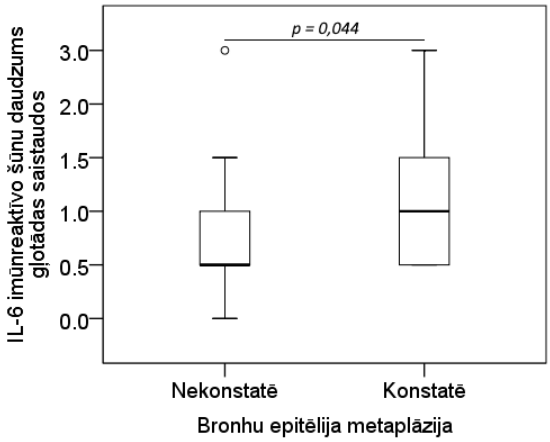
Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu; +++/++++ (3.5) – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu; ++++ (4.0) – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu.

Rutīnās histoloģiskās izmeklēšanas un dažādu audu faktoru imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas atradnes savstarpējā saistība HOPS pacientiem

Bronhu epitēlija pārmaiņu statistiski nozīmīgas atšķirības

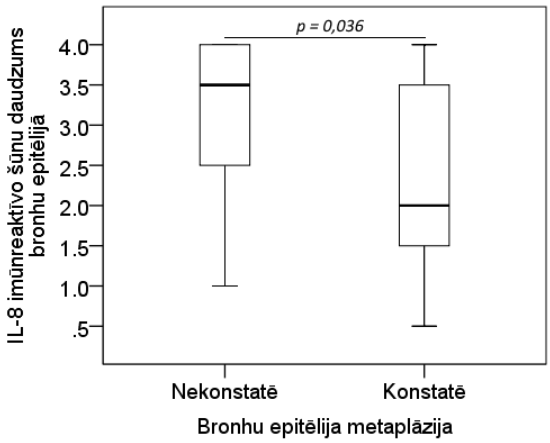
HOPS pacientiem tika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības starp epitēlija metaplāzijas atradni un *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos ($U = 273,5$, $p = 0,044$) (3.41. grafiks), proti, epitēlija metaplāzijas atradne tika konstatēta gļotādas saistaudu lielāka *IL-6* saturošo šūnu skaita gadījumā (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,5).

Visiem HOPS pacientiem tika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības starp epitēlija metaplāzijas atradni un *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā ($U = 122,5$, $p = 0,036$) (3.42. grafiks), proti, epitēlija metaplāzijas atradne bija saistīta ar mazāku *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–3,5).



3.41. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīga atšķirība starp bronhu epitēlija metaplāziju un gļotādas saistaudos noteikto *IL-6* imūnreaktīvo šūnu daudzumu**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu.

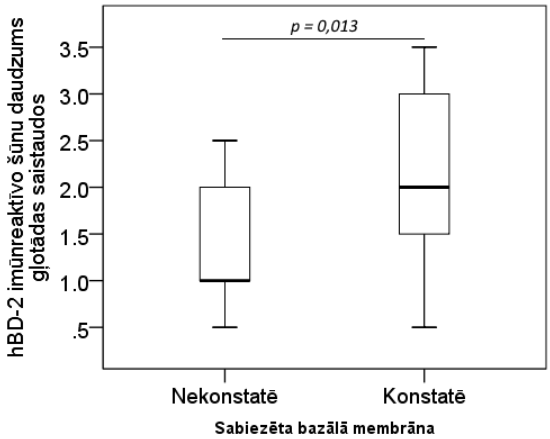


3.42. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīgas atšķirības starp bronhu epitēlija metaplāziju un bronhu epitēlijā noteikto *IL-8* saturošo šūnu daudzumu**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu; +++/++++ (3.5) – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu; ++++ (4.0) – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu.

Bazālās membrānas pārmaiņu statistiski nozīmīgas atšķirības

HOPS pacientiem tika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības starp sabiezētu bazālo membrānu un *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos (U = 199,5, p = 0,013) (3.43. grafiks), proti, sabiezētas bazālās membrānas atradne bija saistīta ar lielāku *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–3,0).

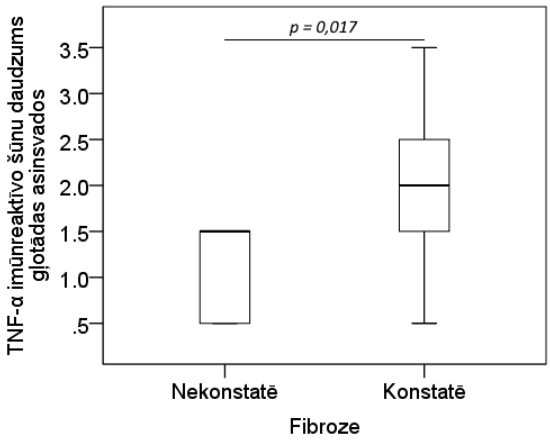


3.43. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīga atšķirība starp sabiezētu bazālo membrānu un gļotādas saistaudos noteikto *hBD-2* saturošo šūnu daudzumu**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu; +++/++++ (3.5) – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu.

Gļotādas saistaudu pārmaiņu statistiski nozīmīgas atšķirības

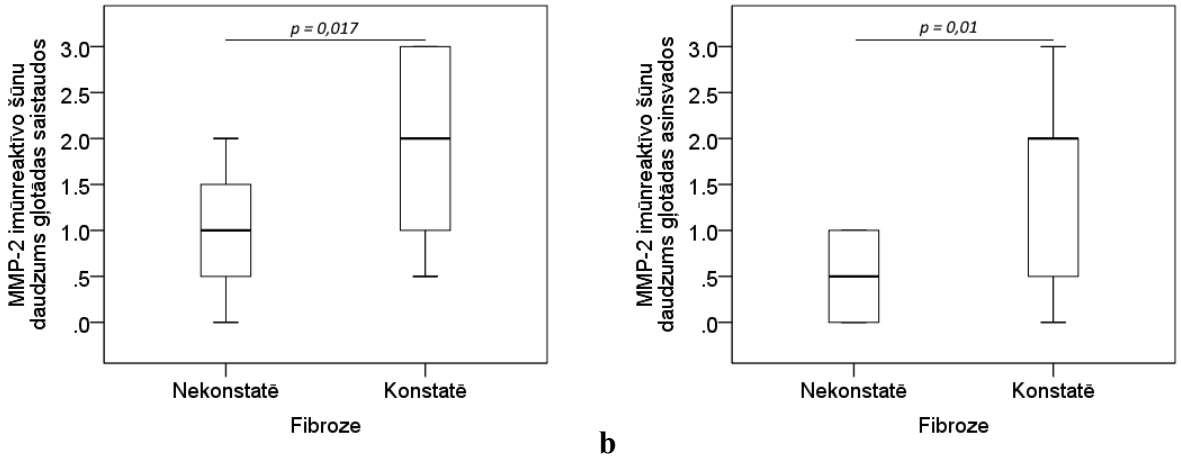
HOPS pacientiem tika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības starp fibrozi un *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas asinsvados (U = 164, p = 0,017) (3.44. grafiks), proti, fibrozes atradne bija saistīta ar lielāku *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas asinsvados (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–2,5).



3.44. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīga atšķirība starp fibrozi un gļotādas asinsvados noteikto *TNF-α* saturošo šūnu daudzumu**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu; +++/++++ (3.5) – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu.

HOPS pacientiem tika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības starp fibrozi un *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos (U = 163,5, p = 0,017) (3.45. grafiks (a)) un asinsvados (U = 168, p = 0,01) (3.45. grafiks (b)), proti, fibrozes atradne bija saistīta ar lielāku *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,0–3,0) un asinsvados (*Mdn* 2,0, *IQR* 0,5–2,0).



3.45. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīgas atšķirības starp fibrozi un gļotādas saistaudos (a), kā arī asinsvados (b) noteikto *MMP-2* saturošo šūnu daudzumu**

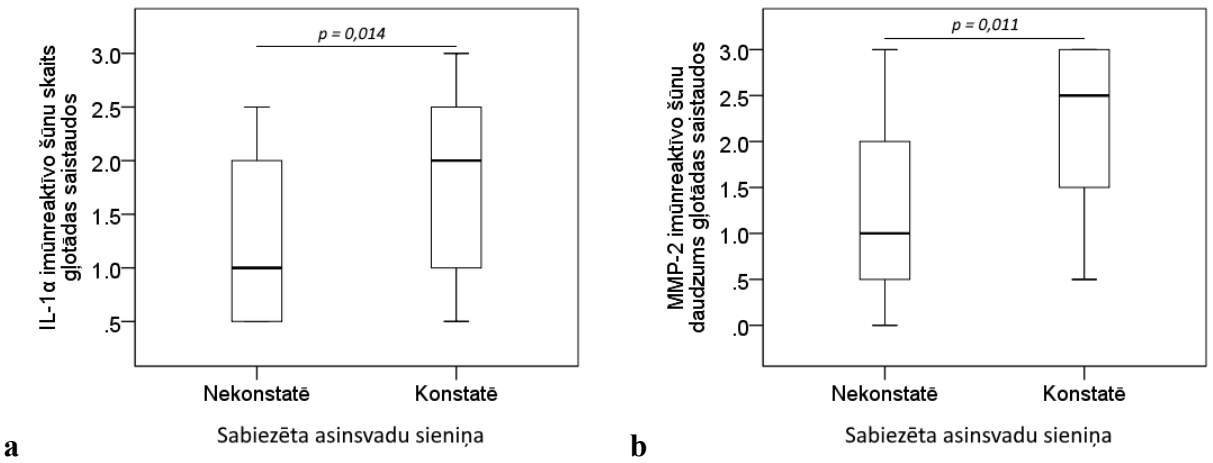
Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu.

Bronhu jaukto dziedzeru un bronhu gludās muskulatūras pārmaiņu statistiski nozīmīgas atšķirības

Bronhu dziedzeru un gludās muskulatūras pārmaiņas nebija statistiski nozīmīgi ($p \geq 0,05$) saistītas ar HOPS pacientu audos noteikto dažādo faktoru saturošo šūnu skaitu.

Asinsvadu pārmaiņu statistiski nozīmīgas atšķirības

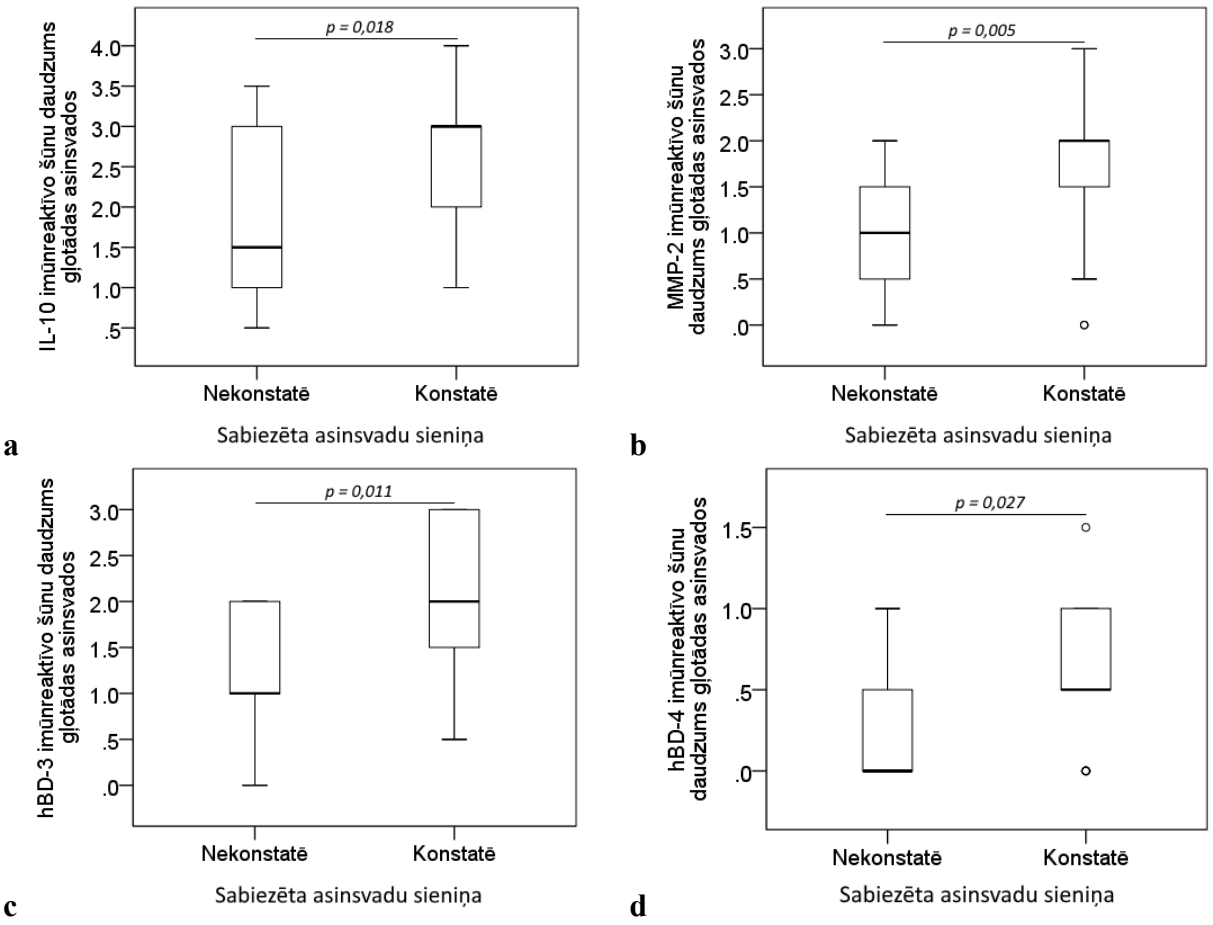
HOPS pacientiem tika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības starp sabiezētu asinsvadu sieniņu un *IL-1α* (U = 280, p = 0,014) (3.46. grafiks (a)) un *MMP-2* (U = 282,5, p = 0,011) (3.46. grafiks (b)) imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos, proti, asinsvadu sieniņas fibrozes atradne bija saistīta ar lielāku *IL-1α* (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,0–2,5) un *MMP-2* (*Mdn* 2,5, *IQR* 1,5–3,0) imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos.



3.46. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīgas atšķirības starp sabiezētas asinsvadu sieniņas atradni un gļotādas saistaudos noteikto *IL-1α* (a) un *MMP-2* (b) saturošo šūnu daudzumu**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu.

Tāpat HOPS pacientiem tika arī atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības starp sabiezētas asinsvadu sieniņas atradni un *IL-10* (U = 277, p = 0,018) (3.47. grafiks (a)), *MMP-2* (U = 292, p = 0,005) (3.47. grafiks (b)), *hBD-3* (U = 283, p = 0,011) (3.47. grafiks (c)), kā arī *hBD-4* (U = 272, p = 0,027) (3.47. grafiks (d)) imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas asinsvados, proti, asinsvadu sieniņas fibroze atradne bija saistīta ar lielāku *IL-10* (*Mdn* 3,0, *IQR* 2,0–3,0), *MMP-2* (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–2,0), *hBD-3* (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–3,0), kā arī *hBD-4* (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–1,0) imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas asinsvados.

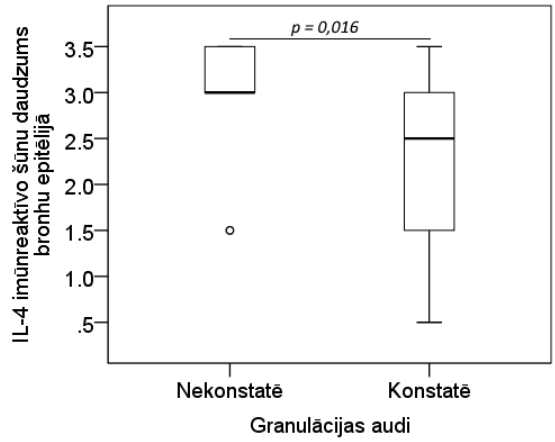


3.47. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīgas atšķirības starp sabiezētas asinsvadu sieniņas atradni un gļotādas asinsvados noteikto *IL-10* (a), *MMP-2* (b), *hBD-3* (c), kā arī *hBD-4* (d) saturošo šūnu daudzumu**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu; +++/++++ (3.5) – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu; ++++ (4.0) – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu.

Iekaisuma šūnu infiltrācijas pārmaiņu statistiski nozīmīgas atšķirības

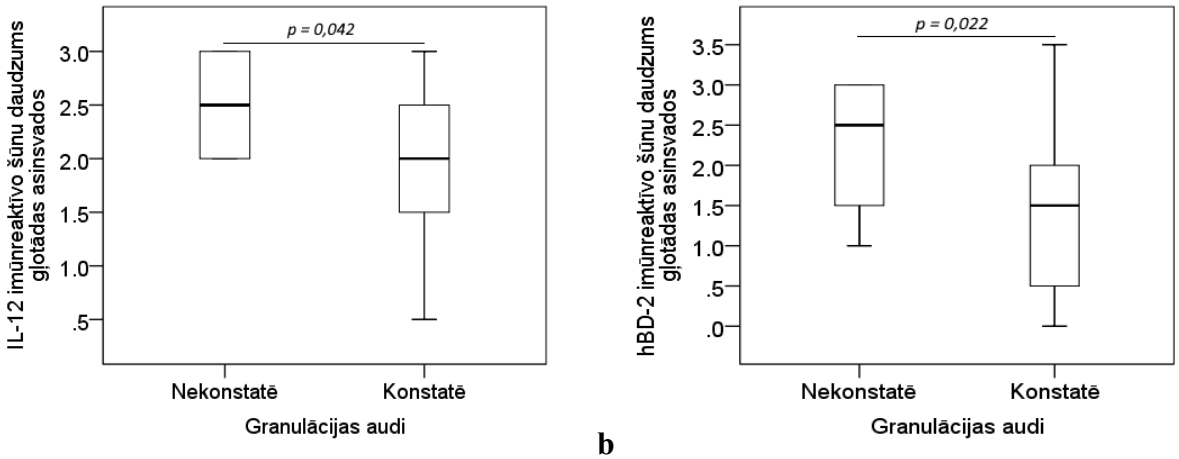
HOPS pacientiem tika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības starp granulācijas audu atradni un *IL-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā (U = 87,5, p = 0,016) (3.48. grafiks), proti, granulācijas audu atradne bija saistīta ar mazāku *IL-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā (*Mdn* 2,5, *IQR* 1,5–3,0).



3.48. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīgas atšķirības starp granulācijas audu atradni un bronhu epitēlijā noteikto *IL-4* saturošo šūnu daudzumu**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu; +++/++++ (3.5) – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu.

Starp visiem HOPS pacientiem tika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības starp granulācijas audu atradni un *IL-12* ($U = 99,5$, $p = 0,042$) (3.49. grafiks (a)), kā arī *hBD-2* ($U = 91,5$, $p = 0,022$) (3.49. grafiks (b)) imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas asinsvados, proti, granulācijas audu atradne bija saistīta ar mazāku *IL-12* (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–2,5) un *hBD-2* (*Mdn* 1,5, *IQR* 0,5–2,0) imūnreaktīvo šūnu skaitu asinsvados.



3.49. grafiks. **HOPS pacientu statistiski nozīmīgas atšķirības starp granulācijas audu atradni un gļotādas asinsvados noteikto *IL-12* (a), kā arī *hBD-2* (b) saturošo šūnu daudzumu**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu; +++/++++ (3.5) – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu.

3.3. Kontroles grupas pacientu un HOPS pacientu dažādu audu faktoru saturošo šūnu relatīvā daudzuma savstarpējais salīdzinājums

Iekaisuma, regulējošie un pretiekaisuma citokīni

Interleikīns-1 alfa (*IL-1α*)

Savstarpēji salīdzinot dažādu audu faktoru saturošo šūnu relatīvo daudzumu kontroles grupas pacientiem un HOPS pacientiem, noteicām statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) vairāk *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros (3.27. tabula).

3.27. tabula

***IL-1α* imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma salīdzinājums plaušu audos kontroles grupas un HOPS pacientiem**

	Kontroles grupa (*N* = 49)		**HOPS (*N* = 40)**			
Lokalizācija	*Mdn*	*N*	*Mdn*	*N*	*U*	*p*
Bronhu epitēlijs	**0,5**	38	**2,5**	40	164,5	**< 0,0001**
Gļotādas saistaudi	**0,5**	47	**1,5**	40	282,5	**< 0,0001**
Gļotādas asinsvadi	**0**	49	**1,0**	38	164	**< 0,0001**
Gludā muskulatūra	**0**	36	**0,5**	40	129,5	**< 0,0001**
Bronhu dziedzeri	**0**	41	**1,0**	30	90	**< 0,0001**

Saīsinājumi: *IL-1α* – interleikīns-1 alfa; *Mdn* – mediānas vērtība; *N* – pacientu skaits; *U* – Manna–Vitnija testa U vērtība; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība.

Interleikīns-4 (*IL-4*)

Noteicām statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) vairāk *IL-4* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros (3.28. tabula), salīdzinot ar kontroles grupu.

3.28. tabula

***IL-4* imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma salīdzinājums plaušu audos kontroles grupas un HOPS pacientiem**

	Kontroles grupa (*N* = 49)		**HOPS (*N* = 40)**			
Lokalizācija	*Mdn*	*N*	*Mdn*	*N*	*U*	*p*
Bronhu epitēlijs	**1,5**	39	**3,0**	40	262	**< 0,0001**
Gļotādas saistaudi	**0,5**	49	**1,75**	40	203,5	**< 0,0001**
Gļotādas asinsvadi	**0,5**	49	**1,5**	38	406,5	**< 0,0001**
Gludā muskulatūra	**0**	36	**1,0**	40	352,5	**< 0,0001**
Bronhu dziedzeri	**0,5**	41	**1,5**	29	244	**< 0,0001**

Saīsinājumi: *IL-4* – interleikīns-4; *Mdn* – mediānas vērtība; *N* – pacientu skaits; *U* – Manna–Vitnija testa U vērtība; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība.

Interleikīns-6 (*IL-6*)

Noteicām statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) vairāk *IL-6* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros, bet ne bronhu epitēlijā (3.29. tabula), salīdzinot ar kontroles grupu.

3.29. tabula

***IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma salīdzinājums plaušu audos kontroles grupas un HOPS pacientiem**

	Kontroles grupa (*N* = 49)		**HOPS (*N* = 40)**			
Lokalizācija	*Mdn*	*N*	*Mdn*	*N*	*U*	*p*
Bronhu epitēlijs	1,0	37	1,75	40	618	0,199
Gļotādas saistaudi	**0,5**	49	**0,5**	40	477,5	**< 0,0001**
Gļotādas asinsvadi	**0,5**	49	**1,0**	39	605,5	**< 0,0001**
Gludā muskulatūra	**0**	36	**0,5**	40	295	**< 0,0001**
Bronhu dziedzeri	**0**	41	**0,5**	31	324	**< 0,0001**

Saīsinājumi: *IL-6* – interleikīns-6; *Mdn* – mediānas vērtība; *N* – pacientu skaits; *U* – Manna–Vitnija testa U vērtība; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība.

Interleikīns-8 (*IL-8*)

Noteicām statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) vairāk *IL-8* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros, bet ne bronhu gļotādas asinsvados (3.30. tabula), salīdzinot ar kontroles grupu.

3.30. tabula

***IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma salīdzinājums plaušu audos kontroles grupas un HOPS pacientiem**

	Kontroles grupa (*N* = 49)		**HOPS (*N* = 40)**			
Lokalizācija	*Mdn*	*N*	*Mdn*	*N*	*U*	*p*
Bronhu epitēlijs	**0,5**	28	**3,0**	40	80	**< 0,0001**
Gļotādas saistaudi	**1,0**	44	**2,0**	40	446	**< 0,0001**
Gļotādas asinsvadi	2,0	46	1,0	40	849,5	0,532
Gludā muskulatūra	**0,5**	45	**1,0**	40	368	**< 0,0001**
Bronhu dziedzeri	**1,0**	40	**1,5**	29	399	**0,025**

Saīsinājumi: *IL-8* – interleikīns-8; *Mdn* – mediānas vērtība; *N* – pacientu skaits; *U* – Manna–Vitnija testa U vērtība; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība.

Audzēju nekrozes faktors-alfa (*TNF-α*)

Noteicām statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) vairāk *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros (3.31. tabula), salīdzinot ar kontroles grupu.

3.31. tabula

***TNF-α* imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma salīdzinājums plaušu audos kontroles grupas un HOPS pacientiem**

	Kontroles grupa (*N* = 49)		**HOPS (*N* = 40)**			
Lokalizācija	*Mdn*	*N*	*Mdn*	*N*	*U*	*p*
Bronhu epitēlijs	**0**	38	**2,0**	40	62	**< 0,0001**
Gļotādas saistaudi	**0,5**	45	**2,0**	40	172,5	**< 0,0001**
Gļotādas asinsvadi	**0**	46	**2,0**	40	137	**< 0,0001**
Gludā muskulatūra	**0**	43	**1,0**	40	263	**< 0,0001**
Bronhu dziedzeri	**0**	43	**1,0**	32	239	**< 0,0001**

Saīsinājumi: *TNF-α* – audzēju nekrozes faktors-alfa; *Mdn* – mediānas vērtība; *N* – pacientu skaits; *U* – Manna–Vitnija testa U vērtība; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība.

Interleikīns-7 (*IL-7*)

Noteicām statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) vairāk *IL-7* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros (3.32. tabula), salīdzinot ar kontroles grupu.

3.32. tabula

***IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma salīdzinājums plaušu audos kontroles grupas un HOPS pacientiem**

	Kontroles grupa (*N* = 49)		**HOPS (*N* = 40)**			
Lokalizācija	*Mdn*	*N*	*Mdn*	*N*	*U*	*p*
Bronhu epitēlijs	**1,5**	37	**3,5**	40	219,5	**< 0,0001**
Gļotādas saistaudi	**0,5**	49	**2,5**	40	114,5	**< 0,0001**
Gļotādas asinsvadi	**1,0**	49	**2,5**	40	214,5	**< 0,0001**
Gludā muskulatūra	**0**	36	**1,5**	40	221,5	**< 0,0001**
Bronhu dziedzeri	**0,5**	42	**2,0**	31	202,5	**< 0,0001**

Saīsinājumi: *IL-7* – interleikīns-7; *Mdn* – mediānas vērtība; *N* – pacientu skaits; *U* – Manna–Vitnija testa U vērtība; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība.

Interleikīns-12 (*IL-12*)

Noteicām statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) vairāk *IL-12* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos un asinsvados, bet statistiski nozīmīgi mazāk – bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros (3.33. tabula), salīdzinot ar kontroles grupu.

3.33. tabula

***IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma salīdzinājums plaušu audos kontroles grupas un HOPS pacientiem**

	Kontroles grupa (*N* = 49)		**HOPS (*N* = 40)**			
Lokalizācija	*Mdn*	*N*	*Mdn*	*N*	*U*	*p*
Bronhu epitēlijs	**1,5**	38	**2,5**	40	341,5	**< 0,0001**
Gļotādas saistaudi	**0,5**	40	**2,5**	40	67	**< 0,0001**
Gļotādas asinsvadi	**1,0**	47	**2,0**	40	214,5	**< 0,0001**
Gludā muskulatūra	**1,5**	40	**1,0**	40	312,5	**< 0,0001**
Bronhu dziedzeri	**1,5**	22	**1,0**	31	160,5	**0,001**

Saīsinājumi: *IL-12* – interleikīns-12; *Mdn* – mediānas vērtība; *N* – pacientu skaits; *U* – Manna–Vitnija testa U vērtība; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība.

Interleikīns-10 (*IL-10*)

Noteicām statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) vairāk *IL-10* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos un asinsvados, kā arī bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros (3.34. tabula), salīdzinot ar kontroles grupu.

3.34. tabula

***IL-10* imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma salīdzinājums plaušu audos kontroles grupas un HOPS pacientiem**

	Kontroles grupa (*N* = 49)		**HOPS (*N* = 40)**			
Lokalizācija	*Mdn*	*N*	*Mdn*	*N*	*U*	*p*
Bronhu epitēlijs	**1,5**	39	**3,0**	40	320	**< 0,0001**
Gļotādas saistaudi	**1,0**	47	**2,5**	40	173,5	**< 0,0001**
Gļotādas asinsvadi	**1,0**	49	**2,5**	40	318,5	**< 0,0001**
Gludā muskulatūra	**0,5**	36	**1,5**	40	403,5	**0,001**
Bronhu dziedzeri	**0,5**	41	**1,5**	29	237	**< 0,0001**

Saīsinājumi: *IL-10* – interleikīns-10; *Mdn* – mediānas vērtība; *N* – pacientu skaits; *U* – Manna–Vitnija testa U vērtība; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība.

Plaušu audu remodelācijā nozīmīgi faktori

Transformējošais augšanas faktors-β1 (*TGF-β1*)

Noteicām statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) vairāk *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros (3.35. tabula), salīdzinot ar kontroles grupu.

3.35. tabula

***TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma salīdzinājums plaušu audos kontroles grupas un HOPS pacientiem**

	Kontroles grupa (*N* = 49)		**HOPS (*N* = 40)**			
Lokalizācija	*Mdn*	*N*	*Mdn*	*N*	*U*	*p*
Bronhu epitēlijs	**1,0**	35	**2,5**	40	228	**< 0,0001**
Gļotādas saistaudi	**0,5**	49	**2,5**	40	152	**< 0,0001**
Gļotādas asinsvadi	**0,5**	46	**2,25**	40	234,5	**< 0,0001**
Gludā muskulatūra	**0**	33	**1,5**	40	237,5	**< 0,0001**
Bronhu dziedzeri	**0,5**	41	**1,0**	34	410	**0,002**

Saīsinājumi: *TGF-β1* – transformējošais augšanas faktors-beta; *Mdn* – mediānas vērtība; *N* – pacientu skaits; *U* – Manna–Vitnija testa U vērtība; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība.

Matrices metaloproteināze-2 (*MMP-2*)

Noteicām statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) vairāk *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros (3.36. tabula), salīdzinot ar kontroles grupu.

3.36. tabula

***MMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma salīdzinājums plaušu audos kontroles grupas un HOPS pacientiem**

	Kontroles grupa (*N* = 49)		**HOPS (*N* = 40)**			
Lokalizācija	*Mdn*	*N*	*Mdn*	*N*	*U*	*p*
Bronhu epitēlijs	**1,0**	36	**2,5**	40	233	**< 0,0001**
Gļotādas saistaudi	**0,5**	49	**2,0**	40	220,5	**< 0,0001**
Gļotādas asinsvadi	**0,5**	46	**1,5**	40	502,5	**< 0,0001**
Gludā muskulatūra	**0**	33	**0,5**	40	466	**0,025**
Bronhu dziedzeri	**0,5**	42	**1,0**	32	458	**0,015**

Saīsinājumi: *MMP-2* – matrices metaloproteināze-2; *Mdn* – mediānas vērtība; *N* – pacientu skaits; *U* – Manna–Vitnija testa U vērtība; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība.

Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors (*TIMP-2*)

Noteicām statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) vairāk *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros (3.37. tabula), salīdzinot ar kontroles grupu.

3.37. tabula

***TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma salīdzinājums plaušu audos kontroles grupas un HOPS pacientiem**

	Kontroles grupa (*N* = 49)		**HOPS (*N* = 40)**			
Lokalizācija	*Mdn*	*N*	*Mdn*	*N*	*U*	*p*
Bronhu epitēlijs	**1,0**	36	**3,0**	40	276	**< 0,0001**
Gļotādas saistaudi	**0,5**	49	**1,75**	40	304,5	**< 0,0001**
Gļotādas asinsvadi	**1,0**	46	**1,5**	40	584,5	**0,003**
Gludā muskulatūra	**0,5**	33	**1,0**	40	243,5	**< 0,0001**
Bronhu dziedzeri	**0,5**	41	**1,0**	32	427,5	**0,008**

Saīsinājumi: *TIMP-2* – matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors; *Mdn* – mediānas vērtība; *N* – pacientu skaits; *U* – Manna–Vitnija testa U vērtība; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība.

Šūnu un audu oksidatīvā stresa faktori

Karstuma šoka proteīns-70 (*Hsp-70*)

Noteicām statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) mazāk *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros (3.38. tabula), salīdzinot ar kontroles grupu.

3.38. tabula

***Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma salīdzinājums plaušu audos kontroles grupas un HOPS pacientiem**

	Kontroles grupa (*N* = 49)		**HOPS (*N* = 40)**			
Lokalizācija	*Mdn*	*N*	*Mdn*	*N*	*U*	*p*
Bronhu epitēlijs	**1,0**	35	**0**	40	52	**< 0,0001**
Gļotādas saistaudi	**0,5**	49	**0**	40	414	**< 0,0001**
Gļotādas asinsvadi	**0,5**	46	**0**	40	544	**< 0,0001**
Gludā muskulatūra	**0**	33	**0**	39	502	**0,048**
Bronhu dziedzeri	**0,5**	41	**0**	33	238,5	**< 0,0001**

Saīsinājumi: *Hsp-70* – karstuma šoka proteīns-70; *Mdn* – mediānas vērtība; *N* – pacientu skaits; *U* – Manna–Vitnija testa U vērtība; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība.

Audu antimikrobās aizsardzības faktori

Cilvēka beta defensīns-2 (*hBD-2*)

Noteicām statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) vairāk *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros (3.39. tabula), salīdzinot ar kontroles grupu.

3.39. tabula

***hBD-2* imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma salīdzinājums plaušu audos kontroles grupas un HOPS pacientiem**

	Kontroles grupa (*N* = 49)		**HOPS (*N* = 40)**			
Lokalizācija	*Mdn*	*N*	*Mdn*	*N*	*U*	*p*
Bronhu epitēlijs	**0,5**	41	**1,5**	40	254,5	**< 0,0001**
Gļotādas saistaudi	**0,5**	47	**2,0**	40	395,5	**< 0,0001**
Gļotādas asinsvadi	**1,0**	47	**1,75**	40	678	**0,024**
Gludā muskulatūra	**0**	41	**1,0**	40	450,5	**< 0,0001**
Bronhu dziedzeri	**0,5**	42	**1,0**	32	443	**0,009**

Saīsinājumi: *hBD-2* – cilvēka beta defensīns-2; *Mdn* – mediānas vērtība; *N* – pacientu skaits; *U* – Manna–Vitnija testa U vērtība; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība.

Cilvēka beta defensīns-3 (*hBD-3*)

Noteicām statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) vairāk *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bet ne bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros (3.40. tabula), salīdzinot ar kontroles grupu.

3.40. tabula

***hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma salīdzinājums plaušu audos kontroles grupas un HOPS pacientiem**

	Kontroles grupa (*N* = 49)		**HOPS (*N* = 40)**			
Lokalizācija	*Mdn*	*N*	*Mdn*	*N*	*U*	*p*
Bronhu epitēlijs	**0,5**	41	**2,0**	40	195	**< 0,0001**
Gļotādas saistaudi	**0,5**	47	**2,0**	40	205,5	**< 0,0001**
Gļotādas asinsvadi	**0,5**	47	**1,5**	40	525	**< 0,0001**
Gludā muskulatūra	0,5	41	0,5	40	778,5	0,681
Bronhu dziedzeri	0,5	41	1,0	31	509	0,138

Saīsinājumi: *hBD-3* – cilvēka beta defensīns-3; *Mdn* – mediānas vērtība; *N* – pacientu skaits; *U* – Manna–Vitnija testa U vērtība; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība.

Cilvēka beta defensīns-4 (*hBD-4*)

Noteicām statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) mazāk *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu gļotādas asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros, bet ne bronhu epitēlijā un saistaudos (3.41. tabula), salīdzinot ar kontroles grupu.

3.41. tabula

***hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma salīdzinājums plaušu audos kontroles grupas un HOPS pacientiem**

	Kontroles grupa (*N* = 49)		**HOPS (*N* = 40)**			
Lokalizācija	*Mdn*	*N*	*Mdn*	*N*	*U*	*p*
Bronhu epitēlijs	0,5	41	0,5	40	769,5	0,610
Gļotādas saistaudi	0,5	47	0,5	40	871,5	0,541
Gļotādas asinsvadi	**0,5**	47	**0,5**	40	716,5	**0,047**
Gludā muskulatūra	**0**	41	**0**	39	546	**0,003**
Bronhu dziedzeri	**0**	41	**0**	33	501	**0,026**

Saīsinājumi: *hBD-4* – cilvēka beta defensīns-4; *Mdn* – mediānas vērtība; *N* – pacientu skaits; *U* – Manna–Vitnija testa U vērtība; *p* – statistikas testu rezultātos iegūtā *p* vērtība.

Imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma salīdzinājuma kopsavilkums kontroles grupas un HOPS pacientiem

Kopumā plaušu audu imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma salīdzinājums HOPS un kontroles grupas pacientiem norādīja uz statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) lielāku ***IL-1α***, ***IL-4***, ***TNF-α***, ***IL-7***, ***IL-10***, ***TGF-β1***, ***TIMP-2*** un ***hBD-2*** imūnreaktīvo šūnu skaitu, kā arī mazāku ***Hsp-70*** imūnreaktīvo šūnu skaitu HOPS pacientu audu materiālā bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros.

Noteicām arī statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) lielāku ***IL-6***, ***IL-8***, ***MMP-2*** un ***hBD-3*** imūnreaktīvo šūnu skaitu, bet mazāku ***hBD-4*** imūnreaktīvo šūnu skaitu HOPS pacientu audu materiālā atsevišķās lokalizācijās; tāpat arī noteicām lielāku ***IL-12*** imūnreaktīvo šūnu skaitu epitēlijā, saistaudos un asinsvados, bet mazāku – gludajā muskulatūrā un dziedzeros. Kopumā HOPS un kontroles pacientiem noteicām līdzīgu ***IL-6***, ***IL-8***, ***hBD-3*** un ***hBD-4*** imūnreaktīvo šūnu skaitu atsevišķās lokalizācijās.

3.4. Dažādu audu faktoru analīze ontoģenēzes aspektā

3.4.1. Dažādi audu faktori ontoģenēzes aspektā kontroles grupas pacientiem

3.4.1.1. Iekaisuma, regulējošie un pretiekaisuma citokīni

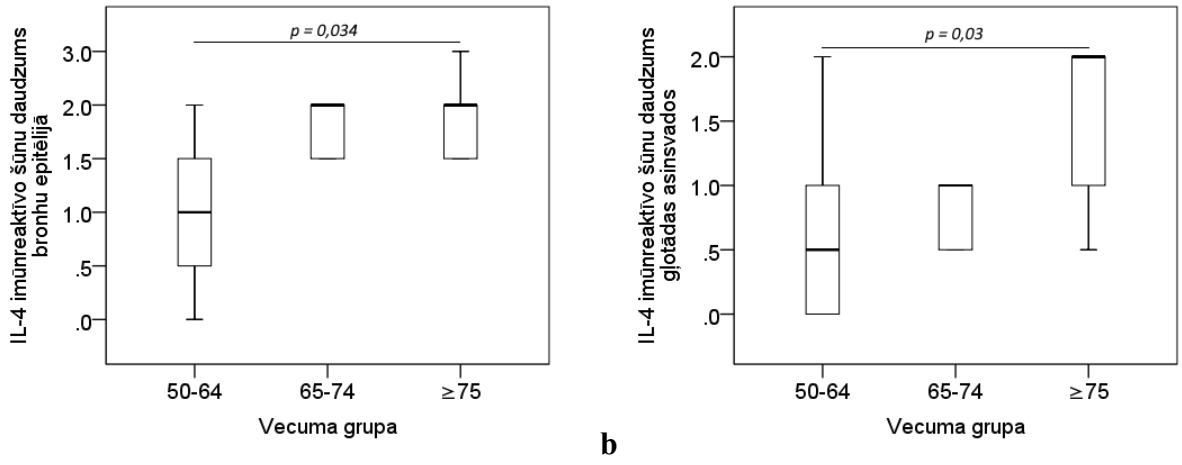
Interleikīns-1 alfa (*IL-1α*)

Izvērtējot 65–74 gadus vecu, kā arī 75 un vairāk gadus vecu kontroles grupas pacientu ($N = 10$) audu materiālā noteikto *IL-1α* imūnhistoķīmisko šūnu atradni ontoģenēzes aspektā, noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) ciešu negatīvu korelāciju starp *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā ($r_s = −0,733$, $p = 0,025$, $N = 9$) un indivīdu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Interleikīns-4 (*IL-4*)

Izvērtējot visu kontroles grupas pacientu ($N = 49$) audos *IL-4* imūnhistoķīmisko šūnu atradni ontoģenēzes aspektā, noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vāju pozitīvu korelāciju starp *IL-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā ($r_s = 0,347$, $p = 0,03$, $N = 39$), kā arī asinsvados ($r_s = 0,339$, $p = 0,017$, $N = 49$) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajās lokalizācijās bija statistiski nozīmīgi vecāki.

Kontroles grupas 50–64, 65–74, kā arī 75 un vairāk gadus vecu pacientu (N = 23) audos noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vidēji ciešu pozitīvu korelāciju starp *IL-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā (r_s = 0,646, p = 0,002, N = 21), kā arī gļotādas asinsvados (r_s = 0,575, p = 0,004, N = 23), un kontroles grupas indivīdu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajās lokalizācijās bija statistiski nozīmīgi vecāki. Analizējot datus pa vecuma grupām, noteicām statistiski nozīmīgi vairāk *IL-4* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā (p = 0,034) (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–2,0) (3.50. grafiks (a)) un asinsvados (p = 0,03) (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,0–2,0) (3.50. grafiks (b)) 75 un vairāk gadus veciem indivīdiem, salīdzinot ar 50–64 gadus veciem indivīdiem.



3.50. grafiks. ***IL-4* imūnreaktīvo šūnu atradne bronhu epitēlijā un gļotādas asinsvados kontroles grupas pacientiem ontoģenēzes aspektā**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu.

Interleikīns-6 (*IL-6*)

Izvērtējot visu kontroles grupas pacientu (N = 49) audos noteikto *IL-6* imūnhistoķīmisko šūnu atradni, noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vāju pozitīvu korelāciju starp *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā (r_s = 0,363, p = 0,027, N = 37) un indivīdu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi vecāki. Tāpat noteicām arī statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vāju negatīvu korelāciju starp *IL-6* saturošo alveolāro makrofāgu skaitu (r_s = −0,477, p = 0,018, N = 24) un indivīdu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-6* imūnreaktīvo alveolāro makrofāgu skaitu bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Kontroles grupas 9–20 un 21–34 gadus vecu pacientu (N = 16) audos noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) ļoti ciešu pozitīvu korelāciju starp *IL-6* imūnreaktīvo alveolāro makrofāgu

skaitu (r_s = 0,905, p = 0,005, N = 7) un indivīdu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-6* imūnreaktīvo alveolāro makrofāgu skaitu bija statistiski nozīmīgi vecāki.

Savukārt 50–64, 65–74, kā arī 75 un vairāk gadus vecu kontroles grupas pacientu (N = 23) audos noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vidēji ciešu pozitīvu korelāciju starp *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā (r_s = 0,508, p = 0,022, N = 20) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi vecāki.

Interleikīns-8 (*IL-8*)

Izvērtējot 9–20 un 21–34 gadus vecu kontroles grupas pacientu (N = 16) audos noteikto *IL-8* imūnhistoķīmisko šūnu atradni, noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vidēji ciešu negatīvu korelāciju starp *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gļotādas asinsvados (r_s = −0,572, p = 0,033, N = 14) un indivīdu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Tāpat arī 21–34 un 35–49 gadus vecu kontroles grupas pacientu (N = 20) audos noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) ciešu negatīvu korelāciju starp *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā (r_s = −0,798, p = 0,032, N = 7) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Audzēju nekrozes faktors-alfa (*TNF-α*)

Kontroles grupas 21–34 un 35–49 gadus vecu pacientu (N = 20) audos noteicām statistiski nozīmīgi (p < 0,05) ciešu pozitīvu korelāciju starp *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gludajā muskulatūrā (r_s = 0,725, p = 0,001, N = 17) un indivīdu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi vecāki.

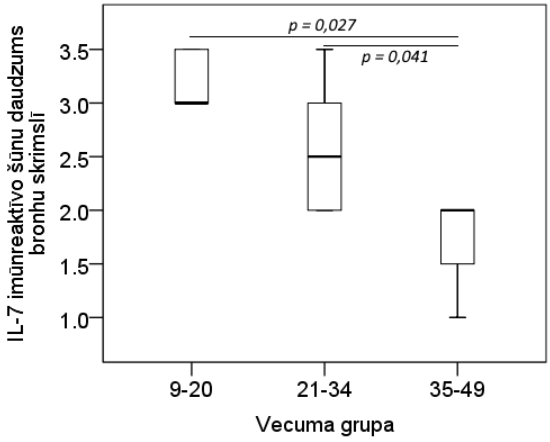
Izvērtējot 65–74, kā arī 75 un vairāk gadus vecu kontroles grupas pacientu (N = 10) audu materiālā noteikto *TNF-α* imūnhistoķīmisko šūnu atradni, noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) ciešu negatīvu korelāciju starp *TNF-α* imūnreaktīvo alveolāro makrofāgu skaitu (r_s = −0,880, p = 0,021, N = 6) un kontroles indivīdu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *TNF-α* imūnreaktīvo alveolāro makrofāgu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Interleikīns-7 (*IL-7*)

Kontroles grupas 9–20 un 21–34 gadus vecu pacientu (N = 16) audu materiālā noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vidēji ciešu negatīvu korelāciju starp *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaitu

bronhu epitēlijā (r_s = −0,647, p = 0,017, N = 13) un indivīdu vecumu (gados), proti, pacienti ar lielāku *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Savukārt kontroles grupas 21–34 gadus un 35–49 gadus vecu pacientu (N = 20) audu materiālā noteikto *IL-7* imūnhistoķīmisko šūnu atradni, noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vāju negatīvu korelāciju starp *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu skrimslī (r_s = −0,492, p = 0,038, N = 18) un indivīdu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi jaunāki. Analizējot datus pa vecuma grupām, noteicām statistiski nozīmīgi mazāku *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu skrimslī 35–49 gadus veciem indivīdiem (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–2,0), salīdzinot ar 9–20 gadus (p = 0,027) un 21–34 gadus veciem indivīdiem (p = 0,041) (3.51. grafiks).



3.51. grafiks. ***IL-7* imūnreaktīvo šūnu atradne bronhu skrimslī kontroles grupas pacientiem ontoģenēzes aspektā**

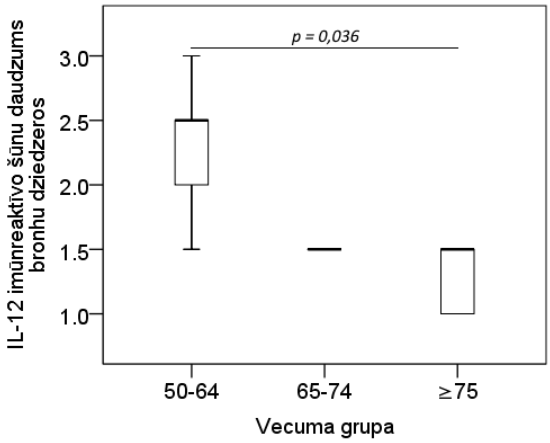
Apzīmējumi: + (1.0) – redzes laukā (r.l.) maz imūnreaktīvo (i.r.) šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu; +++/++++ (3.5) – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu.

Interleikīns-12 (*IL-12*)

Kontroles grupas 9–20 un 21–34 gadus vecu pacientu (N = 16) audos noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vidēji ciešu un ciešu negatīvu korelāciju starp *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gļotādas asinsvados (r_s = −0,718, p = 0,004, N = 14), alveolārajā epitēlijā (r_s = −0,621, p = 0,018, N = 14), kā arī alveolāro makrofāgu kopā (r_s = −0,686, p = 0,014, N = 12) un indivīdu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajās lokalizācijās bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

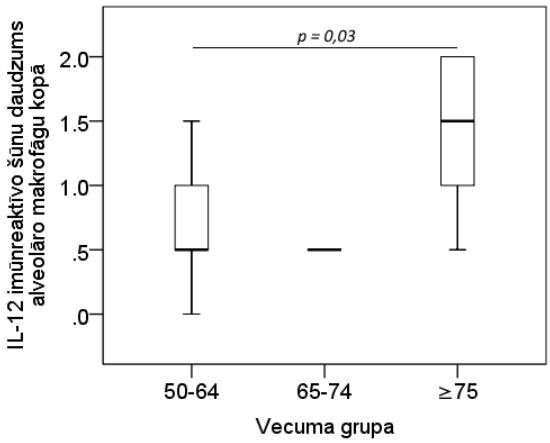
Izvērtējot 50–64, 65–74, kā arī 75 un vairāk gadus vecu kontroles grupas pacientu (N = 23) audos noteikto *IL-12* imūnhistoķīmisko šūnu atradni, noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) ciešu

negatīvu korelāciju starp *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu dziedzeros ($r_s = -0{,}714$, $p = 0{,}014$, $N = 11$) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi jaunāki. Analizējot datus pa vecuma grupām, noteicām statistiski nozīmīgi mazāk *IL-12* imūnreaktīvo šūnu bronhu dziedzeros (p = 0,036) (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–1,5) (3.52. grafiks), bet vairāk – alveolāro makrofāgu kopā (p = 0,03) (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–2,0) (3.53. grafiks) 75 un vairāk gadus veciem indivīdiem, salīdzinot ar 50–64 gadus veciem indivīdiem.



3.52. grafiks. ***IL-12* imūnreaktīvo šūnu atradne bronhu dziedzeros kontroles grupas pacientiem ontoģenēzes aspektā**

Apzīmējumi: + (1.0) – redzes laukā (r.l.) maz imūnreaktīvo (i.r.) šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu.



3.53. grafiks. ***IL-12* imūnreaktīvo šūnu atradne alveolāro makrofāgu kopā kontroles grupas pacientiem ontoģenēzes aspektā**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu.

Interleikīns-10 (*IL-10*)

Kontroles grupas 9–20 un 21–34 gadus vecu pacientu (N = 16) audos noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu negatīvu korelāciju starp *IL-10* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā ($r_s = -0,591$, $p = 0,033$, $N = 13$), kā arī gludajā muskulatūrā ($r_s = -0,610$, $p = 0,027$, $N = 13$) un indivīdu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-10* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajās lokalizācijās bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Plaušu audu remodelācijas faktori

Transformējošais augšanas faktors-β1 (*TGF-β1*)

Izvērtējot 75 un vairāk gadus vecu kontroles grupas pacientu (N = 10) audos noteikto *TGF-β1* imūnhistoķīmisko šūnu atradni, noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) ciešu negatīvu korelāciju starp *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos ($r_s = -0,832$, $p = 0,01$, $N = 8$) un asinsvados ($r_s = -0,763$, $p = 0,046$, $N = 7$), un indivīdu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajās lokalizācijās bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Matrices metaloproteināze-2 (*MMP-2*)

Kontroles grupas pacientu audu materiālā nenoteicām nevienu statistiski nozīmīgu ($p \geq 0,05$) korelāciju starp *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu dažādās lokalizācijās un indivīdu vecumu.

Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors (*TIMP-2*)

Kontroles grupas 65–74 gadus, kā arī 75 un vairāk gadus vecu pacientu (N = 10) audos noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) ciešu negatīvu korelāciju starp *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu gludajā muskulatūrā ($r_s = -0,798$, $p = 0,032$, $N = 7$) un indivīdu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi jaunāki. Līdzīgu atradni noteicām atsevišķi 75 un vairāk gadus veciem indivīdiem ($r_s = -0,840$, $p = 0,036$, $N = 6$).

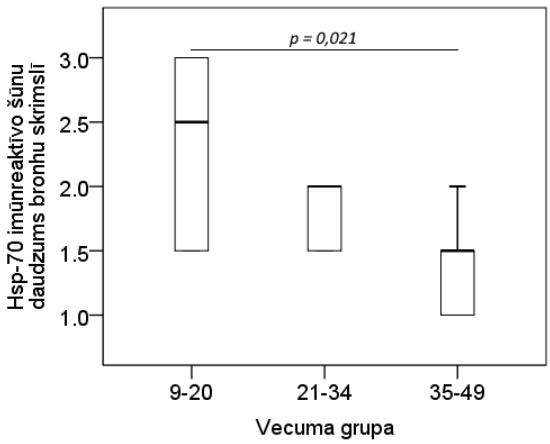
Šūnu un audu oksidatīvā stresa faktori

Karstuma šoka proteīns-70 (*Hsp-70*)

Kontroles grupas 21–34 un 35–49 gadus vecu pacientu (N = 20) audos noteikto *Hsp-70* imūnhistoķīmisko šūnu atradni ontoģenēzes aspektā, noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu negatīvu korelāciju starp *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu skrimslī (r_s = −0,651, p = 0,005, N = 17) un indivīdu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Savukārt 75 un vairāk gadus vecu kontroles grupas pacientu (N = 10) audos noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) ciešas un ļoti ciešas negatīvas korelācijas *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu skaitam gļotādas saistaudos (r_s = −0,717, p = 0,045, N = 8), asinsvados (r_s = −0,953, p = 0,001, N = 7), gludajā muskulatūrā (r_s = −0,955, p = 0,003, N = 6) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajās lokalizācijās bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Analizējot atsevišķi imūnhistoķīmiskos datus pa vecuma grupām, noteicām statistiski nozīmīgi mazāku *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu skrimslī 35–49 gadus veciem indivīdiem, salīdzinot ar 9–20 gadus veciem indivīdiem (p = 0,021) (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–1,5) (3.54. grafiks).



3.54. grafiks. ***Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu atradne bronhu skrimslī kontroles grupas pacientiem ontoģenēzes aspektā**

Apzīmējumi: + (1.0) – redzes laukā (r.l.) maz imūnreaktīvo (i.r.) šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu.

Audu antimikrobās aizsardzības faktori

Cilvēka beta defensīns-2 (*hBD-2*)

Kontroles grupas 21–34 un 35–49 gadus vecu pacientu ($N = 20$) audos noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) ciešu negatīvu korelāciju starp *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu alveolārajā epitēlijā ($r_s = -0,747$, $p = 0,013$, $N = 10$) un kontroles grupas indivīdu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Savukārt 75 un vairāk gadus vecu kontroles grupas pacientu ($N = 10$) audos noteikto *hBD-2* imūnhistoķīmisko šūnu atradni, noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) ciešu negatīvu korelāciju starp *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu asinsvados ($r_s = -0,798$, $p = 0,018$, $N = 8$) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Cilvēka beta defensīns-3 (*hBD-3*)

Kontroles grupas 9–20 un 21–34 gadus vecu pacientu ($N = 16$) audos noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu negatīvu korelāciju starp *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos ($r_s = -0,586$, $p = 0,028$, $N = 14$), kā arī bronhu skrimslī ($r_s = -0,577$, $p = 0,049$, $N = 12$) un indivīdu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajās lokalizācijās bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Cilvēka beta defensīns-4 (*hBD-4*)

Izvērtējot visu kontroles grupas pacientu ($N = 49$) audos noteikto *hBD-4* imūnhistoķīmisko šūnu atradni, noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vāju pozitīvu korelāciju starp *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu skrimslī ($r_s = 0,458$, $p = 0,004$, $N = 38$) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi vecāki. Līdzīgu atradni noteicām arī 21–34 un 35–49 gadus vecu pacientu kontroles grupas pacientu ($N = 20$) audos ($r_s = 0,810$, $p < 0,0001$, $N = 15$), kur noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) ciešu pozitīvu korelāciju.

Noteicām arī statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vājas negatīvas korelācijas starp *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā ($r_s = -0,334$, $p = 0,033$, $N = 41$), kā arī gļotādas saistaudos ($r_s = -0,358$, $p = 0,013$, $N = 47$) un indivīdu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajās lokalizācijās bija statistiski nozīmīgi jaunāki. Līdzīgu atradni noteicām arī 9–20 un 21–34 gadus vecu kontroles grupas pacientu ($N = 16$) bronhu epitēlijā

(r_s = −0,788, p = 0,002, N = 12), kur noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) ciešu negatīvu korelāciju.

Savukārt 75 un vairāk gadus vecu kontroles grupas pacientu (N = 10) audos noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) ciešu negatīvu korelāciju starp *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu asinsvados (r_s = −0,772, p = 0,025, N = 8) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Kopsavilkums par dažādu audu faktoru imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma atradni ontoģenēzes aspektā kontroles grupas pacientiem

Kopumā kontroles grupas pacientiem jāatzīmē šādas tendences ontoģenēzes aspektā:

- visu pacientu audos ***IL-4*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu epitēlijā un asinsvados, ***IL-6*** saturošo šūnu skaits bronhu epitēlijā, kā arī ***hBD-4*** imūnreaktīvo šūnu skaits skrimslī palielinās, bet ***hBD-4*** saturošo šūnu skaits bronhu epitēlijā, saistaudos, kā arī ***IL-6*** imūnreaktīvo alveolāro makrofāgu skaits samazinās, palielinoties indivīda vecumam;
- 9–49 gadus vecu indivīdu audos ***IL-8***, ***IL-7***, ***IL-10***, ***hBD-4*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu epitēlijā, ***hBD-3*** imūnreaktīvo šūnu skaits gļotādas saistaudos, ***IL-8*** un ***IL-12*** imūnreaktīvo šūnu skaits asinsvados, ***IL-10*** imūnreaktīvo šūnu skaits gludajā muskulatūrā, ***IL-7***, ***Hsp-70***, ***hBD-3*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu skrimslī, ***IL-12*** un ***hBD-2*** imūnreaktīvo šūnu skaits alveolārajā epitēlijā samazinās, palielinoties indivīda vecumam;
- 9–49 gadus vecu indivīdu audos ***TNF-α*** imūnreaktīvo šūnu skaits gludajā muskulatūrā, ***IL-6*** imūnreaktīvo alveolāro makrofāgu skaits, kā arī ***hBD-4*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu skrimslī palielinās, palielinoties indivīda vecumam;
- savukārt 50 un vairāk gadus vecu indivīdu audos ***IL-1α*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu epitēlijā, ***TGF-β1***, ***Hsp-70*** imūnreaktīvo šūnu skaits gļotādas saistaudos, ***TGF-β1***, ***Hsp-70***, ***hBD-2***, ***hBD-4*** imūnreaktīvo šūnu skaits gļotādas asinsvados, ***TIMP-2***, ***Hsp-70*** imūnreaktīvo šūnu skaits gludajā muskulatūrā, ***IL-12*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu dziedzeros, ***TNF-α*** imūnreaktīvie alveolārie makrofāgi novecojot samazinās;
- 50 un vairāk gadus vecu indivīdu audu materiālā ***IL-4*** un ***IL-6*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu epitēlijā, bet ***IL-4*** imūnreaktīvo šūnu skaits asinsvados novecojot palielinās.

3.4.2. Dažādi audu faktori ontoģenēzes aspektā HOPS pacientiem

3.4.2.1. HOPS pacientu anamnēzes dati ontoģenēzes aspektā

Kopumā 50–64 gadus vecu indivīdu HOPS ilgums (gados) vidēji bija visilgākais, salīdzinot ar 65–74, kā arī ar 75 gadus vecu un vecāku indivīdu HOPS ilgumu (3.42. tabula).

3.42. tabula

HOPS pacientu dažādi anamnēzes dati ontoģenēzes aspektā

		Vecuma grupa		
		50 – 64 gadi (*N* = 12)	**65 – 74 gadi (*N* = 14)**	**≥ 75 gadi (*N* = 10)**
HOPS ilgums (gados)	*Min*	1	1	1
	Max	25	16	5
	Vidējais ± *SD* [95 % *CI*]	6,18 ± 2,247 [1,17; 11,19]	5 ± 1,271 [2,23; 7,77]	2,9 ± 0,526 [1,71; 4,09]
Smēķēšanas anamnēze (*p/g*)	*Min*	23	10	10
	Max	50	65	70
	Vidējais ± *SD* [95 % *CI*]	36,909 ± 2,345 [31,684; 42,134]	44,929 ± 4,071 [36,133; 53,724]	38,85 ± 5,797 [25,737; 51,963]
***FEV*$_1$ (%)**	*Min*	21	20,4	25,7
	Max	100	70,6	69,1
	Vidējais ± *SD* [95 % *CI*]	51,031 ± 22,715 [36,598; 65,463]	46,503 ± 13,959 [38,068; 54,938]	46,089 ± 15,588 [34,938; 57,240]
***FEV*$_1$ (L)**	*Min*	0,73	0,61	0,69
	Max	3,1	2,17	1,91
	Vidējais ± *SD* [95 % *CI*]	1,578 ± 0,699 [1,541; 1,445]	1,302 ± 0,457 [1,026; 1,578]	1,205 ± 0,431 [0,896; 1,514]
***FVC* (%)**	*Min*	33	19,3	54,2
	Max	95,1	95,8	95,0
	Vidējais ± *SD* [95 % *CI*]	66,864 ± 18,518 [55,099; 78,630]	63,071 ± 20,244 [50,838; 75,304]	72,385 ± 16,068 [60,891; 83,879]
***FVC* (L)**	*Min*	1,52	0,74	1,93
	Max	4,55	3,80	3,27
	Vidējais ± *SD* [95 % *CI*]	2,731 ± 0,906 [2,155; 3,307]	2,322 ± 0,835 [1,818; 2,827]	2,511 ± 0,469 [2,175; 2,847]
FEV*$_1$/*FVC	*Min*	0,48	0,37	0,29
	Max	0,68	0,82	0,83
	Vidējais ± *SD* [95 % *CI*]	0,56 ± 0,073 [0,513; 0,607]	0,592 ± 0,129 [0,514; 0,670]	0,511 ± 0,17 [0,39; 0,632]

Saīsinājumi: *N* – pacientu skaits; *p/g* – paciņu gadi; *FEV*$_1$ (%) – forsētas izelpas vienas sekundes tilpums procentuāli; *FEV*$_1$ (L) – forsētas izelpas vienas sekundes tilpums litros; *FVC* (%) – forsētā vitālā kapacitāte procentuāli; *FVC* (L) – forsētā vitālā kapacitāte litros; *FEV*$_1$/*FVC* – *FEV*$_1$ (L) attiecība pret *FVC* (L) jeb Tiffno (*Tiffeneau–Pinelli)* indekss; *Min* – minimālā vērtība, *Max* – maksimālā vērtība; *SD* – standartnovirze; 95 % *CI* – 95 % ticamības intervāls.

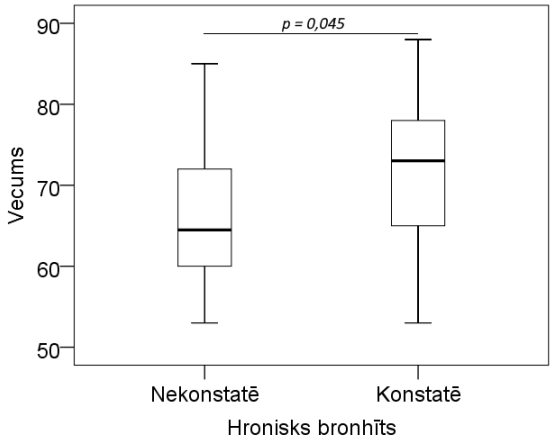
Tāpat arī 65–74 gadus vecu indivīdu smēķēšanas anamnēze (*p/g*) vidēji bija vislielākā, salīdzinot ar 50–64, kā arī 75 un vairāk gadus vecu indivīdu anamnēzes datiem.

Kopumā 75 gadus un vecāku indivīdu FEV_1 (%), FEV_1 (L) un FEV_1/FVC vidēji bija zemāki, salīdzinot ar jaunākiem HOPS pacientiem. Savukārt 65–74 gadus vecu indivīdu *FVC* (%) un *FVC* (L) vidēji bija zemāki, salīdzinot ar pārējiem HOPS pacientiem. Tomēr iepriekš aprakstītie HOPS pacientu anamnēzes dati (HOPS ilgums, smēķēšanas ilgums, kā arī funkcionālie rādītāji) nebija statistiski nozīmīgi ($p \geq 0,05$) atšķirīgi dažādās pētījuma indivīdu vecuma grupās un kopumā attiecībā uz indivīdu vecumu.

3.4.2.2. Bronhoskopiskās izmeklēšanas atradne HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā

Bronhoskopiski noteikta bronhu sieniņas hipertrofija visbiežāk tika noteikta 65–74 gadus vecu (7) indivīdu bronhos, salīdzinot ar 50–64 gadus (3), kā arī 75 gadus un vecāku (2) indivīdu bronhoskopisko atradi. Bronhoskopiski noteikta atrofija visbiežāk tika noteikta 50–64 (10) un 65–74 gadus (10) vecu indivīdu bronhos, salīdzinot ar 75 un vairāk gadus (5) veciem indivīdiem. Tāpat bronhoskopiski noteikta bronhu deformācija visbiežāk tika noteikta 50–64 gadus (9), kā arī 75 un vairāk gadus (7) veciem pacientiem, salīdzinot ar 65–74 gadus (5) vecu indivīdu bronhoskopisko atradni. Iepriekš aprakstītie bronhoskopiskās izmeklēšanas atradnes dati nebija statistiski nozīmīgi ($p \geq 0,05$) atšķirīgi dažādās pētījuma indivīdu vecuma grupās un kopumā attiecībā uz indivīdu vecumu.

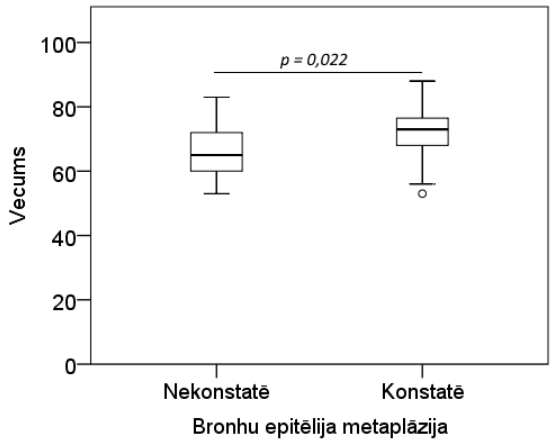
Bronhoskopiski noteikta hroniska bronhīta atradne visbiežāk tika noteikta 65–74 gadus (8), kā arī 75 un vairāk gadus (6) vecu indivīdu bronhos, bet netika noteikta 50–64 gadus vecu indivīdu bronhos. Turklāt HOPS pacientiem tika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības saistībā starp indivīda vecumu un hroniska bronhīta bronhoskopisku atradni ($U = 92$, $p = 0,045$), proti, pacienti, kam bronhoskopiski noteikts hronisks bronhīts, bija statistiski nozīmīgi vecāki (*Mdn* 73, *IQR* 65–78) (3.55. grafiks).



3.55. grafiks. **Bronhoskopiski noteikta hroniska bronhīta atradne HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā**

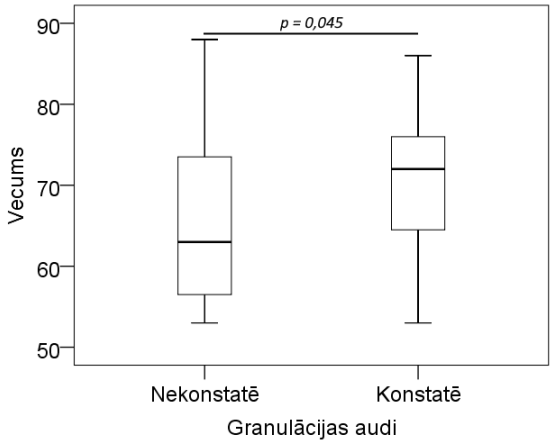
3.4.2.3. Rutīnās histoloģiskās izmeklēšanas atradne HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā

HOPS pacientiem tika atrasta statistiski nozīmīga atšķirība saistībā starp indivīdu vecumu un epitēlija metaplāzijas atradni ($U = 115$, $p = 0{,}022$), proti, pacienti ar epitēlija metaplāzijas atradni bija statistiski nozīmīgi vecāki (*Mdn* 73, *IQR* 68–76,5) (3.56. grafiks).



3.56. grafiks. **Epitēlija metaplāzijas atradne HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā**

HOPS pacientiem tika atrasta statistiski nozīmīga atšķirība starp indivīdu vecumu un granulācijas audu atradni ($U = 236$, $p = 0{,}045$), proti, pacienti ar granulācijas audu atradni biežāk bija statistiski nozīmīgi vecāki (*Mdn* 72, *IQR* 64,5–76) (3.57. grafiks).



3.57. grafiks. **Granulācijas audu atradne HOPS pacientiem pārskata histoloģiskajos griezumos ontoģenēzes aspektā**

3.4.2.4. Imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas atradne HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā

Iekaisuma, regulējošie un pretiekaisuma citokīni

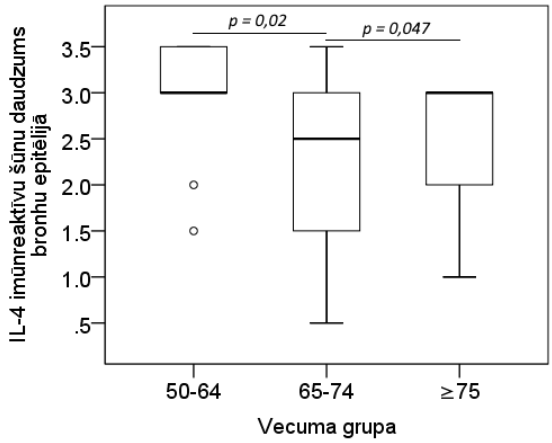
Interleikīns-1 alfa (*IL-1α*)

Izvērtējot 65–74 gadus, kā arī 75 un vairāk gadus vecu HOPS pacientu (N = 26) audos noteikto *IL-1α* imūnhistoķīmisko šūnu atradni, noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vāju un vidēji ciešu pozitīvu korelāciju starp *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu skaitu asinsvados (r_s = 0,420, p = 0,041, N = 24), gludajā muskulatūrā (r_s = 0,558, p = 0,003, N = 26) un pacientu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajās lokalizācijās bija statistiski nozīmīgi vecāki. Līdzīgu atradni noteicām atsevišķi 75 un vairāk gadus vecu pacientu (N = 10) gludajā muskulatūrā, kur noteicām noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) ciešu pozitīvu korelāciju (r_s = 0,804, p = 0,009, N = 9).

Interleikīns-4 (*IL-4*)

HOPS 65–74 gadus vecu pacientu (N = 16) audos noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu pozitīvu korelāciju starp *IL-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gludajā muskulatūrā (r_s = 0,538, p = 0,032, N = 16) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi vecāki. Līdzīgu atradni noteicām 65–74 gadus, kā arī 75 un vairāk gadus vecu HOPS pacientu (N = 26) audos, kur atradām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vāju un vidēji ciešu pozitīvu korelāciju starp *IL-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu saistaudos (r_s = 0,427, p = 0,03, N = 26), kā arī gludajā muskulatūrā (r_s = 0,587, p = 0,002, N = 26) un vecumu.

Analizējot datus pa vecuma grupām, noteicām statistiski nozīmīgi vairāk *IL-4* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā 50–64 gadus veciem pacientiem (p = 0,02), salīdzinot ar 65–74 gadus veciem pacientiem. Tāpat arī noteicām statistiski nozīmīgi vairāk *IL-4* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā 75 un vairāk gadus veciem pacientiem (p = 0,047), salīdzinot ar 65–74 gadus veciem pacientiem (*Mdn* 3,0, *IQR* 2,0–3,0) (3.58. grafiks).



3.58. grafiks. ***IL-4* imūnreaktīvo šūnu atradne bronhu epitēlijā HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā**

Apzīmējumi: 0/+ (0,5) – redzes laukā (r.l.) retas imūnreaktīvās (i.r.) šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu; +++/++++ (3.5) – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu.

Interleikīns-6 (*IL-6*)

HOPS pacientu (N = 40) audos noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vāju pozitīvu korelāciju starp *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos (r_s = 0,318, p = 0,045, N = 40) un pacientu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi vecāki.

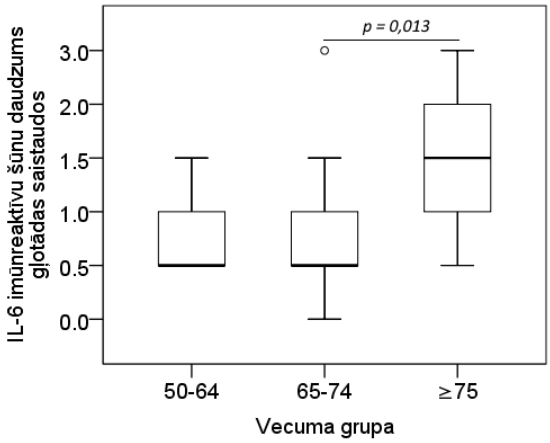
Izvērtējot 65–74 gadus, kā arī 75 un vairāk gadus vecu HOPS pacientu (N = 26) audos noteikto *IL-6* imūnhistoķīmisko šūnu atradni, noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vāju un vidēji ciešu pozitīvu korelāciju starp *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaitu saistaudos (r_s = 0,492, p = 0,011, N = 26), gludajā muskulatūrā (r_s = 0,563, p = 0,003, N = 26), dziedzeros (r_s = 0,476, p = 0,034, N = 20) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajās lokalizācijās bija statistiski nozīmīgi vecāki.

HOPS 75 un vairāk gadus vecu pacientu (N = 10) audos noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) ciešu pozitīvu korelāciju starp *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaitu dziedzeros (r_s = 0,717,

p = 0,03, N = 9) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajās lokalizācijās bija statistiski nozīmīgi vecāki.

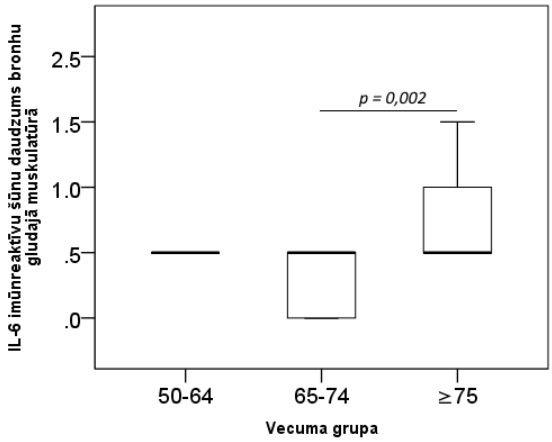
Analizējot datus pa vecuma grupām, noteicām statistiski nozīmīgi vairāk *IL-6* imūnreaktīvo šūnu bronhu gļotādas saistaudos 75 un vairāk gadus veciem pacientiem (p = 0,013), salīdzinot ar 65–74 gadus veciem pacientiem (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–2,0) (3.59. grafiks).

Tāpat arī noteicām statistiski nozīmīgi vairāk *IL-6* imūnreaktīvo šūnu bronhu gludajā muskulatūrā 75 un vairāk gadus veciem pacientiem (p = 0,002), salīdzinot ar 65–74 gadus veciem pacientiem (*Mdn* 0,5, *IQR* 0,5–1,0) (3.60. grafiks).



3.59. grafiks. ***IL-6* imūnreaktīvo šūnu atradne gļotādas saistaudos HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā**

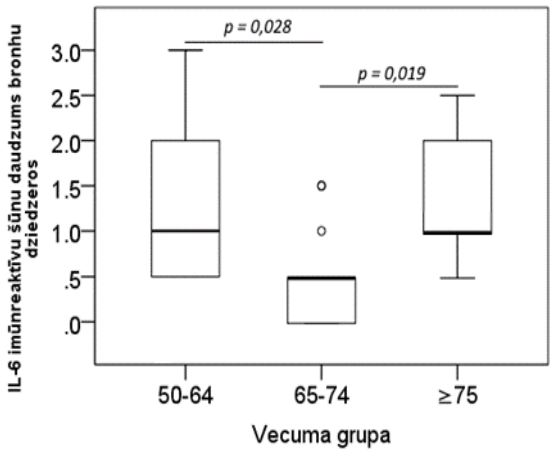
Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu.



3.60. grafiks. ***IL-6* imūnreaktīvo šūnu atradne gludajā muskulatūrā HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu.

Noteicām statistiski nozīmīgi vairāk *IL-6* imūnreaktīvo šūnu bronhu dziedzeros 50–64 gadus veciem pacientiem (p = 0,028), salīdzinot ar 65–74 gadus veciem pacientiem. Tāpat arī noteicām statistiski nozīmīgi vairāk *IL-6* imūnreaktīvo šūnu bronhu dziedzeros 75 gadus un vecākiem pacientiem ($p.$ = 0,019), salīdzinot ar 65–74 gadus veciem pacientiem (*Mdn* 1,0, *IQR* 1,0–2,0) (3.61. grafiks).



3.61. grafiks. ***IL-6* imūnreaktīvo šūnu atradne bronhu dziedzeros HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā**

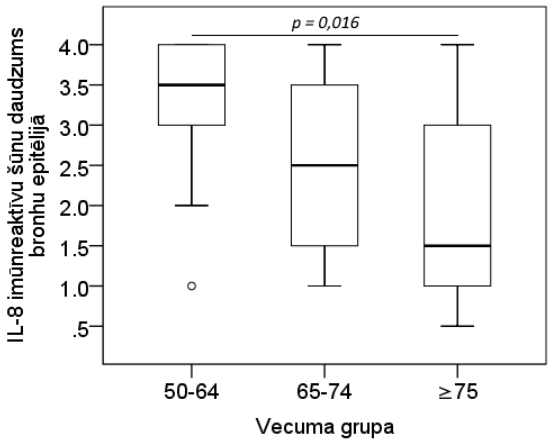
Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu.

Interleikīns-8 (*IL-8*)

HOPS pacientu (N = 40) audos noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vāju negatīvu korelāciju starp *IL-8* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā (r_s = −0,408, p = 0,009, N = 40), asinsvados (r_s = −0,316, p = 0,047, N = 40), gludajā muskulatūrā (r_s = −0,342, p = 0,031, N = 40), dziedzeros (r_s = −0,410, p = 0,027, N = 29) un pacientu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Izvērtējot 50–64 un 65–74 gadus vecu HOPS pacientu (N = 30) audos noteikto *IL-8* imūnhistoķīmisko šūnu atradni, noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vāju negatīvu korelāciju starp *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos (r_s = −0,385, p = 0,035, N = 30), asinsvados (r_s = −0,469, p = 0,009, N = 30), gludajā muskulatūrā (r_s = −0,380, p = 0,039, N = 30) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajās lokalizācijās bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Analizējot datus pa vecuma grupām, noteicām statistiski nozīmīgi mazāku *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā 75 un vairāk gadus veciem pacientiem (p. = 0,016), salīdzinot ar 50–64 gadus veciem pacientiem (*Mdn* 1,5, *IQR* 1,0–3,0) (3.62. grafiks).



3.62. grafiks. ***IL-8* imūnreaktīvo šūnu atradne bronhu epitēlijā HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā**

Apzīmējumi: 0/+ (0,5) – redzes laukā (r.l.) retas imūnreaktīvās (i.r.) šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu; +++/++++ (3.5) – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu; ++++ (4.0) – r.l. ļoti daudz i.r. šūnu.

Audzēju nekrozes faktors-alfa (*TNF-α*)

Izvērtējot 65–74 gadus vecu HOPS pacientu (N = 16) audos noteikto *TNF-α* imūnhistoķīmisko šūnu atradni, noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vidēji ciešu negatīvu korelāciju starp *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gludajā muskulatūrā ($r_s = -0,558$, $p = 0,025$, $N = 16$) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Interleikīns-7 (*IL-7*)

Visu HOPS pacientu ($N = 40$) audu materiālā noteicām statistiski nozīmīgi ($p < 0,05$) vāju negatīvu korelāciju starp *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaitu asinsvados ($r_s = -0,334$, $p = 0,035$, $N = 40$) un pacientu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

HOPS 50–64 un 65–74 gadus vecu pacientu ($N = 30$) audos noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vājas negatīvas korelācijas starp *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos ($r_s = -0,370$, $p = 0,044$, $N = 30$), asinsvados ($r_s = -0,368$, $p = 0,045$, $N = 30$) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajās lokalizācijās bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Savukārt 75 un vairāk gadus vecu HOPS pacientu ($N = 10$) audos noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) ciešu negatīvu korelāciju starp *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaitu dziedzeros ($r_s = -0,713$, $p = 0,047$, $N = 8$) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajās lokalizācijās bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Interleikīns-12 (*IL-12*)

HOPS 65–74, kā arī 75 un vairāk gadus vecu pacientu ($N = 26$) audos noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vāju pozitīvu korelāciju starp *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitu gludajā muskulatūrā ($r_s = 0,491$, $p = 0,011$, $N = 26$) un pacientu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-12* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi vecāki.

Interleikīns-10 (*IL-10*)

Kopumā 75 un vairāk gadus vecu HOPS pacientu ($N = 26$) audu materiālā noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) ciešu pozitīvu korelāciju starp *IL-10* imūnreaktīvo šūnu skaitu dziedzeros ($r_s = 0,729$, $p = 0,026$, $N = 9$) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *IL-10* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajās lokalizācijās bija statistiski nozīmīgi vecāki.

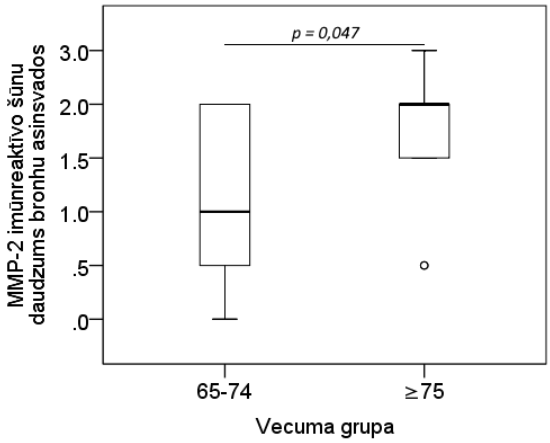
Plaušu audu remodelācijas faktori

Transformējošais augšanas faktors-β1 (*TGF-β1*)

Tāpat arī 75 un vairāk gadus vecu HOPS pacientu (N = 10) audu materiālā noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) ciešu negatīvu korelāciju starp *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu dziedzeros ($r_s = -0,765$, $p = 0,027$, $N = 8$) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Matrices metaloproteināze-2 (*MMP-2*)

Analizējot datus pa vecuma grupām, HOPS pacientiem noteicām statistiski nozīmīgi vairāk *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu gļotādas asinsvados 75 un vairāk gadus veciem pacientiem ($p = 0,047$), salīdzinot ar 65–74 gadus veciem pacientiem (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,5–2,0) (3.63. grafiks).

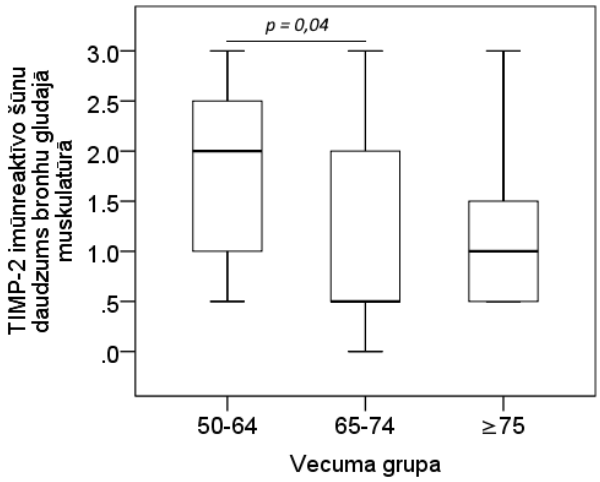


3.63. grafiks. ***MMP-2* imūnreaktīvo šūnu atradne gļotādas HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1,0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1,5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2,0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2,5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3,0) – r.l. daudz i.r. šūnu.

Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors (*TIMP-2*)

Analizējot datus pa vecuma grupām HOPS pacientiem, noteicām statistiski nozīmīgi mazāku *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gludajā muskulatūrā 65–74 gadus veciem pacientiem (p = 0,04), salīdzinot ar 50–64 gadus veciem pacientiem (*Mdn* 1,0, *IQR* 0,5–1,5) (3.64. grafiks).



3.64. grafiks. ***TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu atradne bronhu gludajā muskulatūrā HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu.

Šūnu un audu oksidatīvā stresa faktori

Karstuma šoka proteīns-70 (*Hsp-70*)

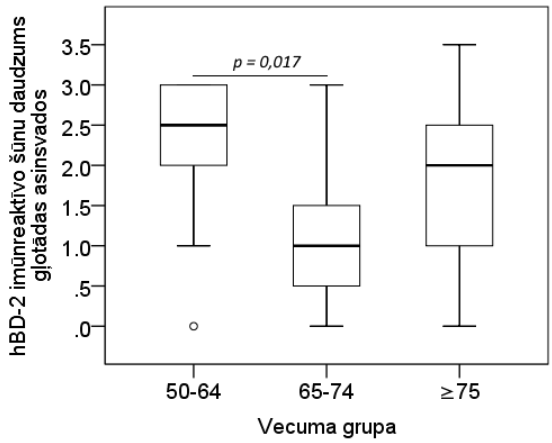
Kopumā 50–64 un 65–74 gadus vecu HOPS pacientu (N = 30) audos noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) vāju un vidēji ciešu negatīvu korelāciju starp *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā (r_s = −0,546, p = 0,002, N = 30), gļotādas saistaudos (r_s = −0,378, p = 0,039, N = 30) un pacientu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajās lokalizācijās bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Audu antimikrobās aizsardzības faktori

Cilvēka beta defensīns-2 (*hBD-2*)

Tāpat arī 50–64 un 65–74 gadus vecu HOPS pacientu (N = 30) audos noteikto *hBD-2* imūnhistoķīmisko šūnu atradni, noteicām statistiski nozīmīgas ($p < 0,05$) vājas negatīvas korelācijas starp *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā (r_s = −0,405, p = 0,026, N = 30), gļotādas saistaudos (r_s = −0,398, p = 0,029, N = 30), asinsvados (r_s = −0,371, p = 0,044, N = 30) un pacientu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajās lokalizācijās bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Analizējot datus pa vecuma grupām, noteicām statistiski nozīmīgi mazāku *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas asinsvados 65–74 gadus veciem pacientiem (p = 0,017), salīdzinot ar 50–64 gadus veciem pacientiem (*Mdn* 2,0, *IQR* 1,0–2,5) (3.65. grafiks).



3.65. grafiks. ***hBD-2* imūnreaktīvo šūnu atradne bronhu gludajā muskulatūrā HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā**

Apzīmējumi: 0 – redzes laukā (r.l.) neatrod imūnreaktīvās (i.r.) šūnas (0); 0/+ (0,5) – r.l. retas i.r. šūnas; + (1.0) – r.l. maz i.r. šūnu; +/++ (1.5) – r.l. maz līdz vidēji daudz i.r. šūnu; ++ (2.0) – r.l. vidēji daudz i.r. šūnu; ++/+++ (2.5) – r.l. vidēji daudz līdz daudz i.r. šūnu; +++ (3.0) – r.l. daudz i.r. šūnu; +++/++++ (3.5) – r.l. daudz līdz ļoti daudz i.r. šūnu.

Cilvēka beta defensīns-3 (*hBD-3*)

Kopumā 50–64 un 65–74 gadus vecu HOPS pacientu (N = 30) audos noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vidēji ciešu negatīvu korelāciju starp *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas asinsvados (r_s = −0,544, p = 0,002, N = 30) un pacientu vecumu, proti, pacienti ar lielāku *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi jaunāki.

Cilvēka beta defensīns-4 (*hBD-4*)

HOPS 50–64 gadus vecu pacientu (N = 14) audos noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vidēji ciešu pozitīvu korelāciju starp *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu epitēlijā (r_s = 0,554, p = 0,04, N = 14) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi vecāki.

Savukārt 65–74 gadus, kā arī 75 un vairāk gadus vecu HOPS pacientu (N = 26) audos noteicām statistiski nozīmīgu (p < 0,05) vidēji ciešu pozitīvu korelāciju starp *hBD-4* imūnreaktīvu šūnu skaitu gludajā muskulatūrā (r_s = 0,516, p = 0,008, N = 25) un vecumu, proti, pacienti ar lielāku *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu šajā lokalizācijā bija statistiski nozīmīgi vecāki. Līdzīgu atradni

noteicām atsevišķi 75 un vairāk gadus vecu pacientu (N = 10) audu materiālā, kur noteicām statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) ciešu pozitīvu korelāciju atradni ($r_s = 0,733$, $p = 0,025$, $N = 9$).

Kopsavilkums par pētāmo marķieru imūnreaktīvo šūnu skaita relatīvā daudzuma atradni ontoģenēzes aspektā HOPS pacientiem

Kopumā jāatzīmē šādas tendences, izvērtējot pētāmo marķieru imūnhistoķīmisko atradni HOPS pacientiem atkarībā no vecuma:

- visu HOPS pacientu audu materiālā ***IL-6*** imūnreaktīvo šūnu skaits gļotādas saistaudos palielinās, bet ***IL-8*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu epitēlijā, asinsvados, gludajā muskulatūrā, dziedzeros, kā arī ***IL-7*** imūnreaktīvo šūnu skaits asinsvados kopā samazinās, palielinoties indivīda vecumam;
- 50–64 gadus vecu HOPS pacientu audu materiālā ***hBD-4*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu epitēlijā un ***IL-6*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu dziedzeros novecojot palielinās;
- 50–64 gadus, kā arī 65–74 gadus vecu HOPS pacientu audu materiālā ***hBD-2***, ***Hsp-70*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu epitēlijā, ***IL-7***, ***IL-8***, ***Hsp-70***, ***hBD-2*** imūnreaktīvo šūnu skaits gļotādas saistaudos, ***IL-7***, ***IL-8***, ***hBD-2***, ***hBD-3*** imūnreaktīvo šūnu skaits asinsvados, ***IL-8***, ***TIMP-2*** imūnreaktīvo šūnu skaits gludajā muskulatūrā novecojot samazinās;
- 65–74 gadus vecu HOPS pacientu audu materiālā ***IL-4*** imūnreaktīvo šūnu skaits palielinās, bet ***TNF-α*** imūnreaktīvo šūnu skaits gludajā muskulatūrā novecojot samazinās;
- 65–74 gadus, kā arī 75 gadus vecu un vecāku HOPS pacientu audu materiālā ***IL-4*** un ***IL-6*** imūnreaktīvo šūnu skaits gļotādas saistaudos, ***IL-1α*** imūnreaktīvo šūnu skaits gļotādas asinsvados, ***IL-1α***, ***IL-4***, ***IL-6***, ***IL-12*** un ***hBD-4*** imūnreaktīvo šūnu skaits gludajā muskulatūrā, ***IL-6*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu dziedzeros novecojot palielinās;
- 75 gadus vecu un vecāku HOPS pacientu audu materiālā ***IL-1α*** imūnreaktīvo šūnu skaits gludajā muskulatūrā, ***IL-4*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu epitēlijā, ***MMP-2*** imūnreaktīvo šūnu skaits gļotādas asinsvados, ***IL-6*** un ***IL-10*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu dziedzeros palielinās, bet ***IL-8*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu epitēlijā, ***IL-7*** un ***TGF-β1*** imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu dziedzeros novecojot samazinās.

4. DISKUSIJA

4.1. HOPS skartu plaušu audu histoloģiskās pārmaiņas

Rutīnas histoloģiskās izmeklēšanas atradnē HOPS pacientiem konstatējām būtiskas audu pārmaiņas epitēlijā, bazālajā membrānā, saistaudos, dziedzeros, gludajā muskulatūrā, kā arī asinsvados. Neskatoties uz katras struktūras specifisko funkciju, visas šīs pārmaiņas vērtējamas kā nespecifiskas un atsevišķi analizētas daudzu autoru darbos.

HOPS pacientiem epitēlija šūnu hiperplāzijas atradni pieskaita pie agrīnām pārmaiņām (Crystal, 2014). Tomēr mūsu pētījumā netika noteikta statistiski nozīmīga epitēlija hiperplāzijas atradnes saistība ar HOPS ilgumu un smaguma pakāpi, smēķēšanas anamnēzi vai plaušu funkcionālajiem rādītājiem. Jādomā, ka epitēlija šūnu hiperplāziju var uzlūkot kā atgriezenisku un potenciāli reversiblu procesu, kā tas noteikts pētījumos eksperimenta dzīvniekiem (Herfs et al., 2012). Bazālo šūnu galvenā funkcija ir saistīta ar citu epitēlijšūnu, t.sk. skropstiņšūnu un kausveida gļotšūnu reģenerāciju (Crystal et al., 2008). Būtiski, ka HOPS gadījumā novēro traucētu skropstiņšūnu diferenciāciju, kā rezultātā skropstiņšūnu skaits būtiski samazinās gan absolūti, gan relatīvi attiecībā pret kausveida gļotšūnu skaitu. Svarīgākie audu faktori, kas veicina skropstiņšūnu skaita samazināšanos, skropstiņu kustību traucējumus, gļotšūnu hiperplāziju un gļotu pārprodukciju, ir *IL-4*, *TNF-α*, *TGF-β*. Minētās pārmaiņas HOPS gadījumā pat tiek dēvētas par epitēlija remodelāciju (Gohy et al., 2019).

Gļotu produkcija uz elpceļu epitēlija virsmas ir būtiska aizsardzības mehānismu kopuma sastāvdaļa. Pastiprināta gļotu produkcija mukoīda epitēlija gadījumā veicina elpceļu obstrukciju, kādu to novēro HOPS gadījumā (Whitsett, 2018; Kato et al., 2020). Tā kā bazālo šūnu hiperplāzijas atradne saistāma ar kausveida gļotšūnu skaita palielināšanos, kas savukārt pastiprina gļotaina sekrēta produkciju un veicina hronisku plaušu slimību attīstību (Kim & Nadel, 2004; Kato et al., 2020), jādomā, ka epitēlija šūnu hiperplāzijas atradne mūsu pētījumā daļēji saistāma ar mukoīda epitēlija veidošanos. Arī mukoīda epitēlija veidošanās ir atgriezenisks process (Willemse et al., 2004; Shaykhiev & Crystal, 2014), kas izskaidro, kādēļ nenoteicām statistiski nozīmīgu mukoīda epitēlija atradnes saistību ar HOPS ilgumu un smaguma pakāpi, smēķēšanas anamnēzi vai plaušu funkcionālajiem rādītājiem. Bazālo šūnu hiperplāzija ir saistīta arī ar epitēlija metaplāziju (Crystal, 2014). Lai gan arī epitēlija metaplāzija ir atgriezeniska (Herfs et al., 2012), mūsu pētījumā epitēlija metaplāzijas atradne bija statistiski nozīmīgi saistīta ar sliktākiem un/vai variablākiem funkcionālajiem rādītājiem, kā arī HOPS smaguma pakāpi. Tas sakrīt ar *Rigden et al.* (2016)

pētījumu, kur noskaidrots, ka HOPS pacientu bronhu biopsijās epitēlija metaplāzija ir saistīta ar sliktākiem funkcionālajiem rādītājiem un HOPS smaguma pakāpi. Tāpat kā mūsu pētījumā, arī šajā pētījumā daudzrindu skropstiņepitēlija un epitēlija metaplāzijas atradnes kombinējās un bija fragmentētas. Diemžēl pētnieki līdz ar epitēlija metaplāzijas atradni noteica arī palielinātu agrīnas karcinoģenēzes marķieru ekspresiju, kas norāda uz bronhu karcinomas attīstības risku HOPS pacientiem (Rigden et al., 2016). Attiecīgi bronhu epitēlija metaplāzijas atradne rutīnas histoloģiskajos izmeklējumos ir saistāma gan ar sliktāku HOPS norisi, gan ar nelabvēlīgāku prognozi.

Lielākajā daļā HOPS pacientu plaušu audu noteicām nevienmērīgi sabiezētu bazālo membrānu, turklāt šī atradne nebija saistīta ar sliktākiem funkcionālajiem rādītājiem. Bazālās membrānas biezuma izmaiņas HOPS gadījumā variē no neizmainītas līdz mēreni vai pat izteikti sabiezētai, turklāt ir pretrunīgi dati, vai bazālā membrāna ir plānāka vai biezāka, vai līdzīga biezuma, salīdzinot ar atradni bronhiālās astmas gadījumā (Milanese et al., 2001; Fabbri et al., 2003; Cohen et al., 2007; Liesker et al., 2009; Soltani et al., 2010; Kosciuch et al., 2012; Arafah et al., 2018). Bazālās membrānas sabiezēšana bronhiālās astmas un HOPS gadījumos ir saistīta ar atšķirīgu molekulāro sastāvu, HOPS gadījumā mazāk saturot I tipa kolagēnu un laminīnu, bet vairāk IV tipa kolagēnu. Tiek norādīts, ka sabiezētas bazālās membrānas atradne nav saistīta ar sliktākiem funkcionālajiem rādītājiem (Liesker et al., 2009), kas sakrīt arī mūsu pētījumā noteikto. Bazālās membrānas sabiezēšana nav specifiska bronhiālajai astmai, jo to var atrast arī HOPS un citu respiratoro slimību gadījumā. Būtiski, ka sabiezēta bazālā membrāna varētu būt saistīta ar papildu slodzi gludajai muskulatūrai, mehāniski kavējot elpceļu sašaurināšanos gludās muskulatūras hiperplāzijas gadījumā un atbildes reakcijā uz kairinātāju ekspozīciju. Ar gļotādas kroku nolīdzināšanos, vienlaikus pastāvot gludās muskulatūras hiperplāzijai, variabli sabiezētas bazālās membrānas atradne varētu norādīt uz būtisku kompensatoru adaptāciju obstrukcijas novēršanā (Milanese et al., 2001).

Vairumam HOPS pacientu gļotādas saistaudos konstatējām fibrotiskas pārmaiņas ar daudzu, blīvi novietotu saistaudu kolagēno šķiedru kūlīšu atradni, starp kuriem vizualizējām retas saistaudu šūnas. Daļā HOPS pacientu audu kolagēno šķiedru kūlīši bija izvietoti haotiski un neregulāri. Fibrozes veidošanās ir saistīta ar oksidatīvo stresu, ko ierosina tabakas un cigarešu, kā arī citu substanču degšanas rezultātā radušies dūmi un izgarojumi (MacNee, 2001; Tuder & Petrache, 2012). Oksidatīvais stress audos aktivē matrices metaloproteināzes un iekaisuma citokīnus *IL-1*, *TNF-α*, *IL-8*, kas nodrošina remodelācijas procesus un uztur hronisku iekaisumu (Domej et al., 2014). Fibrotiskas pārmaiņas audos ir saistītas ar hronisku iekaisumu, kur galvenā

loma ir imūno (t.sk. *CD4+ Th*, *CD8+ T*, polimorfonukleāro šūnu, B limfocītu) šūnu un bronhu epitēlija šūnu producētiem audu faktoriem un to savstarpējai mijiedarbībai (Hogg, 2004; Yanagisawa et al., 2017). Papildus tam oksidatīvais stress aktivē neitrofilos leikocītus, makrofāgus un fibroblastus, izjauc T šūnu populāciju sadalījumu, izraisa fibrozi, apoptozi un traucē reģenerācijas norises (MacNee, 2001; Yoshida & Tuder, 2007). Fibrotiskie procesi ir viens no galvenajiem faktoriem, kādēļ HOPS gadījumā veidojas progresējoša elpceļu obstrukcija (Chung, 2005). Hoog et al. noskaidrojis, ka vēlāko (*GOLD III* un *IV*) HOPS stadiju gadījumā epitēlija pārmaiņu rezultātā epitēlija biezums palielinās pat par 100 %, bet gļotādas saistaudu, gludās muskulatūras un ārējā saistaudu apvalka biezums – par 50 %, salīdzinot ar atradni agrīnāko (*GOLD 0*) HOPS stadiju gadījumā. Tas norāda uz progresējošiem remodelācijas procesiem, ko veicina arī HOPS pasliktināšanās (Hogg et al., 2004).

Šie dati atbilst mūsu pētījumā noteiktajai statistiski nozīmīgajai saistībai starp fibrotisku pārmaiņu atradni un funkcionālajiem rādītājiem (FEV_1 (L), FEV_1 (%), *FVC* (L)), proti, fibrozes atradne bija saistīta ar sliktākiem funkcionālajiem rādītājiem. Visticamāk, ka pacientiem ar fibrozi elpceļos ir progresējoša elpceļu obstrukcija. Jāmin, ka fibrozes atradne nebija statistiski nozīmīgi saistīta ar HOPS ilgumu, smaguma pakāpi un smēķēšanas anamnēzi, ko varētu skaidrot ar HOPS variabilitāti, kā arī citu, paralēli notiekošu audu pārmaiņu ietekmi uz obstrukcijas apmēru. Tas ir, progresējošu obstrukciju HOPS gadījumā ierosina ne tikai fibroze, bet arī epitēlija metaplāzija, mukoīds epitēlijs, gludās muskulatūras hiperplāzija, bronhu dziedzeru hipertrofija, kā arī iekaisuma šūnu infiltrācijas rezultātā radies audu apjoma pieaugums (Chung, 2005).

Lielākajai daļai HOPS pacientu noteicām hipertrofētus bronhu dziedzerus ar liela izmēra sekretorajām daļām, kā arī sekrētu dziedzeru dobumos. Gļotaina sekrēta pastiprināta uzkrāšanās bronhu lūmenā ir saistīta ar dziedzeru hipertrofiju, turklāt bronhu dziedzeru sastāvā veidojas gļotaina sekrēta producējošu šūnu pārsvars pār serozo šūnu daudzumu (Dunnill et al., 1969; Evans & Koo, 2009; Fahy & Dickey, 2010). Šādu atradni noteicām arī mūsu pētījumā. Noteicām arī, ka hipertrofētu bronhu dziedzeru atradne nebija statistiski nozīmīgi saistīta ar HOPS ilgumu un smaguma pakāpi, smēķēšanas anamnēzi, plaušu funkcionālajiem rādītājiem, kā arī bronhoskopiskās izmeklēšanas atradni. Literatūrā atrasti pretrunīgi dati par to, vai gļotaina sekrēta pārprodukcija ir (Vestbo et al., 1996) vai nav (Peto et al., 1983) saistīta ar progresējoši nelabvēlīgāku HOPS norisi un samazinātiem funkcionālajiem rādītājiem. Turklāt gļotu pārprodukcija saistāma gan ar bronhu dziedzeru pārmaiņām, gan mukoīda epitēlija atradni (Kim & Nadel, 2004; Fahy & Dickey, 2010).

Papildus lielākajai daļai HOPS pacientu noteicām arī gludo miocītu hiperplāziju ar izteiktu gludo miocītu skaita palielināšanos, kā arī lielu skaitu un/vai liela izmēra gludo miocītu kūlīšiem. Gludās muskulatūras hiperplāzija un hipertrofija literatūrā visbiežāk minētas kā bronhiālai astmai specifiskas pārmaiņas (Aoshiba & Nagai, 2004; Chung, 2005), lai gan jaunāki pētījumi norāda uz gludās muskulatūras iesaisti arī HOPS patoģenēzē. Gludā muskulatūra elpceļos ir iesaistīta imūnās atbildes reakcijās (t.sk. iekaisuma reakcijās), kā arī var būtiski ietekmēt elpceļu izmēru. HOPS patoģenēzē jāmin tādas gludās muskulatūras pārmaiņas kā traucēti kontraktilitātes un atslābšanas mehānismi, gludo miocītu proliferācija un hipertrofija, dažādu citokīnu produkcija un pat pārveide, kā arī iekaisumu ierosinošu audu faktoru izdale. Papildus jāuzsver gludās muskulatūras iesaiste signālceļu pārveidē, remodelācijas un fibrozes procesos, kā arī strukturālā un funkcionālā adaptācijā šīm pārmaiņām (Yan et al., 2018).

Gludās muskulatūras šūnas bronhu sieniņā producē iekaisuma citokīnus *IL-6*, *IL-8*, kā arī *TNF-α*. Papildus jāmin gludās muskulatūras imūnās atbildes reakciju modulējošās īpašības kā atbildes reakciju uz *TNF-α* izdali, kas pastiprina iekaisuma procesu. To papildina iekaisuma šūnu (neitrofilo, eozinofilo leikocītu) iesaiste un pastiprināta aktivitāte, kas savukārt sekmē T šūnu piedalīšanos iekaisuma reakcijā. Gludās muskulatūras šūnas arī aktivē T limfocītus un dendrītiskās šūnas, kā arī veicina to diferenciāciju (Yan et al., 2018). Gludās muskulatūras šūnas papildus mijiedarbojas ar epitēlijšūnām, pastiprinot un sekmējot iekaisuma reakciju (Damera et al., 2009). Tāpat gludās muskulatūras šūnas piedalās bronhu remodelācijas notikumos, pastiprināti producējot matrices metaloproteināzes. Tās ne tikai ietekmē saistaudu ārpussūnu matrices sastāvu, degradācijas un reneģenrācijas procesu līdzsvaru saistaudos, bet kopā ar *TGF-β* arī atgriezeniski veicina gludās muskulatūras šūnu proliferāciju (Yan et al., 2018). Elpceļu gludās muskulatūras šūnām ir fantastiska spēja dažādu faktoru ietekmē adaptīvi mainīt savu fenotipu no vairāk proliferatīva, bet mazāk kontraktila, uz mazāk proliferatīvu, bet vairāk kontraktilu. Abos gadījumos gludā muskulatūra piedalās elpceļu obstrukcijā (Halayko et al., 2008). Dūmu kairinātāju un iekaisuma apstākļos elpceļu gludās muskulatūras šūnas iegūst proliferatīvo fenotipu, kas vairāk saistīts ar remodelācijas procesiem (Pera et al., 2010). Tā kā gludās muskulatūras kontraktilitāte un tās izraisīta pēctecīga elpceļu obstrukcija nav "fiksēts" stāvoklis, jādomā, ka gludās muskulatūras iesaiste HOPS patoģenēzē vairāk ir saistīta ar tās dalību dažādu audu faktoru (piemēram, iekaisuma un remodelācijas) signālpārnesē, bet mazāk – elpceļu obstrukcijas procesā. Tas varētu daļēji izskaidrot, kādēļ arī gludās muskulatūras hiperplāzija un hipertrofija mūsu pētījumā nebija nebija statistiski nozīmīgi saistīta ar HOPS ilgumu un smaguma pakāpi, smēķēšanas anamnēzi, plaušu funkcionālajiem rādītājiem, kā arī bronhoskopiskās izmeklēšanas atradni.

Mūsu pētījumā vairumam HOPS pacientu noteicām mikrocirkulācijas asinsvadu sieniņas sabiezēšanu gļotādas saistaudu plātnītē, kur ap tiem noteicām perivaskulāru fibrozi. Vaskularizācijas remodelācija ir viens no bronhu sienas remodelācijas notikumiem, kas HOPS gadījumā nav daudz pētīta. Tā tiek saistīta ar lielāku vaskularizācijas laukumu, asinsvadu diametru un izteiktāku *VEGF* un *TGF-β* atradni dažādās bronhu sienas lokalizācijās, t.sk. lielākajos elpceļos, bet kopumā vērtējama kā neizteikta (Zanini et al., 2009; Olivieri & Chetta, 2014).

Tā kā HOPS gadījumā novēro progresējošu gaisa plūsmas samazināšanos elpceļos, tā ir saistāma ar alveolāro hipoksiju. To papildina hipoksēmijas veidošanās, kas saistīta ar plaušu arteriālā spiediena palielināšanos un vaskulāro rezistenci (Chaouat et al., 2008). Alveolārā hipoksija ierosina reģionālu vazokonstrikciju, kas saistīta ar ventilācijas/perfūzijas līdzsvaru, turklāt ilgtermiņā veicina asinsvadu sieniņas iekšējā un vidējā apvalka sabiezēšanu, kā arī gludo miocītu parādīšanos bezmuskuļu arteriolās (Magee et al., 1988; Wright et al., 1992). Gludo miocītu parādīšanās novērojama arī sīkajos (20 μm izmēra) prekapilārajos asinsvados, ko skaidro ar to diferenciāciju no pericītiem (Chaouat et al., 2008). Asinsvadu remodelācija ir saistīta arī ar cigarešu dūmu ietekmi uz asinsvadu sieniņu (Sakao et al., 2014). Tā pētījumā ar dzīvniekiem noskaidrots, ka cigarešu dūmu ietekmē palielinājās mikrocirkulācijas asinsvadu skaits, kā arī gludās muskulatūras aktīna imūnreaktivitāte tajos, bet hroniskas hipoksijas apstākļos – izteiktāka elastīgo membrānu atradne (un elastīna produkcija) mazajos intrapulmonārajos asinsvados (Santos et al., 2002; Ferrer et al., 2011; Sakao et al., 2014). Bronhu mikrocirkulācijas asinsvadu remodelācijā būtiska nozīme ir arī fibrocītiem, fibroblastiem un asinsvadu gludajiem miocītiem, kas iekaisuma apstākļos ierosina tādu ECM elementu uzkrāšanos kā I un II tipa kolagēns, fibronektīns, kā arī heparānsulfāta proteoglikāni. Minētās ECM pārmaiņas asinsvadu sieniņā ir saistāmas ar asinsvadu elasticitātes samazināšanos, kā arī korelē ar HOPS smaguma pakāpi (Harkness et al., 2014).

Tāpat pētījumos analizēta pericītu iesaiste mikrocirkulācijas asinsvadu remodelācijā, kur tie saistīti ar *TGF-β1* faktora pastiprinātu izdali un gēna polimorfismu, kā arī pastiprinātu kolagēna izdali un kopumā perivaskulāru fibrozi (Rowley & Johnson, 2014; Kremis et al., 2016). Mikrocirkulācijas sabiezēta asinsvadu sieniņa mūsu pacientiem nebija saistīta ar HOPS ilgumu un smaguma pakāpi, smēķēšanas anamnēzi, plaušu funkcionālajiem rādītājiem, bronhoskopiskās izmeklēšanas atradni, kā arī vecumu. Tā kā vaskulārās ECM pārmaiņas ir cieši saistītas ar iekaisuma un remodelācijas procesiem bronhu sienā kopumā (Magee et al., 1988; Santos et al., 2002; Harkness et al., 2014; Olivieri & Chetta, 2014), jādomā, ka šī atradne ir saistīta ar indivīda specifiskām ECM pārmaiņām bronhu sienā.

Visu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos un bronhu dziedzeros vai ap tiem atradām iekaisuma šūnu infiltrāciju. Hroniska iekaisuma veidošanās un iekaisuma šūnu (galvenokārt makrofāgu, neitrofilo leikocītu, limfocītu, eozinofilo leikocītu) daudzuma palielināšanās lokāli bronhu sienā ir klasiska HOPS pazīme (Barnes, 2014). HOPS gadījumā hronisku iekaisumu raksturo izteikta imūno šūnu aktivācija un infiltrācija audos, kur vienlaikus mijiedarbojas neskaitāmas signālmolekulas, ko izdala gan imūnās, gan neimūnās šūnas (Taylor, 2010; Barnes, 2014). Iekaisuma reakcija pacientiem ar HOPS ietver gan iedzimtu, gan adaptīvu imūno reakciju, kas ir saistīta ar dendrītisko šūnu aktivizēšanu. Līdzīgs iekaisuma process un lokālo faktoru atradne ir sastopama smēķētājiem bez gaisa plūsmas ierobežojumiem, bet pacientiem ar HOPS šis iekaisums ir izteiktāks, turklāt vēl vairāk pastiprinās akūtu paasinājumu laikā (Barnes, 2016). HOPS pacientu bronhu biopsijas materiālā saistaudos tipiski atrod palielinātu neitrofilo un eozinofilo leikocītu, makrofāgu, T un B limfocītu, *CD4+* un *CD8+* T limfocītu daudzumu (Hogg et al., 2004; Barnes et al., 2006; Yoshida & Tuder, 2007; Brozyna et al., 2009). Neitrofilie leikocīti ir vienas no galvenajām iekaisuma šūnām HOPS patoģenēzē, turklāt tie ir cieši saistīti ar HOPS smaguma pakāpi un nelabvēlīgāku slimības norisi (Singh et al., 2010). Neitrofilo leikocītu infiltrācija vairāk ir saistīta ar agrīnu HOPS, savukārt *CD8+* limfocītu klātbūtne ir būtisks prognostisks faktors HOPS attīstībai indivīdiem, kas smēķē (Piqueras & Cosio, 2001). Tāpat arī jāmin makrofāgu (Barnes, 2004*b*), dendrītisko šūnu (Givi et al., 2012), tuklo šūnu (Mortaz et al., 2011), kā arī plazmocītu (Zhu et al., 2007) klātbūtne hroniska iekaisuma norisē HOPS gadījumā.

Kopumā imūnās šūnas ietekmē elpceļu destrukciju un remodelēšanu, tieši izdalot enzīmus un iekaisuma citokīnus vai netieši regulējot citu šūnu funkcijas. Dažādi imūno šūnu izdalītie faktori var veicināt elpceļu *ECM* destrukciju un remodelācijas procesus, turpretī citi faktori var pasargāt no audu bojājumiem un veicināt atjaunošanos (Wang et al., 2018). Mūsu pētījumā atradām limfocītu, neitrofilo leikocītu, plazmocītu, kā arī makrofāgus saturošus iekaisuma šūnu infiltrātus bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos un bronhu dziedzeros, kas apstiprina iekaisuma iesaisti HOPS morfopatoģenēzē. Daļai HOPS pacientu atradām arī eozinofilo leikocītu infiltrāciju bronhu epitēlijā un/vai saistaudos. Pacientiem ar HOPS atrod arī palielinātu eozinofilo leikocītu skaitu, turklāt eozinofilu atradne biežāk ir sastopama gļotādas saistaudos nekā epitēlijā (Pesci et al., 1998; Rutgers et al., 2000). Eozinofilo leikocītu infiltrāciju un ar tiem asociētu iekaisumu atrod 10–40 % HOPS gadījumu (George & Brightling, 2016). HOPS gadījumā būtiska klīniskā atradne ir neitrofilo leikocītu un strutu atrašana krēpās un bronhoalveolārajā skalojumā, kas tieši saistīta ar neitrofilo leikocītu infiltrāciju bronhu epitēlijā, dziedzeros un pie gludās muskulatūras (Chung & Adcock, 2008).

Iekaisuma šūnu infiltrācija mūsu pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos un bronhu dziedzeros variēja no neizteiktas līdz ļoti izteiktai, tomēr kopumā tā nebija izteikta bronhu epitēlijā un dziedzeros, bet bija mēreni, t.i., vairāk izteikta gļotādas saistaudos. Iekaisuma šūnu infiltrācijas pakāpe bronhu gļotādas saistaudos bija statistiski nozīmīgi lielāka nekā bronhu epitēlijā un bronhu dziedzeros, kā arī statistiski nozīmīgi lielāka bronhu epitēlijā nekā bronhu dziedzeros. Šī ir viena no būtiskākajām atradnēm, jo imūno šūnu infiltrācija dažādās lokalizācijās, turklāt salīdzinošā aspektā, ir maz aprakstīta. Tāpat kā mūsu pētījumā, literatūrā arī precīzi minētas iekaisuma šūnu infiltrācijas vietas bronhu epitēlijā, subepiteliāli un dziedzeros, papildus norādot biežāku neitrofilo leikocītu, eozinofilo leikocītu, makrofāgu, *CD8+* un *CD4+*, T limfocītu, B limfocītu, tuklo šūnu infiltrāciju (Saetta et al., 1997; Di Stefano et al., 1998; O'Donnell et al., 2006; Rennard et al., 2007; Wang et al., 2018).

Lai arī neveicām molekulāru imūno šūnu identifikāciju, izmantojot imūno šūnu specifiskos marķierus, jādomā, ka dažādu audu faktoru atradne, kura aprakstīta tālāk diskusijā, sniedz pietiekamu pamatojumu minēto imūno šūnu atradnei, tomēr šis virziens būtu novators tālākajos pētījumos nākotnē. Iekaisuma šūnu pārsvars saistaudos ir saistāms ar iekaisuma šūnu migrāciju no mikrocirkulācijas asinsvadiem tuvākajos saistaudos netālu no asinsvada endotēlija bazālās membrānas, kā arī tālāk uz citām vietām bronhu sieniņā, piemēram, epitēliju un tā virsmu (Rennard et al., 2007). Visiem mūsu HOPS pacientiem tika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības starp bronhoskopiski noteiktu hipertrofiju un iekaisuma šūnu infiltrācijas pakāpi bronhu gļotādas saistaudos, kur pretēji gaidītajam noteicām, ka hipertrofijas atradne bija saistīta ar mazāku iekaisuma šūnu infiltrācijas pakāpi gļotādas saistaudos, bet ne ar HOPS pacientu anamnēzes datiem un funkcionālajiem rādītājiem. Tā kā bronhu sieniņas sabiezēšanu un tālāku bronhu obstrukciju ierosina arī citas lokālās pārmaiņas (Chung, 2005), jādomā, ka iekaisuma šūnu infiltrācijas rezultātā radies audu apjoma pieaugums nav tik izteikts, lai vienatnē radītu obstrukciju un atbilstošu spirogrāfisko atradni, tas ir, obstrukcija veidojas, vienlaikus kombinējoties vairākām morfoloģiskām pārmaiņām kopā.

Lielākajai daļai HOPS pacientu gļotādas saistaudos noteicām iekaisuma šūnu infiltrāciju kopā ar granulācijas audiem, turklāt granulācijas audu atradne bija statistiski nozīmīgi saistīta ar izteiktāku iekaisuma šūnu infiltrāciju gļotādas saistaudos, kā arī ar ilgāku smēķēšanu (*p/g*). Granulācijas audu veidošanās HOPS gadījumā ir saistīta ar saistaudu un vaskularizācijas remodelācijas pārmaiņām pēc audu bojājuma kairinātāja ietekmē. Vaskularizācijas pārmaiņas (kā angioģenēze) un fibrozes veidošanās (kā *ECM* elementu uzkrāšanās) veicina sākotnēji izveidoto granulācijas audu pārbūvi un rētaudu veidošanos (Rennard et al., 2007), tādēļ granulācijas audu

atradne liecina par procesu hronisku norisi. Sekojot pētījumiem par brūču dzīšanu, audu bojājums kairinātāja ietekmē secīgi saistāms ar iekaisumu, granulācijas audu veidošanos un nobriešanu, kā arī rētaudu veidošanos vēlāk. Būtiski, ka ilgstoša un atkārtota kairinātāja ietekme (kāda tā ir ilgstošas smēķēšanas rezultātā) veicina iekaisuma šūnu infiltrāciju, citokīnu un citu faktoru izdali, kā arī audu reģenerācijas un remodelācijas procesus (Rennard et al., 2007), kas pamato granulācijas audu atradnes saistību ar lielāku iekaisuma šūnu daudzumu saistaudos un ilgstošāku smēķēšanas, t.i., dūmu kairinātāja ekspozīcijas anamnēzi.

Bronhu dziedzeru hipertrofija, gludās muskulatūras hiperplāzija, mukoīds epitēlijs, bronhu sieniņas sabiezēšana un luminmāla obstrukcija, ko veicina iekaisuma eksudāta un gļotāina sekrēta uzkrāšanās bronhos, ir cieši saistītas ar HOPS patoģenēzi, bet nav HOPS specifiskas norises. Savukārt epitēlija metaplāzija un elpceļu fibroze uzskatāmas par HOPS specifiskām pārmaiņām (Aoshiba & Nagai, 2004), turklāt mūsu pētījumā šīs atradnes bija saistītas ar sliktāku klīnisko atradni (funkcionālajiem rādītājiem) HOPS pacientiem. Jādomā, ka attiecīgi epitēlija metaplāzija un fibroze ir identificējamas kā būtiskākās lokālās pārmaiņas ar tiešu ietekmi uz klīnisko HOPS atradni, elpceļu obstrukcijas izpausmēm un nelabvēlīgāku HOPS prognozi, turpretī mukoīds epitēlijs, bazālās membrānas sabiezēšana, bronhu dziedzeru hipertrofija, gludās muskulatūras hiperplāzija varētu būt saistītas ar adaptīvām un kompensatorām lokālām pārmaiņām, regulācijas funkciju, kā arī HOPS norises un lokālo pārmaiņu variabilitāti.

4.2. Dažādu audu faktori relatīvi veselos plaušu audos

Kontroles grupas pacientu plaušu audos mēs atradām kopumā mazu visu pētāmo faktoru – *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-α*, *IL-7*, *IL-12*, *IL-10*, *TGF-β1*, *MMP-2*, *TIMP-2*, *Hsp-70*, *hBD-2*, *hBD-3* un *hBD-4* – imūnreaktīvo šūnu skaitu dažādās lokalizācijās. Kopumā kontroles grupas pacientu bronhu epitēlijā, bronhu skrimšļos, alveolārajā epitēlijā un starp alveolārajiem makrofāgiem mēs atradām vislielāko imūnreaktīvo šūnu skaitu. Atsevišķi no šīs atradnes jāizceļ statistiski nozīmīgi lielāks *IL-4*, *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu epitēlijā, lielāks *IL-8*, *TNF-α* un *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu skaits alveolāro makrofāgu kopā, *IL-8* imūnreaktīvo šūnu skaits gļotādas asinsvados un *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu skaits gļotādas saistaudos, salīdzinot ar šī paša faktora atradni citās lokalizācijās. Tāpat kontroles grupas pacientu audu materiālā noteicām vismazāko imūnreaktīvo šūnu skaitu gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā, dziedzeros. No šīs atradnes īpaši jāizceļ statistiski nozīmīgi mazāks *IL-6* un *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu gludajā muskulatūrā un statistiski nozīmīgi

mazāks *IL-12* saturošo alveolāro makrofāgu skaits. Piekrītam, ka šāda atradne skaidrojama ar dažādu faktoru pamata jeb "bāzes" līmeni relatīvas normas gadījumā un potenciālu mainību dažādu slimību gadījumā (Rohmann et al., 2011).

Jāuzsver, ka dažādas šūnas plaušu audos un to saistība ar citām veido un regulē dažādus signālceļus vietējās imunitātes veidošanai relatīvā veselības stāvoklī (Vareille et al., 2011). Imunitātes koncepcija jau sen ir pārskatīta, ņemot vērā iespējamo neimūno šūnu spēju izdalīt un reaģēt uz tādām signālmolekulām, kas ir "tipiskas" imūno reakciju norisē, tādējādi tiešā veidā piedaloties, piemēram, iekaisuma procesā. Kā pirmā struktūra, kas pakļauta ārvides iedarbībai, bronhu un alveolārais epitēlijs aktīvi regulē vietējo imunitāti. Nepārtrauktas kairinātāju un antigēnu iedarbības dēļ epitēlija šūnas var aktivēt lokālās imūnkompetentās šūnas vai ierosināt to hemotaksi uz bojājuma vietu. Epitēlija šūnas izmanto autokrīnu un parakrīnu signālpārnesi, lai nodrošinātu efektīvu šūnu savstarpējo saistību un tās regulāciju, t.sk. ar atgriezeniskās saites mehānismu, kas zināmā mērā ataino savdabīgu homeostāzi relatīvas normas apstākļos. Līdzīga funkcija noteikta alveolārajiem makrofāgiem, kas tieši saskaras ar ārvides faktoriem plaušu alveolārajā daļā (Barnes, 2004*b*; Hallstrand et al., 2014).

Interesanti, ka noteicām visu pētāmo faktoru, izņemot *IL-4* un *TNF-α*, izteiktāku imūnreaktīvo šūnu atradni arī **bronhu skrimslī, kur statistiski nozīmīgi lielāks bija *MMP-2*, *TIMP-2*, *hBD-2*, *hBD-3, hDB-4*** imūnreaktīvo šūnu skaits. Elpceļu hialīnais skrimslis ir slikti analizēts gan attiecībā uz relatīvas normas apstākļiem, gan slimību stāvokļiem. Pētījumu par dažādu faktoru atradni hialīnajā skrimslī praktiski nav. Plaušu hialīnajā skrimslī normas gadījumā (kontroles grupā) konstatēta *TGF-β1* imūnreaktivitāte, taču pētījumā analizēts dzīvnieku audu materiāls (Moreno et al., 1998). Hroniska bronhīta gadījumā, kas ir viena no HOPS izpausmēm (Kim & Criner, 2013), noteikti hondrolītiski procesi, proti, atrasts lielāks saistaudu *ECM* enzīmu, kā arī degradācijas produktu daudzums. Tāpat saistaudos blakus hialīnajam skrimslim noteikts iekaisuma process ar tuklo šūnu un makrofāgu iesaisti, turklāt minētās pārmaiņas netika novērotas kontroles grupas pacientu hialīnajā skrimslī (Tetlow et al., 1999). Līdzīgi kā, piemēram, epitēlijā, arī skimšļaudos relatīvas normas apstākļos dažādu faktoru atradne varētu norādīt uz dažādu signālmolekulu līdzsvarotu "bāzes" līmeni. Šo daudzo faktoru izteikta atradne skrimšļos varētu liecināt par hialīnā skrimšļa plastiskumu un potenciālu piedalīties dažādu audu pārmaiņu procesos arī HOPS gadījumā, tomēr precīzu skaidrojumu par dažu faktoru mērenu, bet citu salīdzinoši izteiktāku atradni skrimšļos vēl nevaram sniegt. Tomēr pieņemam, ka imūnreaktīvo šūnu atradne vai pat to trūkums citās lokalizācijās varētu būt skaidrojams ar šo struktūru mazāku iesaisti lokālajā signālpārnesē un maznozīmīgumu šūnu savstarpējo saistībā relatīvas normas apstākļos.

4.3. Citokīni HOPS skartu plaušu audos

Kopumā HOPS pacientu audu materiālā visvairāk imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu epitēlijā, saistaudos un asinsvados. No visiem pētītajiem audu faktoriem *IL-1α*, *IL-4*, *IL-8*, *IL-7*, *IL-12*, *IL-10*, *TGF-β1*, *MMP-2* un *TIMP-2* atradne bija starp visizteiktākajām bronhu epitēlijā, *IL-8*, *TNF-α*, *IL-7*, *IL-12*, *IL-10*, *TGF-β1*, *MMP-2*, *hBD-2* un *hBD-3* – gļotādas saistaudos, savukārt *IL-8*, *TNF-α*, *IL-7*, *IL-12*, *IL-10*, *TGF-β1* – asinsvados, salīdzinot ar to pašu faktoru atradni citās lokalizācijās. Atsevišķi no šīs atradnes jāizceļ statistiski nozīmīgi lielāks *IL-1α*, *IL-4*, *IL-7*, *IL-8*, *IL-10*, *MMP-2* un *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu epitēlijā. Savukārt vismazāko imūnreaktīvo šūnu skaitu noteicām bronhu gludajā muskulatūrā un bronhu dziedzeros HOPS pacientu audu materiālā, turklāt statistiski nozīmīgi mazāk *IL-7*, *IL-8*, *IL-10*, *IL-12*, *hBD-3* un *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu bronhu gludajā muskulatūrā.

Mazāks *IL-4*, *IL-7*, *IL-10* un *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaits dažādās lokalizācijās pacientiem ar ļoti smagas norises HOPS (*GOLD 4*) rosina domāt par šo faktoru klīniski prognostisko nozīmi.

Pirms apspriest katra citokīna nozīmi HOPS morfopatoģenēzē, svarīgi uzsvērt kopīgo citokīnu nozīmi. Piemēram, iekaisuma citokīnus (piemēram, *IL-8* un *TNF-α*) izteikti izdala gan imūnās, gan bronhu sienas audu šūnas (piemēram, neitrofilie leikocīti, audu makrofāgi, bronhu epitēlija šūnas), kas kopā organizē iekaisuma procesus (Barnes, 2004*a*). Šūnu bojājumu laikā izdalītais karstuma šoka olbaltumvielu *Hsp-70* vēl vairāk stimulē *IL-6* un *IL-8* izdalīšanos, sasaistot šūnu un audu bojājumus ar iekaisuma procesu (Sarir et al., 2008). HOPS patoģenēze ir saistīta ar *IL-1* (*IL-1α*, *IL-1β*) (Hulina-Tomašković et al., 2019), *IL-6*, *IL-8* (Gabryelska et al., 2019), *IL-4*, *IL-7* (Perotin et al., 2014; Wu et al., 2014; Shibata et al., 2018), *IL-10* (Wei & Sheng Li, 2018), *IL-12* (Castellucci et al., 2015) un *TNF-α* (Zhou et al., 2018) lokālu izdali audos, kas nosaka hronisku un nepārtrauktu iekaisumu HOPS gadījumā (Bai et al., 2019). Viennozīmīgi visi lokāli audos izdalītie faktori ietekmē HOPS imūno šūnu profilu. Īpaši svarīgi pieminēt neimūno šūnu (piemēram, epitēlija šūnu, fibroblastu) iesaisti šūnu savstarpējo saistībā, kā arī molekulāros mehānismus un signālpārneses, kas vēl vairāk ietekmē HOPS morfoloģiskās pārmaiņas. Kopumā tiek uzskatīts, ka HOPS ir saistīts ar dažādiem citokīniem un/vai lielu to skaitu un mijiedarbību, turklāt līdz šim evidenti noteikts lokāli palielināts *IL-1*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-7*, *IL-8*, *IL -12*, *TNF-α* daudzums HOPS skartos audos (Caramori et al., 2016; Cho et al., 2019). Pētījumos ir aprakstīta

Th1 iekaisuma citokīnu *IL-1*, *IL-8*, *IL-12* un *TNF-α*, kā arī *Th2* iekaisuma citokīnu *IL-6* un *IL-10* saistība ar HOPS (Baines et al., 2011).

HOPS pacientiem visvairāk ***IL-1α*** imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu saistaudos un bronhu epitēlijā, turklāt *IL-1α* atradne epitēlijā bija statistiski nozīmīgi visizteiktākā. HOPS pacientiem dažādās lokalizācijās *IL-1α* atradne kopumā bija statistiski nozīmīgi saistīta ar *IL-4*, *IL-6*, *IL-10, MMP-2*, *hBD-2*, kā arī *hBD-3* atradni, no kā jāizceļ īpaši izteikta *IL-1α* saistība ar citu faktoru atradni bronhu epitēlijā un dziedzeros. Visizteiktākā *IL-1α* saistība bija ar *IL-4* un *IL-6* vairākās lokalizācijās. Noteicām statistiski nozīmīgi vairāk *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros, salīdzinot ar kontroles grupu. Tā kā *IL-1* saimes faktori (t.sk. *IL-1α*) ir saistīti ar iedzimtās un iegūtās imunitātes funkcijām, turklāt *IL-1α* ir viens no galvenajiem iekaisuma citokīniem (Garlanda et al., 2013), *IL-1α* atradne kontroles grupas pacientu audos vērtējama kā neizteikta iekaisuma reakcijas pazīme fizioloģiskas normas apstākļos uz persistējošu saskari ar ārvidi, kas saistīta arī ar citokīnu *IL-4*, *IL-6*, *IL-7* un *IL-10* savstarpējo mijiedarbību. Lai gan zināms, ka *IL-1α* regulē dažādus ar iekaisuma procesu saistītus citokīnus (t.i., ne tikai iekaisuma citokīnus), atsevišķi citokīni regulē arī *IL-1α* izdali. Dzīvnieku eksperimentā ar veselu indivīdu atbildes reakciju pret gāzveida kairinātāju noskaidrots, ka *IL-1α*, ko izdala alveolārie makrofāgi, stimulē alveolārās epitēlijšūnas un atbildes reakcijā rosina tās izdalīt dažādus citokīnus, veicinot neitrofilo leikocītu aktivāciju un iekaisuma procesa sākumu (Manzer et al., 2008). Normas apstākļos epitēlijšūnas gan izdala *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6* un *IL-10*, gan saņem šo faktoru ierosinošus signālus (Vareille et al., 2011; Hallstrand et al., 2014; Lambrecht & Hammad, 2014). *IL-1α* prekursors atrodas elpceļu epitēlijā, tādēļ elpceļu epitēlija šūnas tiek pētītas kā *IL-1α* citokīna avots (Iwasaki & Medzhitov, 2015). Tiklīdz epitēlijšūnās veidojas *IL-1α*, secīgi pēc tam novēro citu citokīnu produkcijas kaskādi. Jādomā, ka dažādu citokīnu savstarpējās regulācijā vispirms notiek *IL-1α* izdale, bet tikai pēc tam seko citu faktoru izdale. Vēlamies arī uzsvērt *IL-1α* un citus ciokīnus savstarpējās mijiedarbības aspektā relatīvi veselu plaušu audos.

IL-1α ir saistīts ar spēju uzsākt iekaisuma reakciju, kā arī nodrošināt turpmāku iekaisuma uzturēšanu un pastiprināšanu HOPS gadījumā, kur bronhu epitēlijs nosaukts kā viena no galvenajām *IL-1α* produkcijas vietām. Tālāka *IL-1α* izdale no vēl citām šūnām var ierosināt citu citokīnu signālpārnešu kaskādi un uzsākt vai uzturēt iekaisuma procesu, t.sk. hronisku iekaisumu ilgstošā laika periodā, ja kairinātāja ietekme netiek eliminēta (Garlanda et al., 2013). Nepārtraukta gāzveida kairinātāju iedarbība var ietekmēt dažādu citokīnu izdalīšanos elpceļu epitēlija šūnās. Ir ziņojumi par elpceļu epitēlija šūnu "HOPS fenotipu", kas saistīts ar epitēlijšūnu spēju pastiprināti

atbrīvot dažādus citokīnus vai, pretēji, ierobežot to izdali (Nadigel et al., 2013). Elpceļu epitēlija šūnas aktivizē un tālāk atbrīvo dažādus citokīnus, piemēram, *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8* un *IL-10* (Vareille et al., 2011; Hallstrand et al., 2014). Turklāt epitēlija šūnas ir spējīgas ražot iekaisuma, pretiekaisuma un regulējošos mediatorus – *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-α*, reaģējot uz dažādiem stimuliem (Barnes, 2018, Zeng et al., 2018). Epitēlijšūnu izdalītie iekaisuma citokīni *IL-1α* un *IL-6* spēj aktivizēt un nodrošināt šūnu savstarpējo saistību ar imūnajām un stromas šūnām gļotādas saistaudos, kā arī veicināt iekaisuma šūnu migrāciju (Vareille et al., 2011). Svarīgi, ka īpaši *IL-1α* pat palielina epitēlija šūnu gatavību un iesaisti imūnās atbildes reakcijā caur autokrīno stimulāciju (Munkholm & Mortensen, 2014). Šī atradne liek mums domāt, ka *IL-1α* ir uzskatāms par vienu no agrīnākajiem iekaisuma mediatoriem HOPS gadījumā un tādējādi *IL-1α* saistāms ar kompleksu iekaisuma procesa uzsākšanu, uzturēšanu un pastiprināšanu HOPS gadījumā ar visvairāk izceltu elpceļu epitēlija lomu šajās norisēs.

HOPS pacientiem arī noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu atradni gļotādas saistaudos saistībā ar sabiezētu mikrocirkulācijas asinsvadu sieniņu. Tas daļēji sakrīt ar citu pētnieku konstatēto, proti, ka *IL-1α* ir saistīts ar fibrozes veidošanos secīgi pēc akūta iekaisuma (Borthwick, 2016). Turklāt izpētīts, ka fibrozes veidošanās procesā *IL-1α* izdales lokalizācija var būt bojāts epitēlijs, bet *IL-1α* realizētie efekti (t.sk. fibroblastu aktivizācija) – subepitēliālie saistaudi (Suwara et al., 2014). Tā kā noteicām visvairāk *IL-1α* bronhu epitēlijā, kā arī būtisku *IL-1α* daudzuma palielināšanos HOPS gadījumā, salīdzinot ar kontroles grupu, jādomā, ka *IL-1α* ir nozīmīgi saistāms ar asinsvadu sieniņu sabiezēšanu kā vienu no remodelācijas pārmaiņām un būtisku iekaisuma reakcijas fonu.

Kopumā HOPS pacientiem viennozīmīgi visvairāk ***IL-4*** imūnreaktīvo šūnu noteicām šūnu bronhu epitēlijā, turklāt *IL-4* atradne epitēlijā bija statistiski nozīmīgi visizteiktākā. HOPS pacientiem dažādās lokalizācijās *IL-4* atradne kopumā bija statistiski nozīmīgi saistīta ar *IL-1α*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *TNF-α*, *TGF-β1*, *MMP-2*, *TIMP-2*, *hBD-2*, kā arī *hBD-3* atradni dažādās lokalizācijās, no kā jāizceļ īpaši izteikta *IL-4* saistība ar citu faktoru atradni bronhu epitēlijā un dziedzeros. Noteicām statistiski nozīmīgi vairāk *IL-4* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, saistaudos, asinsvados, gludajā muskulatūrā un dziedzeros, salīdzinot ar kontroles grupu.

Tā kā minētā atradne *IL-4* un *IL-1α* bija līdzīga, pieņemam, ka IL-4 veic virkni svarīgu funkciju HOPS gadījumā. Piemēram, *IL-4* ietekmē palielinās fibroblastu proliferācija un *ECM* komponenšu produkcija, kas veicina fibrozes veidošanos (Luzina et al., 2015). *IL-4* signālpārnese ir saistīta ar HOPS patoģenēzi, kuras norisē lielam daudzumam imūno šūnu novēro *IL-4* produkcijas aktivitāti. *IL-4* galvenie produkcijas avoti ir *Th2* šūnas, tuklās šūnas, bazofilie leikocīti,

kā arī eozinofilie leikocīti, bet galvenās funkcijas saistītas ar eosinofilo leikocītu pastiprinātu veidošanos, *Th2* limfocītu skaita palielināšanos, bet *Th1* limfocītu skaita samazināšanos, *IgE* produkcijas pastiprināšanos, kā arī izteiktāku mucīna produkciju un kausveida gļotšūnu skaita daudzuma palielināšanos (Barnes et al., 2009). Plazmocīti, kuru izvietojums saistīts ar bronhu dziedzeriem, producē *IL-4*, kas savukārt veicina gļotu pārprodukciju hroniska bronhīta un HOPS gadījumā. Imūno šūnu infiltrācija dažādās lokalizācijās sekmē *IL-4* iedarbību gan uz mērķstruktūrām, kas saistītas ar imūno atbildes reakciju (t.i., citām imūnajām šūnām), gan struktūrām, kuru uzbūvē un funkcijā novēro būtiskas pārmaiņas *IL-4* ietekmē (Zhu et al., 2007). Līdzīga funkcija noteikta *CD8+* T limfocītiem, kuru producētais *IL-4* veicina gļotu hipersekrēciju, kas raksturīga hroniskam bronhītam (Miotto et al., 2003). Tāpat arī *IL-4* veicina pašu T limfocītu diferenciāciju (Barnes et al., 2009). Tuklās šūnas arī ir būtisks *IL-4* avots, turklāt to izdalītais *IL-4* ietekmē T limfocītu funkcijas, izraisa bronhu dziedzeru hiperplāziju un gļotu pārprodukciju, kā arī gludās muskulatūras šūnu hiperplāziju un hipertrofiju (Kumar & Sharma, 2010). Lai gan statistiski nozīmīgu *IL-4* saistību ar minētajām pārmaiņām mūsu pētījumā nenoteicām, jādomā, ka *IL-4* vismaz daļēji varētu būt saistīts ar iepriekš minētajām morfoloģiskajām pārmaiņām, bet individuālā apmērā un klātesot citu norišu ietekmei. Savukārt *IL-4* atradnes līdzība ar *IL-1α* atradni, turklāt izteiktāks imūnreaktīvo šūnu daudzums bronhu epitēlijā varētu norādīt uz līdzīgu *IL-4* izdali epitēlija kairinājuma apstākļos. Līdzīgā *IL-1α* un *IL-4* atradne kontroles grupas pacientu alveolāro makrofāgu, bet HOPS pacientu bronhu epitēlijā rosina domāt par elpceļu daļu iesaisti atbildes reakcijā uz kairinātājiem normas un slimības gadījumos, kā arī *IL-1α* un *IL-4* fiksētu mijiedarbību.

HOPS pacientiem visvairāk ***IL-6*** imūnreaktīvo šūnu noteicām gļotādas asinsvados un bronhu epitēlijā, turklāt atradne bronhu epitēlijā bija statistiski nozīmīgi visizteiktākā. HOPS pacientu audos *IL-6* atradne bija statistiski nozīmīgi tieši saistīta ar *IL-8*, *IL-10* atradni bronhu epitēlijā un *TIMP-2* atradni dziedzeros. Noteicām statistiski nozīmīgi vairāk *IL-6* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros, salīdzinot ar kontroles grupu. Zinot, ka *IL-6* inducē citu citokīnu izdali, pieņemam, ka šī funkcija ir aktuāla visās augstākminētajās lokalizācijās. Tomēr *IL-6* pētītas arī reģeneratīvas un aizsargfunkcijas (Scheller et al., 2011). *IL-6* funkcijas ir līdzatkarīgas no citu audu faktoru atradnes lokāli audos, kur daudzu faktoru klātbūtnē *IL-6* var veikt diametrāli pretējas funkcijas, t.i., funkcionējot kā iekaisuma un pretiekaisuma citokīns (Barnes, 2004*a*). *IL-6* ir pleiotropisks citokīns, kas kontrolē T šūnu infiltrāciju plaušās, veicina gļotu sekrēciju, sekmē tuklo šūnu proliferāciju un kontrakcijas bronhu gludās muskulatūras šūnās (Xia et al., 2013; Luzina et al., 2015). Svarīgi, ka *IL-6* regulē citu šūnu regulējošu funkciju, kā arī realizē imūnmodulējošu

funkciju, t.sk. gludajā muskulatūrā (Xia et al., 2013). *IL-6* tiek izdalīts agrīni infekcijas apstākļos no veselajām šūnām, salīdzinot ar inficētajām šūnām, saistot šādu atradni ar *IL-6* regulācijas potenciālu (Copenhaver et al., 2015). Galvenie *IL-6* avoti ir struktūras, kas vairāk pakļautas gaisā esošajiem antigēniem, tomēr *IL-6* lielā mērā izdala veselas šūnas, nevis kairinātāju bojātas šūnas, tādēļ izpratni par *IL-6* funkcijām varētu skaidrot ar *IL-6* starpnieka lomu dažādās signālpārnesēs, nevis *IL-6* lomu iekaisuma reakciju ierosināšanā. Tas daļēji varētu izskaidrot, kādēļ HOPS gadījumā bronhu epitēlijā, kurš ir pirmā struktūra, kas pakļauta gāzveida kairinātājiem, *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaits ir līdzīgs tam, kāds tas tika noteikts kontroles grupā. Tomēr HOPS pacientiem arī noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *IL-6* imūnreaktīvo šūnu atradni gļotādas saistaudos saistībā ar bronhu epitēlija metaplāziju, kas rosina domāt par *IL-6* palielinātu produkciju saistaudos epitēlija bojājuma gadījumā, visticamāk, metaplazēta epitēlija šūnu izdalītu citu faktoru ierosinoša efekta rezultātā. Papildus ar *IL-6* starpniecību saistītas profibrotiskas pārmaiņas plaušu audos (Xia et al., 2013; Luzina et al., 2015). HOPS pacientiem arī noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *IL-6* imūnreaktīvo šūnu atradni gļotādas saistaudos saistībā ar sabiezētu mikrocirkulācijas asinsvadu sieniņu, ko varētu skaidrot ar *IL-6* ierosinātu fibrozi.

HOPS pacientiem visvairāk ***IL-8*** imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu epitēlijā, kas bija arī statistiski nozīmīga atradne. Un *IL-8* atradne bija statistiski nozīmīgi saistīta ar *TNF-α*, *IL-7, IL-10, TGF-β1, MMP-2, TIMP-2, hBD-2* atradni dažādās lokalizācijās. Īpaši izteikta šī savstarpējā saistība bija starp *IL-8* un *IL-7*, *IL-10*, kā arī *TIMP-2* atradni savstarpēji dažādās lokalizācijās. Noteicām statistiski nozīmīgi vairāk *IL-8* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, saistaudos, gludajā muskulatūrā un dziedzeros, salīdzinot ar kontroles grupu, kas liecina par to, ka šis citokīns tieši iesaistīts minēto struktūru funkcijās iekaisuma apstākļos. Citokīns *IL-8* parasti piedalās iekaisuma procesos, kas saistīti ar neitrofilo leikocītu iesaisti (Barnes, 2001*b*). Kopumā HOPS skartos plaušu audos *IL-8* plaušās producē neitrofilie leikocīti, T limfocīti, monocīti, makrofāgi (t.sk. audu makrofāgi), *NK* šūnas un tuklās šūnas (Mukaida, 2003), kā arī elpceļu epitēlijšūnas, fibroblasti, endoteliocīti un gludie miocīti (van Eeden & Terashima, 2000; Mukaida, 2003; de Boer et al., 2007; Sarir et al., 2008). Pētījumi par tuklo šūnu iesaisti ar alerģisko reakciju nesaistītu patoloģiju, t.sk. HOPS gadījumā (Mortaz et al., 2011), norāda uz tuklo šūnu spēju producēt *IL-8* (Small-Howard & Turner, 2005) un *TNF-α* (Metcalfe et al., 1997), kas ir būtiskākie iekaisuma citokīni HOPS patoģenēzē un izraisa neitrofilo leikocītu mediētu iekaisumu (Barnes, 2014). Viens no galvenajiem iekaisuma citokīnu *IL-8* avotiem ir plaušu elpceļu epitēlijs (Sarir et al., 2008; Nadigel et al., 2013), kas izskaidro *IL-8* atradni mūsu pētījumā, kur noteicām izteikti vairāk *IL-8* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā.

Pētot *IL-8* atradnes saistību ar *IL-7*, turklāt HOPS pacientiem, praktiski nav literatūras par šo citokīnu savstarpējo mijiedarbību. *IL-8* plaušās ierosina hemopoēzi, hemopoētisko šūnu mobilizāciju un aktivē monocītu-makrofāgu sistēmu, nodrošina leikocītu (neitrofilo, bazofilo, T limfocītu, B limfocītu) un makrofāgu hemotaksi un aktivāciju, koordinē neitrofilo un endoteliocītu savstarpējo mijiedarbību un netiešu neitrofilo migrāciju, sāk iekaisumu ar neitrofilo sekvestrāciju, ekstravazāciju, ierosina leikocītu degranulāciju un asinsvadu caurlaidības palielināšanos, kā arī stimulē angioģenēzi (van Eeden & Terashima, 2000; Mukaida, 2003; Sarir et al., 2008; Allen & Kurdowska, 2014). Domājot par *IL-7* līdzīgu regulatoro lomu (Dooms, 2013; Zaunders et al., 2014), šī *IL-8* un *IL-7* saistība varētu būt saistīta ar iekaisuma reakcijas uzturēšanu un iekaisuma šūnu attīstības, diferenciācijas un funkcionalitātes regulāciju.

Savukārt *IL-10* tieši inhibē *IL-8* izdali no imūnajām šūnām (Taylor et al., 2007; Commins et al., 2008; Castellucci et al., 2015; Higaki et al., 2015), kas varētu skaidrot *IL-8* un *IL-10* savstarpējo saistību, proti, *IL-10* kavē *IL-8* efektus un normalizē iekaisuma procesus, tādējādi mazinot potenciālo audu bojājumu.

IL-8 aktivētie neitrofilie leikocīti degranulējas, izdalot serīna proteāzes un matrices metalloproteināzes, kas tālāk izraisa epitēlija, *ECM* bojājumu un elpceļu remodelāciju. Paralēli tam izdalās arī augšanas faktori, kas darbojas tieši pretēji, – veicina audu atjaunošanos. Šo procesu līdzsvaru nosaka citu faktoru izdale audos, kas savukārt nosaka vai nu destrukcijas procesu, vai arī reģenerācijas procesu pārsvaru (de Boer et al., 2007). Līdzīgi kā *IL-10*, arī *TIMP-2* varētu būt līdzīga ,t.i., kavējoša ietekme uz *IL-8*. kas varētu skaidrot *IL-8* un *TIMP-2* ciešo saistību. HOPS pacientiem arī noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *IL-8* imūnreaktīvo šūnu atradni bronhu epitēlijā un dziedzeros saistībā ar bronhoskopiski noteiktu sieniņas hipertrofiju. Iespējams, *TIMP-2*, nomācoši regulējot *IL-8*, vienlaikus veicina fibrozes veidošanos, kas ir viena no galvenajām *TIMP-2* funkcijām (Arpino et al., 2015).

HOPS pacientiem arī noteicām statistiski nozīmīgi mazāku *IL-8* imūnreaktīvo šūnu atradni bronhu epitēlijā un dziedzeros saistībā ar bronhu epitēlija metaplāziju. *Nadigel et al.* noteica, ka veselu cilvēku bronhu / trahejas epitēlija šūnas pastiprināti izdalīja *IL-8*, nekavējoties reaģējot uz cigarešu dūmiem, savukārt HOPS skartu indivīdu bronhu / trahejas epitēlija šūnas izdalīja mazāk *IL-8* (Nadigel et al., 2013), kas varētu norādīt uz metaplazēta elpceļu epitēlija šūnu funkcionāliem traucējumiem un iesaisti iekaisuma procesā.

HOPS pacientiem visvairāk ***TNF-α*** imūnreaktīvo šūnu noteicām saistaudos un bronhu epitēlijā, kā arī asinsvados. HOPS pacientu audos *TNF-α* atradne bija statistiski nozīmīgi saistīta ar *MMP-2*, *TIMP-2*, *hBD-2*, *hBD-3*, *hBD-4* atradni dažādās lokalizācijās. Noteicām statistiski

nozīmīgi vairāk *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, saistaudos, asinsvados, gludajā muskulatūrā un dziedzeros. *TNF-α* ir viens no iekaisuma "dziļuma" rādītājiem, kas mūsu HOPS pacientiem acīmredzot visaktīvāk skar bronhu gļotādu, īpaši saistaudus. *TNF-α*, ko atbrīvo elpceļu epitēlija šūnas un makrofāgi, uzsāk iekaisuma procesus un ir viens no visātrāk izdalītajiem iekaisuma citokīniem (Brusselle et al., 2011), turklāt *TNF-α* izraisa citu iekaisuma citokīnu izdalīšanos (piemēram, *IL-8* no imūno šūnām, elpceļu epitēlija šūnām un saistaudu fibroblastiem), kuriem kopā ir plašas iekaisumu ierosinošas īpašības (van den Berg et al.; 2005; Sarir et al., 2008). Sakarā ar iekaisuma citokīnu stimulāciju (piemēram, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-α*), dažādas imūnās šūnas piedalās iekaisuma reakcijās, kas secīgi vēlāk saistās arī ar turpmāku elpceļu sienas remodelāciju (Srivastava et al., 2007). Eksperimentālajā HOPS modelī dzīvnieku plaušās noteikta *IL-6* un *TNF-α* paaugstināta ekspresija, salīdzinot ar kontroli (Li et al., 2016). Augsts *IL-8* un *TNF-α* līmenis kopā HOPS slimnieku plaušu audos var norādīt uz pārmērīgu iekaisumu atbildes reakciju pret kairinātāja izraisītu audu bojājumu. Diemžēl iekaisuma vidē *TNF-α* izkļūst no fizioloģiski nomācošas *IL-10* ietekmes (Castellucci et al., 2015). Tas varētu skaidrot, kādēļ kontroles grupas pacientu audos noteicām *TNF-α* atradnes saistību ar *IL-10*, bet HOPS pacientu audos – ne.

HOPS pacientiem arī noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu atradni gļotādas asinsvados saistībā ar fibrozes atradni. Zināms, ka *TNF-α* ierosina *MMP-2* izdalīšanos HOPS skartu audu saistaudos (Lagente et al., 2005), taču audu remodelācijas līdzsvara uzturēšanā *MMP-2* izdale ir arī cieši saistīta ar *TIMP-2* izdali (Gueders et al., 2006; Postma & Timens, 2006; Rohani & Parks, 2015). *TGF-β1*, kas pakļauts *TNF-α* iedarbībai, samazināja aktīvo *MMP-2* un kopējo *MMP-2* sintēzi plaušu fibroblastos, kas liek domāt, ka *TGF-β1*, *MMP-2*, *TIMP-2* un *TNF -α* varētu būt savstarpēji saistīti plaušu iekaisumā un fibrozē (Ye et al., 2011). Līdzīgi novērojumi tika ziņoti, izmantojot peles modeli, kur plaušu audos, kas pakļauti *TNF-α* izteiktākai ietekmei, bija iekaisums un palielināta *MMP-2* un *TGF-β* ekspresija, bet samazināta *TIMP-2* ekspresija (Thomson et al., 2012). Tā kā HOPS pacientu audos noteicām *TNF-α* saistību ar *MMP-2* un *TIMP-2*, jādomā, ka *TNF-α* un fibrozes atradni nosaka *MMP-2*, *TIMP-2* un *TGF-β1* savstarpējā mijiedarbība, turklāt *TNF-α* piedalās remodelācijā.

Zināms, ka *hBD*-2 (Kao et al., 2004; Li et al., 2015) un *hBD-3* (Harder et al., 2001; Dhople et al., 2006) izdali elpceļu epitēlijšūnu kultūrā ierosina *TNF-α*, tādēļ *TNF-α* atradne gan kontroles grupas, gan HOPS pacientu audos saistībā ar *hBD-2*, *hBD-3*, *hBD-4* atradni varētu būt saistīta ar antimikrobās aizsardzības regulāciju iekaisuma apstākļos. Tiesa, *TNF-α* neiedarbojas uz *hBD-4* ekspresiju (García et al., 2001*a*), jādomā, ka minēto atradni varētu skaidrot ar *hBD-4* strukturālo un funkcionālo saistību ar atsevišķiem defensīniem (García et al., 2001*a*; Jarczak et al., 2013).

HOPS pacientiem arī visvairāk ***IL-7*** imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu epitēlijā, turklāt šī atradne bija statistiski nozīmīga. HOPS pacientiem dažādās lokalizācijās *IL-7* atradne bija statistiski nozīmīgi saistīta ar *IL-10*, *TGF-β1*, *MMP-s*, *TIMP-2* atradni. Noteicām statistiski nozīmīgi vairāk *IL-4* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, saistaudos, asinsvados, gludajā muskulatūrā un dziedzeros, salīdzinot ar kontroles grupu. Iepriekš pārspriestā *IL-7* saistība ar iekaisuma procesa norises un šūnu regulāciju, kas varētu būt *IL-7* un *IL-8* savstarpējās mijiedarbības skaidrojums, varētu iezīmēt arī *IL-10* līdzdalību šajā savienībā, jo savukārt *IL-8* ir cieši saistīts ar *IL-10*. Diemžēl vienotu *IL-7*, *IL-8*, *IL-10* savstarpējās saistības skaidrojumu literatūrā neatradām, tomēr pieņemam, ka visi minētie citokīni ir saistīti ar T limfocītu subpopulācijām (Mukaida, 2003; Sarir et al., 2008; Dooms, 2013; Allen & Kurdowska, 2014; Zaunders et al., 2014; Castellucci et al., 2015; Higaki et al., 2015; Akdis et al., 2016). Zināms, ka pretaudzēju imunitātē *IL-7* ir nozīmīgs T šūnu veidošanās, nobriešanas un funkcionēšanas homeostāzē, tas arī veicina T šūnu iesaisti imūnajās reakcijās, līdz ar to kopumā veicina imūnās sistēmas kapacitāti un potenciālu. *IL-7* ir spēja nomākt imūnsupresīvus imunitātes efektus, uzlabojot kopējo imunitāti (Gao et al., 2015). Tādēļ jādomā, ka *IL-7* izteikti ciešā saistība ar *IL-8* un *IL-10* ir skaidrojama iekaisuma un pretiekaisuma reakciju stabilizējošā aspektā, līdzsvarojot iekaisuma un pretiekaisuma reakciju negatīvos aspektus.

HOPS pacientiem visvairāk ***IL-12*** imūnreaktīvo šūnu noteicām asinsvados, saistaudos, kā arī bronhu epitēlijā. Šeit dažādu lokalizāciju *IL-12* atradne bija vidēji cieši saistīta ar *IL-10*, *Hsp-70* un *hBD-3* atradni. Statistiski nozīmīgi vairāk *IL-12* imūnreaktīvo šūnu noteicām HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos un asinsvados, bet statistiski nozīmīgi mazāk – bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros. Peļu plaušu audos *IL-12* veicina remodelācijas procesus un fibrozi, kā arī ierosina *TGF-β1* gēna ekspresiju un produkciju audos (Hackett et al., 2014), tādēļ jādomā, ka *IL-12* funkcija gan veselu, gan slimu indivīdu plaušu audos varētu būt saistīta ar reģenerācijas procesiem. Savukārt, *IL-12* un *hBD-3* savstarpējā saikne, iespējams, norāda uz to, ka abus faktorus saista imūno šūnu regulējoša funkcija (Barnes, 2001*b*; Nagaoka et al., 2008; Commins et al., 2010; Wu et al., 2011; Haarmann et al., 2015). *IL-12* un *IL-10* savstarpējā atradne skaidrojama ar *IL-10* inhibējošu ietekmi uz *IL-12* izdali no imūnajām šūnām, kā arī *IL-10* nomāc *IL-12* ar makrofāgu starpniecību (Taylor et al., 2007; Commins et al., 2008; Castellucci et al., 2015; Higaki et al., 2015). Zināms, ka karstuma šoka proteīni šūnu bojājuma gadījumā ierosina *IL-12* izdali no monocītiem, makrofāgiem un dendrītiskajām šūnām (Tsan & Gao, 2004), kas varētu iezīmēt glandulocītu bojājumu HOPS pacientu bronhu dziedzeros. Tādējādi *IL-12* loma HOPS morfopatoģenēzē, par kuru literatūrā praktiski datu nav, uzskatāma par novatoru un oriģinālu.

Kopumā HOPS pacientiem visvairāk ***IL-10*** imūnreaktīvo šūnu noteicām saistaudos, asinsvados, kā arī bronhu epitēlijā, turklāt atradne epitēlijā bija statistiski nozīmīgi visizteiktākā. Papildus iepriekš norādītajai *IL-10* saistībai ar *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-7* un *IL-12* HOPS pacientu audos jānosauc arī saistība ar *MMP-2*, *TIMP-2*, *TGF-β1*. Statistiski nozīmīgi vairāk *IL-10* imūnreaktīvo šūnu noteicām HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos un asinsvados, kā arī bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros, salīdzinot ar kontroles grupu. Pretiekaisuma reakcija ar līdzpastāvošu iekaisumu atklāj iekaisuma, pretiekaisuma un regulējošo citokīnu šūnu signālpārnesi, kas liek domāt, ka šūnām, kas spēj izteikt *IL-10*, ir spēcīga ietekme uz imūnās reakcijas kontroli pār iekaisuma norisi (izteiktību, lokalizāciju, apmēru, ilgumu utt.) (Akdis et al., 2016; Barnes, 2016; Wang et al., 2018). *IL-10* ir spēcīgs pretiekaisuma citokīns, kur *IL-10* izdalīšanās uztur nomācošu iedarbību uz iekaisuma procesiem (Brusselle et al., 2011). *IL-10* inhibē iekaisuma citokīnus *IL-1, IL-4*, *IL-6*, *IL-8, IL-12* un *TNF-α* (Taylor et al., 2007; Commins et al., 2008; Castellucci et al., 2015; Higaki et al., 2015), kas atbilst mūsu pētījuma atradnei. Attiecīgi HOPS patoģenēzē jāizceļ *IL-10* ārkārtīgi nozīmīgā loma pretiekaisuma reakcijas uzturēšanā gan akūta, gan hroniski noritoša iekaisuma apstākļos. Skatoties uz kopējo citokīnu atradni, jāatzīmē, ka visās lokalizācijās *IL-10* imūnreaktīvo šūnu daudzums bija līdzīgs vai lielāks nekā katra iekaisuma citokīna imūnreaktīvo šūnu daudzums. Jāuzsver, ka kopējā citokīnu mijiedarbības un lokālo audu pārmaiņu kontekstā HOPS skartos plaušu audos *IL-10* nodrošina lokālu aizsargfunkciju, stabilizējot iekaisuma procesus, šūnu un audu bojājumu (Nadigel et al., 2013). Iespējams, šis skaidrojums arī daļēji pamato *IL-10* atradnes saistību ar *MMP-2*, *TIMP-2*, *TGF-β1* HOPS pacientu audos, lai gan *IL-10* atradnes saistību ar šiem remodelācijā nozīmīgajiem faktoriem literatūrā praktiski neatradām. *TGF-β1* ir saistīts ar iekaisuma regulāciju HOPS gadījumā (Yang et al., 2014), turklāt *IL-10* un *TGF-β1* dažādās pakāpēs kavē T šūnu proliferāciju un diferenciāciju, *IL-2* un *IFN-γ* veidošanos, kā arī nomāc daudzus ar *IFN-γ* starpniecību saistītus procesus, ieskaitot monocītu / makrofāgu aktivizēšanu (Moore et al., 2001; Gorelik & Flavell, 2002). *In vitro* dzīvnieku eksperimenti parādīja, ka rekombinantais *IL-10* veicināja *TGF-β1* ekspresiju alveolārajos makrofāgos (Barbarin et al., 2004). Jādomā, ka *IL-10* tieši saistīts ar *TGF-β1*, kas pastarpināti savukārt sasaista *IL-10* ar *MMP-2* un *TIMP-2*, un abu faktoru radītajiem remodelācijas notikumiem.

4.4. Remodelācijas faktori un šūnu aktivitātes indikatori HOPS skartu plaušu audos

Audu remodelācijas procesus būtiski ietekmē viena no visspēcīgākajām un daudzfunkcionālākajām molekulām *TGF-β1*. Šis faktors regulē imūnās funkcijas, iekaisuma procesus, audu remodelāciju, fibrozi, kā arī brūču dzīšanu (audu bojājuma reģenerāciju). Šīs daudzfunkcionālās īpašības, protams, ir mainīgas, *TGF-β1* atrodoties citu molekulu vidē (augšanas, iekaisuma, pretiekaisuma, regulējošo). No otras puses, *TGF-β1* tiešā veidā ietekmē dažādas audu grupas un šūnas (Tang et al., 2014). Nosakot *TGF-β1* efektus, ir jāņem vērā visu notiekošo audu izmaiņu kopējais konteksts (Stewart et al., 2018). Audu bojājumos, ko izraisa oksidatīvs stress un iekaisuma reakcijas, notiek *ECM* degradācijas procesi. Audu strukturālo komponentu peptidāzes (piemēram, *MMP-2*) noārda *ECM* kolagēnu, elastīnu, bazālo membrānu, laminīnu, kā arī fibronektīnu. Interesanti, ka sadalīti matricas komponenti var vēl vairāk pastiprināt iekaisuma procesus (Saito et al., 2018). *TIMP-2* ir kritiski svarīgs *MMP-2* antagonists, kas veicina audu bojājumu sadzīšanu un brūču atjaunošanos, turklāt *TIMP-2* ir saistīts ar labāku elpceļu funkcionālo atradi HOPS (Turino, 2007; Ghanei et al., 2010).

Kopumā HOPS pacientiem visvairāk ***TGF-β1*** imūnreaktīvo struktūru noteicām asinsvados, saistaudos, kā arī bronhu epitēlijā, kas nozīmē, ka tieši šīs struktūras intensīvi remodelējas HOPS gadījumā. To apstiprina arī fakts, ka HOPS pacientiem noteicām statistiski nozīmīgu saistību starp *TGF-β1* un *MMP-2*, *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu daudzuma atradni. Noteicām statistiski nozīmīgi vairāk *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros, salīdzinot ar kontroles grupu. *TGF-β1* sekrēcija no bojātām epitēlija šūnām ierosina elpceļu epitēlija reģenerāciju un tālāku *ECM* remodelāciju gļotādas saistaudos (Boxall et al., 2006), veicina elpceļu bazālo šūnu proliferāciju un kopumā var izraisīt epitēlija metaplāzijas veidošanos bronhu epitēlijā, kausveida gļotšūnu hiperplāziju, kā arī veicina elpceļu fibrozi (Shaykhiev & Crystal, 2014). Cilvēka plaušu audu fibroblastu kultūrās *TGF-β1* inhibē gan *MMP-2*, gan *TIMP-2* izdali, līdzsvarojot remodelācijas procesus (Eickelberg et al., 1999).

Lai arī *TGF-β1* saistīts ar plašām aizsargfunkcijām, novēršot nelabvēlīgu morfopatoģenētisko procesu norisi, piemēram, epitēlijšūnu kultūrā uzsākot epitēlija bojājuma atjaunošanos, diemžēl citu faktoru klātbūtne var mazināt *TGF-β1* efektus, proti, *MMP-2* veicina epitēlija bojājumus, turklāt pat epitēlija reģenerācijas laikā (Lechapt-Zalcman et al., 2006). *TGF-β1* citokīna *TNF-α* klātbūtnē izraisīja *MMP-2* produkcijas regulēšanu plaušu fibroblastos, t.i., samazinot *MMP-2* aktīvās formas un kopējo *MMP-2* sintēzi (Ye et al., 2011), kas liek domāt, ka

TGF-β1, *MMP-2* un *TNF-α* varētu būt kopēja saistība plaušu iekaisumā un fibrozē. Tā kā *TNF-α* veicina *MMP-2* izdali (Lagente et al., 2005), tad jādomā, ka *TGF-β1* jau iekaisuma laikā, pirms vēl sākušies remodelācijas procesi, jau pastarpināti kavē gan *ECM* degradācijas procesus, gan fibrozes veidošanos. Līdzīgi novērojumi tika aprakstīti, izmantojot peles modeli, kur plaušu audos, kas pakļauti *TNF-α* pārmērīgai ekspresijai, bija gan iekaisums, gan palielināta *MMP-2* un *TGF-β1* ekspresija, bet samazināta *TIMP-2* ekspresija (Thomson et al., 2012). Šī ir ļoti būtiska *TGF-β1* protektīva funkcija, līdzsvarojot remodelācijas procesus. Kopumā *TGF-β1* ir būtisks HOPS morfopatoģenēzes dalībnieks, kas saistīts gan ar iekaisuma reakciju, gan remodelāciju regulējošu funkciju.

HOPS pacientiem visvairāk ***MMP-2*** imūnreaktīvo šūnu noteicām asinsvados, saistaudos, kā arī bronhu epitēlijā, turklāt *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu daudzums bronhu epitēlijā bija statistiski nozīmīgi visizteiktākais. HOPS pacientu audos noteicām statistiski nozīmīgu saistību starp *MMP-2* un *TIMP-2*, kā arī *MMP-2* un *hBD-2* atradni. Kopumā statistiski nozīmīgi vairāk *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu noteicām HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros, salīdzinot ar kontroles grupu. Praktiski mēs varam secināt, ka bronhu sienas struktūras aktīvi izdala *MMP-2*. Piemēram, *MMP-2* ir atrodams bronhiālā epitēlija skropstiņšūnās, endotēlija šūnās, makrofāgos, pneimocītos, fibroblastos un gludās muskulatūras šūnās (Hayashi et al., 1996; Kawano et al., 1997; Solli et al., 2013; Zou et al., 2016), tomēr galvenie *MMP-2* avoti ir fibroblasti, epitēlija šūnas un makrofāgi (Karakiulakis et al., 2007; Piotrowski et al., 2009; Zou et al., 2016). Tiek uzskatīts, ka epitēlija audi ir galvenais *MMP-2* avots un krātuve, nevis saistaudi (Xu et al., 2002). HOPS gadījumā no gaisa ieelpotie kairinātāji var bojāt epitēlijaudus, turklāt šis bojājums var vēl vairāk provocēt iekaisumu, piesaistot jaunas imūnās šūnas un aktivizējot proteolītisko vidi, pārsvarā izmantojot kolagenāzi *MMP-2* (Bagdonas et al., 2015). Tas sakrīt ar mūsu pētījumā noteikto, ka *MMP-2* atradne HOPS gadījumā ir izteiktāka epitēlijaudos. No otras puses, mūsu atradne daļēji atšķiras no citu pētnieku ziņojumiem, kur saistaudos tika atrasts visvairāk *MMP-2*, pamatojot tā galveno lomu *ECM* pārveidē (Gueders et al., 2006; Kosciuch et al., 2012; Rohani & Parks, 2015). Kopumā HOPS pacientiem mēs atradām lielāku *MMP-2* saturošo šūnu daudzumu epitēlijaudos un saistaudos, kas, jādomā, ir saistīts ar vislielāko šo lokalizāciju nozīmi remodelācijas procesos. Epitēlijaudu iesaiste norāda uz potenciāli plašiem *ECM* destrukcijas procesiem *MMP-2* ietekmē, t.sk. *MMP-2* epitēlija-saistaudu izplatības dēļ. Epitēlija audos producētās matrices metaloproteināzes var ietekmēt plaušu audu remodelāciju subepiteliālajos saistaudos. Šo izpratni apstiprina fakts, ka epitēlijaudu producētais *MMP-2* tieši ietekmē *ECM* remodelāciju no attāluma vai arī regulē fibroblastu un miofibroblastu funkciju

saistaudos. Aktivētās bronhu epitēlija šūnas modificē elpceļu mikrovidi, autokrīnā veidā izdalot gan pro-*MMP-2*, gan aktīvo *MMP-2* (Chu et al., 2006).

Statistiski nozīmīgi mazāku *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu atradni bronhu epitēlijā HOPS pacientiem noteicām saistībā ar bronhoskopiski noteiktu hronisku endobronhītu, kā arī statistiski nozīmīgi mazāku *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu atradni bronhu dziedzeros saistībā ar bronhu epitēlija metaplāziju. Literatūrā atrod arī pretējus datus, proti, cilvēka elpceļu epitēlija šūnās matrices metaloproteināzes tomēr ir atrastas tikai dažās plaušu audu epitēlija šūnās kontroles grupas pacientiem (Miller et al., 2008), un arī cigarešu dūmu kairinātāja ietekmē *MMP-2* izdale no saistaudu fibroblastiem samazinās (La Rocca et al., 2007). Tas rosina domāt par *MMP-2* regulāciju dažādu citu faktoru (piemēram, iekaisuma citokīnu) ietekmē, kā arī zināmu gan *MMP-2* atradnes, gan morfopatoģenēzes procesu variabilitāti un individuālu gaitu. Turklāt dažādu pacientu HOPS norise var atšķirties, dažādi izteikti izpaužoties pamata morfopatoģenētiskajiem procesiem (MacNee, 2005; Tuder & Petrache, 2012; Bagdonas et al., 2015).

Savukārt statistiski nozīmīgi lielāku *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu atradni HOPS pacientiem noteicām gļotādas saistaudos un asinsvados saistībā ar fibrozes atradni. Noteicām arī statistiski nozīmīgi lielāku *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu atradni gļotādas saistaudos un asinsvados ar perivaskulāru fibrozes atradni. Šī atradne saistāma ar *MMP-2* un *TIMP-2* līdzsvaru, kur fibrozes veidošanās gadījumā, pastāvot *TIMP-2* pārsvaram pār *MMP-2*, *MMP-2* daudzums var palielināties, tiecoties saglabāt remodelācijas procesu līdzsvaru (Sariahmetoglu et al., 2007; Piotrowski et al., 2009; Rohani & Parks, 2015).

HOPS pacientiem visvairāk ***TIMP-2*** imūnreaktīvo šūnu noteicām asinsvados, saistaudos, kā arī bronhu epitēlijā, turklāt *TIMP-2* atradne bronhu epitēlijā bija visizteiktākā. Turklāt HOPS pacientu audos *TIMP-2* bija statistiski nozīmīgi saistīts ar *hBD-2* un *hBD-3*. Noteicām statistiski nozīmīgi vairāk *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros, salīdzinot ar kontroles grupu. *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu daudzums bronhu epitēlijā, asinsvados un gludajā muskulatūrā bija lielāks nekā *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaits, bet līdzīgs vai neizteikti mazāks – bronhu dziedzeros un gļotādas saistaudos, kas nozīmē, ka pēdējās lokalizācijās *TIMP-2* nenomāca degradācijas enzīmus. *TIMP-2* ir atrasts epitēlija šūnās, makrofāgos, alveolārajā epitēlijā, fibroblastos un normālu plaušu audu miofibroblastos (Hayashi et al., 1996; Karakiulakis et al., 2007). *TIMP-2* un *MMP-2* izplatības modelis liek domāt, ka *TIMP-2* ietekme galvenokārt ir lokāla un bieži atbilst *MMP-2* atrašanās vietai. Lai saglabātu *ECM* vides stabilitāti, *TIMP-2* tieši kavē *MMP-2*, tāpēc *TIMP-2* atrašanās vieta ir izšķiroša. Tiek uzskatīts, ka *TIMP-2* tieši nomāc *MMP-2*, kas vēl vairāk nomāc *TGF-β1*;

turklāt, ja *TIMP-2* aktivizē *MMP*, *TGF-β1* izdalās pastiprināti, lai palielinātu fibrozo aktivitāti saistaudu stromas šūnās un varētu izraisīt fibrozi (t.i., pretēji *MMP-2* efektam). Tā kā *TIMP-2* jau kavē *MMP-2*, *TGF-β1* aktivācija ir ierobežota un attiecīgi var samazināties arī *ECM* nogulsnēšanās (Arpino et al., 2015). Tāpēc *TIMP-2* palielināšanās, ko mēs atradām, bija atbilde uz palielināto *MMP-2* un *TGF-β1*. Jādomā, ka HOPS remodelācijā galvenā audu atradne ir saistīta ar *TIMP-2* pārsvaru pār *MMP-2*, turklāt šo pieņēmumu apstiprina elpceļu fibrozes atradne, ko mūsu pacientiem novērtējām kā *ECM* struktūrelementu palielinātu daudzumu, kuros izteikti noteicām biezus kolagēno šķiedru kūlīšus.

Kopumā HOPS pacientiem noteicām ļoti maz ***Hsp-70*** imūnreaktīvo šūnu visās lokalizācijās, kas liecina par samazinātu šūnu aktivitāti. Noteicām statistiski nozīmīgi mazāk *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros, salīdzinot ar kontroles grupu. *Hsp-70* sintēze tiek pastiprināti regulēta fiziskā vai ķīmiskā stresa laikā, tāpēc tā palīdz novērst olbaltumvielu denaturāciju un degradāciju, lai aizsargātu pret šūnu un audu bojājumiem visus cilvēka audus (Lee et al., 2004; Qu et al., 2015). Ja *Hsp-70* līmenis paaugstinās, rodas sistēmisks iekaisums un nekavējoties tiek aktivizēta iedzimta un adaptīva imunitāte, protams, īpaši izteikti tas notiek oksidatīvā stresa apstākļi (Tsan & Gao, 2004). Cilvēka perifēro elpceļu audu paraugos tika noteikts paaugstināts *Hsp-70* un *IL-8* daudzums, turklāt augstāks *Hsp-70* daudzums tika noteikts aktīvu smēķētāju plaušās (Dong et al., 2013). Kaut arī *Hsp-70* ir aizsargājoša loma pret citotoksiskiem bojājumiem un to regulē dažādi fizikāli un ķīmiski stresa faktori, būtiska pielāgošanās hroniskam oksidatīvajam stresam notiek, pazeminot *Hsp-70* līmeni (Xie et al., 2010; Qu et al., 2015). Zems mūsu pētījumā konstatētais *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu skaits varētu rasties, ja stresa apstākļi ilgstošas un nepārtrauktas kairinātāja iedarbības apstākļos uztur šūnu un audu bojājumu, kas var izraisīt *Hsp-70* izsīkumu. To pamato arī literatūrā aprakstīts augsts *Hsp-70* līmenis akūta bojājuma gadījumā (Qu et al., 2015), bet zems – ilgstoša kairinātāja iedarbības rezultātā (Wu et al., 2013).

Hsp-70, ko izdala paša organisma šūnas, iedarbojas uz zvanveida receptoriem līdzīgi kā bakteriālas izcelsmes molekulas, tā aktivējot beta defensīnu izdali. Piemēram, zināms, *TLR-2* regulē *hBD-2* izdali (Bals & Hiemstra, 2004), kas varētu izskaidrot mūsu pētījumā noteikto *Hsp-70* saistību ar beta defensīniem.

4.5. Lokālā antimikrobā aizsardzība HOPS skartu plaušu audos

HOPS pacientiem visvairāk ***hBD-2*** imūnreaktīvo šūnu noteicām bronhu epitēlijā, asinsvados, kā arī saistaudos. Kontroles grupas un HOPS pacientiem noteicām statistiski nozīmīgu saistību starp *hBD-2* un *hBD-3*, kā arī starp *hBD-2* un *hBD-4* atradni dažādās lokalizācijās. Noteicām statistiski nozīmīgi vairāk *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros, salīdzinot ar kontroles grupu. HOPS pacientiem arī noteicām statistiski nozīmīgi lielāku *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu atradni gļotādas saistaudos saistībā ar sabiezētas bazālās membrānas atradni, kas varētu norādīt uz epitēlija un saistaudu savstarpējo mijiedarbību, kā arī *hBD-2* pastarpināto nozīmi remodelācijā.

HOPS pacientiem visvairāk ***hBD-3*** imūnreaktīvo šūnu noteicām asinsvados, saistaudos, kā arī bronhu epitēlijā. Noteicām statistiski nozīmīgi vairāk *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados, bet ne bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros, salīdzinot ar kontroles grupu.

Savukārt ***hBD-4*** imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientiem bija maz visās lokalizācijās. Noteicām statistiski nozīmīgi mazāk *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu HOPS pacientu bronhu gļotādas asinsvados, bronhu gludajā muskulatūrā un dziedzeros, bet ne bronhu epitēlijā un saistaudos, salīdzinot ar kontroles grupu.

Audu antimikrobās aizsardzības faktori, ieskaitot *hBD-2*, *hBD-3* un *hBD-4*, ir neatņemami iedzimtās aizsargfunkcijas realizācijā. Dažādu orgānu epitēlijā ir atrasta variabli izteikta *hBD-2* ekspresijas atradne. Svarīgi, ka *hBD-2* darbojas sinerģiski kopā ar antimikrobiālās aizsardzības proteīniem lizocīmu un laktoferīnu (Gosselink et al., 2010), kā arī var darboties kā monocītu, makrofāgu, neitrofilo leikocītu un nenobriedušu dendrītisko šūnu hemotakses signālmolekula (Jarczak et al., 2013). Tiek uzskatīts, ka *hBD-3* ir baktericīdas un pretvīrusu funkcijas (Winter & Wenghoefer, 2012). *hBD-3* relatīvas normas apstākļos izdalās nepārtraukti "bāzes" līmenī, turklāt *hBD-3* darbojas arī kā imūno šūnu hemotakses signālmolekula (Haarmann et al., 2015). Savukārt *hBD-4* ir spēcīgas pretmikrobu īpašības, kā arī augstāka funkcionālā aktivitāte, salīdzinot ar *hBD-2* un *hBD-3* (Harder et al., 2001). Diemžēl antimikrobās aizsardzības faktori plaušu audos HOPS gadījumā pētīti ļoti maz, tādēļ nav zināms liels skaits audu faktoru, ar kuriem beta defensīni ir saistīti.

Gan *hBD-2*, gan *hBD-3* piedalās iedzimtā saimnieka aizsardzības sistēmā pret iespējamo baktēriju kolonizāciju, kas raksturīga HOPS (Winter & Wenghoefer, 2012; Haarmann et al., 2015). *hBD-4* izdali ierosina atsevišķi signālceļi, kas nav līdzīgi *hBD-2* un *hBD-3* aktivācijas signālceļiem;

hBD-4 izdale ir saistīta ar proteīnkināzes C signālceļu, bet *hBD-2* un *hBD-3* izdale – *NF-κB* vai *STAT*, kas ir nozīmīgi vairāku citokīnu signālkaskādēs (Diamond et al., 2000; García et al., 2001*a*, 2001*b*). Tas daļēji varētu izskaidrot, kādēļ *hBD-4* atradne HOPS pacientiem bija krasi atšķirīga no *hBD-2* un *hBD-3* atradnes, proti, mazāka, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Tādējādi jādomā, ka *hBD-4* loma un funkcijas gan veselu plaušu audu, gan HOPS skartu audu kopējā visu faktoru vidē un šūnu savstarpējā saistībā ir maznozīmīga. Attiecīgi palielināts *hBD-2* un *hBD-3*, bet ne *hBD-4* skaits var liecināt par to saistību ar HOPS morfopatoģenēzi.

4.6. Plaušu audu ontoģenēzes pārmaiņas

Papildus šajā pētījumā tika noteikta dažādu audu faktoru atradne relatīvi veselu un HOPS skartu plaušu audos ontoģenēzes aspektā, kas norāda uz novecošanas pārmaiņām. Šī pētījuma daļa būtiski papildina morfoloģijas zinātnēs, fundamentālajā un klīniskajā pulmonoloģijā iepriekš veikto pētījumu rezultātus.

Plaušu augšana veselam indivīdam norisinās līdz 10–12 gadu vecumam, savukārt plaušu nobriešana turpinās līdz 25 gadu vecumam, funkcionālo maksimumu sasniedzot apmēram 20 gadu vecumā. Pēc 25 gadu vecuma plaušu funkcija pamazām regresē (Brandsma et al., 2017). Ar vecumu saistītu iekaisuma stāvokli, ko nesaista ar iekaisīgām slimībām, sauc par novecošanas iekaisumu ("*inflammaging*"). Šajā fenomenā novēro imūnās sistēmas funkciju nepilnīgumu vai pat zudumu, iekaisuma un pretiekaisuma citokīnu disbalansu, kā arī zemas pakāpes bāzes iekaisumu ar iekaisuma citokīnu pārsvaru, savukārt zemu pretiekaisuma citokīnu aktivitāti (Franceschi et al., 2007). Normālas plaušu novecošanas gadījumā atrod palielinātu neitrofilo leikocītu daudzumu audos, *NF-κB* atkarīgu signālceļu aktivizāciju, palielinātu reaktīvā skābekļa un slāpekļa brīvo radikāļu daudzumu, gēnu bojājumus, nepilnīgi modificētu proteīnu uzkrāšanos, kas kopā sāk iekaisuma citokīnu izdali plaušu audos (Lalley, 2013).

TNF-α, *IL-6* un *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaits audos indivīdiem 9–49 gadu vecumā dažādās lokalizācijās palielinājās, palielinoties indivīda vecumam. Savukārt indivīdiem 50 un vairāk gadu vecumā audu materiālā dažādās lokalizācijās palielinājās *IL-4* un *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaits, palielinoties indivīda vecumam. Jādomā, ka šo citokīnu daudzuma palielināšanās vienmērīgi, indivīdiem novecojot, varētu būt saistīta saistīta ar novecošanu, t.sk. ar vecumu saistītā iekaisuma procesa norisē. Novecošanas pārmaiņas veselās plaušās ir saistītas ar iekaisuma citokīnu *IL-1α*, *TNF-α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-12* daudzuma palielināšanos un pretiekaisuma citokīna *IL-10*

daudzuma samazināšanos (Sharma et al., 2009; Lee et al., 2012; Lowery et al., 2013; Ito & Mercado, 2014), kas saistāms ar plaušu funkciju regresiju un iekaisuma aspektā.

Kopumā visu kontroles grupas pacientu audu materiālā *IL-4* imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu epitēlijā un asinsvados, kā arī *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu skrimslī palielinās, bet *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaits bronhu epitēlijā, saistaudos, kā arī *IL-6* imūnreaktīvo alveolāro makrofāgu skaits samazinās, palielinoties indivīda vecumam. Pētot ar vecumu saistīto iekaisuma fenomenu, tā noskaidrots, ka perifēro asiņu *IL-6* līmenis palielinājās ar vecumu, bet būtiski, ka *IL-6* palielināšanās maksimums bija indivīdiem 50–61 gada vecumā (Milan-Mattos et al., 2019), t.i., jādomā, ka šī un, iespējams, citu citokīnu daudzuma palielināšanās saistībā ar novecošanas pārmaiņām ir nevis lineāri saistīta ar vecumu, bet gan šajā atradnē var iezīmēt vecuma diapazonu, kad novēro faktora atradnes maksimumu, bet pārējā laikā – relatīvi mazāku faktora daudzumu.

Indivīdiem 9–49 gadu vecumā *IL-8*, *IL-7*, *IL-10*, *IL-12*, *Hsp-70*, *hBD-2*, *hBD-3*, *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaits dažādās lokalizācijās samazinājās, palielinoties indivīda vecumam. Savukārt indivīdiem 50 un vairāk gadu vecumā audos samazinājās *IL-1α*, *TNF-α*, *IL-12*, *TGF-β1*, *Hsp-70*, *TIMP-2*, *hBD-2*, *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaits dažādās lokalizācijās, palielinoties indivīda vecumam. Pētījumi pamato iedzimtās un iegūtās imunitātes imūno šūnu producēto *IL-1α* (Kohut & Senchina, 2004), *TNF-α*, *IL-6* (van Duin et al., 2007; Panda et al., 2010), *IL-8* (Mocchegiani et al., 2009), *IL-12* (Toapanta & Ross, 2009) samazināšanos līdz ar vecumu kā šūnu novecošanās, aprakstīti kā *immunosenescence* un *cell senescence* fenomeni (Shaw et al., 2010; Bektas et al., 2017)), tiešās sekas. Jādomā, ka šīs atradnes saistāmas ar novecošanas izraisītiem imūnās sistēmas regulācijas traucējumiem un pārmainītu imūnās sistēmas spēju reaģēt uz dažādu kairinātāju ietekmi, nevis ekskluzīvi ar iekaisuma veidošanos absolūti visos gadījumos. Tā kā *IL-7* (Gao et al., 2015), *IL-10* (Nadigel et al., 2013), *TGF-β1* (Rohani & Parks, 2015), *TIMP-2* (Eickelberg et al., 1999), *Hsp-70* (Tsan & Gao, 2004) un defensīnu (Yang et al., 2002) funkcijas kopumā saistāmas ar protektīvu iedarbību, šo faktoru imūnreaktīvo šūnu skaita samazināšanās vecuma aspektā varētu būt skaidrojama ar organisma samazinātām spējām realizēt aizsargfunkcijas. Tā kā noteicām samazinātu *hBD-2*, bet palielinātu *IL-4*, *IL-6* un *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu daudzumu, jādomā, ka šī atradne skaidrojama ar šo faktoru savstarpējo mijiedarbību un defensīnu daudzuma samazināšanos novecošanas aspektā (Castañeda-Delgado et al., 2017).

HOPS skartiem visvecākajiem indivīdiem – 75 un vairāk gadu vecumā – funkcionālie rādītāji (FEV_1 (%), FEV_1 (L) un FEV_1/FVC) bija sliktāki, salīdzinot ar jaunākiem HOPS indivīdiem. Tāpat HOPS pacientu vecums bija statistiski nozīmīgi saistīts ar bronhoskopiski

noteiktu hronisku bronhītu, kā arī bronhu epitēlija metaplāziju un granulācijas audu atradni pārskata histoloģiskajos griezumos. Zināms, ka HOPS vecākiem indivīdiem ir saistīts ar lielāku komplikāciju, paasinājumu, kā arī mirstības risku (Cortopassi et al., 2017). Tā, noskaidrots, ka praktiski visi funkcionālie rādītāji HOPS pacientiem samazinās līdz ar vecumu (Lange et al., 2015; Brandsma et al., 2017; Divo et al., 2018).

Ārējās vides gāzes, piemēram, cigarešu dūmi un citi dūmu kairinātāji var paātrināt plaušu novecošanos vai pasliktināt ar novecošanos saistītus notikumus plaušās, izraisot nepietiekamu iekaisuma atrisināšanos, samazinātu antioksidantu potenciālu oksidatīvā stresa mazināšanā un nepareizu olbaltumvielu degradāciju remodelācijas procesos, un tas attiecīgi izraisa paātrinātu HOPS progresēšanu vecākiem indivīdiem (Ito & Barnes, 2009; Ito & Mercado, 2014). HOPS gadījumā ir novērojamas pazīmes, kas ir pārsteidzoši līdzīgas ar vecumu saistītām pazīmēm, piemēram, šūnu novecošanas, cilmes šūnu izsīkums, palielināts oksidatīvais stress, izmaiņas ārpussūnu matricē un endogēno novecošanas molekulu un aizsargājošo ceļu, piemēram, autofāgijas, samazināšanās (Mercado et al., 2015). Tādēļ nereti HOPS saista ar paātrinātu novecošanu. Tāpat arī jāņem vērā, ka šādi novecošanas procesi, salīdzinot ar relatīvi veseliem indivīdiem, HOPS pacientu plaušu audos notiek paātrināti, turklāt pasliktina arī HOPS norisi (MacNee, 2009, 2016). Būtiski, ka HOPS hroniskais iekaisums veicina plaušu novecošanos un šūnu izsīkumu (Freund et al., 2010).

Papildus relatīvi normālas novecošanas radītam plaušu funkciju samazinājumam un strukturālajām pārmaiņām, HOPS gadījumā novēro elpceļu obstrukciju, remodelācijas pārmaiņas, iekaisumu, fibrozi, kā arī gļotu pārprodukciju. Iedzimtās imunitātes palielināta kompensatora atbildes reakcija, pārspīlēta hemotakse un imūno šūnu uzkrāšanās lokāli saistāma ar iekaisuma reakcijas apstākļu veidošanos vecāko HOPS indivīdu plaušās. Tāpat makrofāgu darbībā novēro traucētu fagocitozi. Neitrofilo leikocītu daudzums vecāko HOPS indivīdu plaušās palielinās, veicinot palielinātu proteāžu produkciju, plaušu parenhīmas destrukciju, līdz ar to veicina slimības progresēšanu, paildzina iekaisuma procesu un kopumā ierosina nelabvēlīgas pārmaiņas audos (Brandsma et al., 2017; Cho & Stout-Delgado, 2020). HOPS novecošanas aspektā ir saistīta ar izteiktāku gaisa pārvades ceļu un alveolu iekaisumu, elpceļu sašaurināšanos un remodelāciju, kā arī plaušu parenhīmas bojājumu. Papildus jāmin, ka novecošanas HOPS pacientiem ir saistīta ar biežākiem HOPS uzliesmojumiem un nestabilu HOPS gaitu.

Plaušu novecošanās morfopatoģenētiskās norises HOPS pacientiem ir ļoti līdzīgas tām, kuras nosaka stabilas gaitas HOPS gadījumā, respektīvi, *IL-1α*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-α* un proteāžu daudzuma palielināšanās (Brandsma et al., 2017; Divo et al., 2018; Zuo et al., 2019; Cho & Stout-Delgado,

2020). Šīs pārmaiņas noteicām arī mūsu pētījumā. Visu HOPS pacientu audu materiālā *IL-6* imūnreaktīvo šūnu skaits gļotādas saistaudos bija lielāks, palielinoties indivīda vecumam. Atsevišķi 50–64 gadu vecuma grupas HOPS pacientu audu materiālā *IL-6*, *TIMP-2*, *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaits dažādās lokalizācijās bija lielāks, palielinoties indivīda vecumam, bet 65–74 gadu vecuma grupas pacientu audu materiālā – *IL-4*.

HOPS pacientiem 65–74 gadu vecumā un 75 gadu veciem un vecākiem pacientiem audu materiālā *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-12*, *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaits dažādās lokalizācijās bija lielāks, palielinoties indivīda vecumam, bet 75 gadu veciem un vecākiem pacientiem – *IL-4*, *MMP-2*, *IL-6*, *IL-10*.

Viens no novecošanas mehānismiem saistīts ar *NF-κB* un *IL-1α* savstarpējo mijiedarbību, kas kopā ierosina iekaisuma citokīnu izdalīšanos un kopējo citokīnu daudzuma disbalansu (Freund et al., 2010). Būtiski, ka hroniska iekaisuma apstākļos nereti konstatē palielinātu *IL-10* daudzumu, kas kopējā kontekstā ar iekaisuma mediatoriem tomēr mazina hroniska iekaisuma norisi (Franceschi et al., 2007). Ar šīm likumsakarībām varētu izskaidrot mūsu pētījumā noteikto iekaisuma, regulatoro un pretiekaisuma citokīnu *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6, IL-12* un *IL-10* palielinātu daudzumu.

Palielināts *TIMPs* pārsvars veicina *ECM* struktūrkomponenšu uzkrāšanos un fibrozes veidošanos, turpretī samazināts *TIMPs* daudzums pastiprina proteolīzi *ECM*, ko veicina *MMPs* pārsvars (Arpino et al., 2015). *MMP-2* ekspresija palielinās plaušās novecošanas rezultātā un izraisa ar vecumu saistītas fenotipiskas izmaiņas plaušu fibroblastos, kā arī būtiski traucē *ECM* atjaunošaos (Brew & Nagase, 2010). *MMP-2* ekspresija izraisa saistaudu pārstrukturēšanos. Gados vecākiem cilvēkiem *MMPs* ir saistīti arī ar iedzimtas imunitātes samazināšanos (Hansen et al. 2015). Jādomā, ka mūsu pētījumā noteiktais palielinātais *MMP-2*, bet samazinātais *TIMP-2* un *TGF-β1* daudzums novecošanas aspektā varētu būt saistīts ar remodelācijas pārmaiņām novecošanas aspektā. Sakarā ar *TIMP-2* samazināšanos, gados vecākiem cilvēkiem plaušās ir iespējamas audu degradācijas izmaiņas, savukārt paaugstināta *TGF-β1* daudzuma ietekmē mainās kopējais *MMPs* un *TIMPs* līdzsvars. Tiek uzskatīts, ka *TIMP-2* nomāc *MMP-2*, kas vēl vairāk nomāc *TGF-β1*; turklāt, ja to aktivizē *MMPs*, *TGF-β1* izdalās, lai palielinātu fibrozo aktivitāti saistaudu stromas šūnās un varētu izraisīt fibrozi. Tā kā *TIMPs* pat to trūkuma apstākļos tāpat kavē *MMPs*, *TGF-β1* aktivācija ir ierobežota, kā rezultātā samazinās arī *ECM* nogulsnēšanās (Arpino et al., 2015). Tāpēc *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu skaita palielināšanās, bet *TIMP-2* un *TGF-β1* samazināšanās, ko mēs atradām novecošanas aspektā, varētu norādīt uz izteiktāku *ECM* degradāciju un audu bojājumu novecošanas aspektā.

Jādomā, ka izteiktāka *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6, IL-12, IL-10*, *MMP-2* un *hBD-4* atradne liecina par šo faktoru nozīmi novecošanas procesā HOPS gadījumā.

Visu HOPS pacientu audu materiālā *IL-7* imūnreaktīvo šūnu skaits asinsvados kopā bija mazāks, palielinoties indivīda vecumam. Savukārt 50–64 gadu un 65–74 gadu vecuma grupās HOPS pacientu audu materiālā *TNF-α*, *IL-7*, *IL-8*, *Hsp-70*, *hBD-2*, *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaits dažādās lokalizācijās bija mazāks, palielinoties indivīda vecumam, bet visvecākajiem HOPS pacientiem (≥ 75 gadi) mazāks bija *IL-7*, *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu skaits.

Pretēji literatūrā aprakstītajam konstatējām, ka *IL-8* imūnreaktīvo šūnu ir mazāk, palielinoties indivīdu vecumam. *IL-8* produkcijas samazināšanās varētu būt saistīta ar bronhu epitēlijšūnu izsīkstošu kapacitāti un potenciālu reaģēt uz ārvides kairinājumu (Nadigel et al., 2013). Šis ir patiešām pārsteidzošs fenomens, jo HOPS ir klasiski saistīts ar paaugstinātu iekaisuma citokīnu (kā *IL-8)* daudzumu. Veicot šīs *IL-8* atradnes padziļinātu izpēti, ir noskaidrots, ka HOPS gadījumā tāpat ir palielināts *IL-8* daudzums, salīdzinot ar "bāzes" *IL-8* daudzumu veselu plaušu audos (de Boer et al., 2000).

Pārbaudot šo pieņēmumu, tādu pašu atradni noteicām arī mūsu pētījumā. Attiecīgi jādomā par izteiktāku, salīdzinot ar kontroles grupas pacientu audiem, bet kopumā (absolūti) samazinātu faktora izdali šūnu funkcionālo traucējumu dēļ, kas saistāmi ar novecošanas pārmaiņām. Šo *IL-8* atradni noteicām saistībā ar *TNF-α, IL-7, TGF-β1*, *hBD-2* un *hBD-3* mazāku imūnreaktīvo šūnu mazāku skaitu dažādās lokalizācijās, palielinoties indivīdu vecumam. Otrkārt, tā kā noteicām ciešu *IL-10* un *IL-8* savstarpējo saistību, iespējams, palielināts *IL-10* bija iedarbojies uz *IL-8* izdali. *TGF-β1* samazināts daudzums saistāms ar imūnās sistēmas šūnu novecošanos, kā arī *TGF-β1* traucētu imūno funkciju uz kopējā iekaisuma citokīnu fona (Hansen et al., 2015), turklāt neatkarīgi no *TGF-β1* potenciāli labvēlīgajiem efektiem HOPS gadījumā tāpat novēro paātrinātu šūnu novecošanos un disfunkciju (Chilosi et al., 2013). Treškārt, *IL-8* un *TNF-α* samazināts daudzums varētu būt saistāms ar iekaisuma procesa paildzināšanos.

Līdzīgi kā kontroles grupā, arī HOPS pacientu novecošanas aspektā samazināts defensīnu daudzums varētu būt skaidrojams ar sliktāku aizsargfunkciju nodrošinājumu un imūnās sistēmas spēju pretoties respiratoro saslimšanu ierosinātājiem (Castañeda-Delgado et al., 2017), lai arī šo faktoru daudzums HOPS pacientiem tāpat bija augstāks nekā kontroles grupas pacientiem. Turklāt *hBD-2* samazināšanās HOPS pacientiem novērojama vīrusu un baktēriju ierosinātu infekciju gadījumā (Arnason et al., 2017; Zielinski et al., 2018), kas zināmas kā būtiski riska faktori sliktākai HOPS gaitai, t.sk. novecojot (Pace et al., 2012; Zielinski et al., 2018; Cho & Stout-Delgado, 2020). Tā kā zināms, ka *hBD-4* daudzums palielinās akūtas, nevis hroniskas infekcijas gadījumā elpceļos

(Yanagi et al., 2005), jādomā, ka *hBD-4* palielināšanos līdz ar vecumu varētu skaidrot ar izteiktāku elpceļu reaktivitāti pret dažādiem ierosinātājiem organisma aizsargfunkciju samazināšanās apstākļos.

Savukārt *Hsp-70* atradne HOPS pacientiem jau tā bija zemāka nekā kontroles grupā, tādējādi jādomā, ka šī faktora deficīts vecākā gadagājuma HOPS pacientiem ir saistāms ar būtisku šūnu izsīkumu hroniska iekaisuma gadījumā (Wu et al., 2013).

Kopumā HOPS pacientiem ontoģenēzes aspektā noteicām *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-10*, *IL-12*, *MMP-2*, *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaita palielināšanos, bet *IL-7*, *IL-8*, *TNF-α*, *TIMP-2*, *TGF-β1*, *Hsp-70*, *hBD-2*, *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu skaita samazināšanos līdz ar vecumu, kā arī hroniska bronhīta, epitēlija metaplāzijas, granulācijas audu atradni un sliktākus funkcionālos rādītājus vecākajiem HOPS pacientiem.

HOPS ir svarīga vairāku medicīnas nozaru problēma un reizē arī izaicinājums, jo slimības klasiskajā izpratnē joprojām trūkst vienprātības par HOPS izcelsmi, norisi, riska faktoriem, klīniskajām izpausmēm, diagnostiku un ārstēšanu, lai arī pētījumi par HOPS veikti vairākas desmitgades. Tādējādi ir būtiska bāzes zinātnēs veikto pētījumu nozīme, izzinot HOPS fundamentāli būtiskāko lokālo norišu īpatnības plaušās. Tās nav iedomājamas bez zināšanām par plaušu audu norisēm relatīvas normas apstākļos, tas ir, plaušu audu faktoru lokālo homeostāzi, savstarpējo mijiedarbību, kā arī audu faktoru "komplektu", identificējot svarīgākos faktorus. Lokāla audu marķieru atradne plaušu audos, izdalot faktoru izvietojumu lokalizācijas dažādos audos vai struktūrās, sniedz reizē visaptverošu un selektīvu izpratni par konkrēta audu faktora lokalizācijas specifisku atradni, relatīvo daudzumu, kā arī savstarpējo saistību ar atsevišķiem audu faktoriem, t.sk. citās lokalizācijās, tādēļ mūsu pētījumā izvēlējāmies diferencēt dažādas audu struktūras un lokalizācijas, kurās identificējām audu faktoru relatīvo daudzumu un savstarpējās saistības, t.sk. ontoģenēzes aspektā.

Noslēgumā jāuzsver **mūsu pētījuma būtiskākā atradne** relatīvi veselu indivīdu un HOPS slimnieku plaušu audos.

Normālu plaušu audos demonstrējām neizteiktu vai maz izteiktu dažādu faktoru atradni, kas iezīmēja šo faktoru izdales "bāzes līmeni" relatīvas veselības apstākļos, tajā pašā laikā saglabājot audu reaktivitāti un spēju piedalīties dažādu kairinātāju izraisītu bojājumu novēršanā, kā arī atainojot plaušu imunitāti relatīvas normas apstākļos. Būtiski, ka šie fenomeni atrodami dažādās plaušu daļās – bronhu sienā un alveolās, kā arī dažādās histoloģiskās struktūrās.

HOPS pacientiem noteicām palielinātu *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6* (daļēji), *IL-8* (daļēji), *TNF-α*, *IL-7*, *IL-10*, *IL-12* (daļēji), *TGF-β1*, *MMP-2*, *TIMP-2*, *hBD-2*, *hBD-3* (daļēji) imūnreaktīvo šūnu skaitu dažādās bronhu sienas lokalizācijās, bet samazinātu *Hsp-70* un daļēji *hBD-4* imūnreaktīvo šūnu skaitu, salīdzinot ar atradni kontroles grupā. Šo faktoru atradne pamato hroniska iekaisuma un dažādu ar iekaisuma procesa ierosināšanu, uzturēšanu un regulāciju saistītu faktoru mijiedarbības, remodelācijas pārmaiņu, t.sk. regulācijas aspektā, kā arī traucētas aizsargfunkcijas nozīmi HOPS morfopatoģenēzē.

SECINĀJUMI

1. HOPS pacientu plaušu audus raksturo variabli izteiktas un dažādas lokalizācijas nespecifiskās hroniska iekaisuma un audu remodelācijas pārmaiņas ar iekaisuma šūnu infiltrāciju, granulācijas audiem, sabiezētu bazālo membrānu, bronhu dziedzeru un gludās muskulatūras hipeplāziju un hipertrofiju, sabiezētu asinsvadu sieniņu, kā arī fibrozi un metaplāziju. Tomēr HOPS pacientiem sliktāka klīniskā norise (funkcionālo rādītāju pasliktināšanās) saistās ar tieši fibrozes un epitēlija metaplāzijas klātbūtni.
2. Kontroles grupas pacientu plaušu audos reti un maz konstatētās visu pētāmo faktoru – *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-α*, *IL-7*, *IL-12*, *IL-10*, *TGF-β1*, *MMP-2*, *TIMP-2*, *Hsp-70*, *hBD-2*, *hBD-3* un *hBD-4* – imūnreaktīvās šūnas dažādās lokalizācijās norāda uz šo audu faktoru pamata noturīgu, nepārtrauktu un pielāgojošos "bāzes" līmeni relatīvas normas gadījumā. Izteiktāka šo faktoru saturošo šūnu atradne bronhu epitēlijā, alveolārajā epitēlijā un alveolāro makrofāgu kopā saistāma ar plaušu lokālās homeostāzes uzturēšanu, ietverot plaušu vietējo imunitāti un audu reaktivitāti, bet skrimšļaudos – ar hialīnā skrimšļa plastiskumu un potenciālu realizēt kompensatoras funkcijas.
3. HOPS audus raksturo izteikta tieši iekaisuma citokīnu *IL-1α*, *IL-4*, *IL-8* un *TNF-α* atradne. Palielināts *IL-10* imūnreaktīvo šūnu skaits norāda uz audu izteiktu pretiekaisuma reakciju. Savukārt izteiktā *IL-7* atradne norāda uz aktivētu imūnmodulāciju. *IL-7* atradnes savstarpējā saikne ar citokīnu *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, remodelācijas faktoru *TGF-β1*, *MMP-2*, *TIMP-2,* šūnu bojājuma marķiera *Hsp-70*, kā arī antimikrobiālās aizsardzības faktoru *hBD-2*, *hBD-3*, *hBD-4* atradni norāda uz kombinētu citokīnu plejādes lomu iekaisuma un pretiekaisuma procesu regulācijā līdztekus remodelācijas, oksidatīvā stresa un antimikrobiālās aizsardzības procesiem.
4. Izteikti lielāks *TGF-β1, MMP-2* un *TIMP*-2 imūnreaktīvo šūnu skaits, salīdzinot ar kontroles grupu, norāda uz šo faktoru lomu HOPS skartu audu remodelācijas procesos. Nelielais *TIMP-2* pārsvars, iespējams, ierobežo audu destrukcijas procesus, tomēr neizslēdz fibrozes un pēctecīgi arī obstrukcijas veidošanos HOPS gadījumā. Minēto faktoru saikne ar iekaisuma citokīniem *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-12*, pretiekaisuma citokīnu *IL-10*, šūnu bojājuma marķieri *Hsp-70*, kā arī defensīniem saista iekaisumu ar remodelāciju. *TGF-β1* saistība ar remodelācijas un iekaisuma procesiem pamato šī faktora duālo funkciju abos minētajos procesos, bet izteikti zems *Hsp-70* saistāms ar šūnu izsīkumu.

5. Izteikta *hBD-2* un *hBD-3* (bet ne *hBD-4*) atradne pamato HOPS pacientu antimikrobiālo plaušu aizsardzību, liecinot par kopējās un selektīvās antibakteriālās aizsardzības palielināšanos.
6. Audu faktoru visizteiktākā atradne bronhu epitēlijā, saistaudos un asinsvados pierāda šo struktūru būtisku iesaisti un nozīmi HOPS morfopatoģenēzē. Kopumā HOPS morfopatoģenēzi raksturo palielināta *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-α*, *IL-7*, *IL-10*, *IL-12, TGF-β1*, *MMP-2*, *TIMP-2*, *hBD-2* un *hBD-3* atradne, kā arī samazināta *Hsp-70* un *hBD-4* atradne, liecinot par persistējošu kompleksu citokīnu plejādes, audu remodelācijas un kopējās audu antimikrobiālās aizsardzības augstu aktivitāti, apstiprinot pētījuma hipotēzi.
7. Bronhoskopiski noteiktā hipertrofija un hronisks bronhīts ir saistāmi ar *IL-8*, *MMP-2*, *hBD-3* un *hBD-4* atradni HOPS skartos bronhos. Bronhu epitēlija metaplāzija un fibroze pārskata histoloģiskajos griezumos ir tās lokālās audu pārmaiņas, kas saistās ar sliktāku pacientu funkcionālo rādītāju un *IL-6*, *IL-8*, *MMP-2* atradni – līdz ar to citokīnu izdales intensifikāciju, šūnu proliferāciju, deģenerāciju. Savukārt granulācijas audu atradne ir saistāma ar ilgāku smēķēšanas anamnēzi un izteiktāku audu bojājumu.
8. Ar vecumu saistītās pārmaiņas relatīvi veselu indivīdu plaušās ir individuālas, pat atšķirīgas indivīdiem dažādās vecuma grupās, ko pārsvarā iezīmē iekaisuma trūkums un imūno šūnu skaita variabilitāte, pat neliels to daudzums. Savukārt HOPS gadījumā novecošana ir saistāma ar slimības gaitas pasliktināšanos, kā arī HOPS citkārt tipiskajai atradnei raksturīgu iekaisuma citokīnu persistenci un pārmainītu remodelāciju, apstiprinot pētījuma hipotēzi.

PUBLIKĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Zinātniskās publikācijas izdevumos, kas iekļauti starptautiskās datu bāzēs (*Web of Science*, *SCOPUS*, *ERIH PLUS*) (4)

1. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M. 2017. Inflammatory, anti-inflammatory and regulatory cytokines in relatively healthy lung tissue as an essential part of the local immune system. In: *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký*. Olomouc, Czechoslovakia, 2017 Jun; 161: 2, pp.164–173. *PubMed*, *Scopus*.
2. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M. 2018. Age-related lung tissue remodeling due to the local distribution of MMP-2, TIMP-2, TGF-β and Hsp70. *Biotech Histochem*. 2018 Jan; 12: 1–10. *PubMed*, *Scopus*.
3. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M., Babjoniševa, A. 2019. The evaluation of inflammatory, anti-inflammatory and regulatory factors contributing to the pathogenesis of COPD in airways. *Pathol Res Pract*. 2019 Jan; 215(1): 97–105. *PubMed*, *Scopus*.
4. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M., Babjoniševa, A. 2019. An insight into COPD morphopathogenesis: chronic inflammation, remodeling, and antimicrobial defense. *Medicina* (Kaunas). 2019 Aug 17; 55(8). pii: E496. *PubMed*, *Scopus*.

Zinātniski raksti ārvalstīs izdotos recenzējamos izdevumos (2)

1. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M., Babjoniševa, A. 2015. Cytokines and defensins in tissue biopsies obtained by bronchoscopy from patients with post-intubation tracheal stenosis. *British Journal of Medicine and Medical Research*, 2015 Aug; 10: 8.
2. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M., Babjoniševa, A. 2017. COPD affected lung tissue remodeling due to the local distribution of MMP-2, TIMP-2, TGF-β1 and HSP-70. *Papers on Anthropology*, 2017 Sep; XXVI/2: 157–167.

Uzstāšanās starptautiskās zinātniskās konferencēs (9)

1. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M., Babjoniševa, A. 2015. Local expression of interleukins in relatively normal lung tissue. *The 8th Baltic Morphology Conference: Interdisciplinary Nature of Contemporary Morphology* [Viļņa, Lietuva, 2015]. Tēžu grāmata, 69. lpp. (Mutisks ziņojums)
2. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M. 2016. The appearance and distribution of inflammatory, anti-inflammatory and regulatory interleukins in relatively healthy lung tissue. *ERS International Congress* [Londona, Lielbritānija, 2016]. *European Respiratory Journal*, 2016 Sept.;48(Suppl. 60), abstr. No. PA1830. (Stenda referāts)
3. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M., Babjoniseva, A. 2017. Inflammatory, anti-inflammatory and regulatory cytokines IL-1α, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8 and IL-10 in COPD affected lung tissue. *XXV International Symposium on Morphological Sciences* [Siaņa, Ķīna, 2017]. *Annals of Anatomy*. Elsevier, pp. 56–57. (Mutisks ziņojums)
4. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M., Babjoniseva, A. 2017. COPD affected lung tissue remodeling due to the local distribution of MMP-2, TIMP-2, TGF-β1 and Hsp-70. *The 9th Baltic Morphology Conference* [Tartu, Igaunija, 2017]. Tēžu grāmata, 97. lpp. (Mutisks ziņojums)
5. Pilmane, M., **Vitenberga, Z.** 2018. Characterization of lung tissue of newborns with bronchopulmonary dysplasia (BPD). *8th International conference of UENPS* [Buhareste, Rumānija, 2018]. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*, 2018: 7(2). (Stenda referāts)
6. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M., Babjoniseva, A. 2018. Tumor necrosis factor alpha and interleukins IL-1, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, and IL-12 with complex inflammatory, anti-inflammatory and regulatory functions are contributing to the pathogenesis of COPD in lung airways. *Cytokines 2018* (*6th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society* (*ICIS*)) [Bostona, ASV, 2018]. Tēžu grāmata, 122. lpp. (Stenda referāts)
7. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M., Babjoniševa, A. 2018. The evaluation of local antimicrobial peptides and immunity regulating cytokines in COPD affected lung. *Autumn Immunology Conference 2018* (*AIC2018*) [Čikāga, ASV, 2018]. Tēžu grāmata, 60. lpp. (Mutisks ziņojums un stenda referāts)

8. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M., Babjoniševa A., 2019. Insight into COPD morphopathogenesis: chronic inflammation, tissue remodeling, and antimicrobial defense. *Rīga Stradiņš University International Conference on Medical and Health Care Sciences, Knowledge for Use in Practice* [Rīga, Latvija, 2019]. Tēžu grāmata, 567. lpp. (Mutisks ziņojums)
9. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M., Babjoniševa, A. 2019. Chronic inflammation, remodeling and antimicrobial defense aspects of COPD morpho-pathogenesis. *10th Scientific Conference Baltic Morphology* [Lietuva, Kauņa, 2019]. Tēžu grāmata, 567. lpp. (Mutisks ziņojums)

Uzstāšanās vietējas nozīmes zinātniskās konferencēs (5)

1. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M., Babjoniševa, A. 2015. Bronhoskopiski iegūtu audu morfoloģiskā un imūnhistoķīmiskā analīze pacientiem ar pēcintubācijas trahejas stenozi. *Rīgas Stradiņa universitātes 2015. gada Zinātniskā konference*: *Tēzes*, 110. lpp. (Stenda referāts)
2. Pilmane, M., **Vitenberga, Z.** 2016. Tipiskas un netipiskas audu reakcijas ar dažādām plaušu anomālijām un iekaisumu sirgstošu jaundzimušo plaušās. *Rīgas Stradiņa universitātes 2016. gada Zinātniskā konference: Tēzes,* 147. lpp. (Stenda referāts)
3. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M., Babjoniševa, A. 2016. Iekaisuma, pretiekaisuma un regulējošo interleikīnu ekspresija relatīvi veselu Latvijas iedzīvotāju plaušu audos. *Rīgas Stradiņa universitātes 2016. gada Zinātniskā konference: Tēzes*, 53. lpp. (Mutisks ziņojums)
4. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M., Babjoniševa, A. 2017. Iekaisuma, pretiekaisuma un regulējošo interleikīnu izvērtējums HOPS skartos plaušu audos. *Rīgas Stradiņa universitātes 2017. gada Zinātniskā konference: Tēzes*, 93. lpp. (Mutisks ziņojums)
5. **Vitenberga, Z.**, Pilmane, M., Babjoniševa, A. 2018. Iekaisuma procesu raksturojošu citokīnu novērtējums pacientiem ar hroniski obstruktīvu plaušu slimību. *Rīgas Stradiņa universitātes 2018. gada Zinātniskā konference: Tēzes*, 152. lpp. (Mutisks ziņojums)

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Aaron, S.D., Tan, W.C., Bourbeau, J., Sin, D.D., Loves, R.H., MacNeil, J., et al. 2017. Diagnostic Instability and Reversals of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis in Individuals with Mild to Moderate Airflow Obstruction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 196(3): 306–314.
2. Abbas, Abul, Lichtman, Andrew H., Pillai, Shiv. 2007. *Cellular and Molecular Immunology - 8th Edition*. Saunders, 544p.
3. Adner, M., Rose, A.C., Zhang, Y., Swärd, K., Benson, M., Uddman, R., et al. 2002. An assay to evaluate the long-term effects of inflammatory mediators on murine airway smooth muscle: evidence that TNFalpha up-regulates 5-HT(2A)-mediated contraction. *British Journal of Pharmacology*. 137(7): 971–982.
4. Akdis, M., Aab, A., Altunbulakli, C., Azkur, K., Costa, R.A., Crameri, R., et al. 2016. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β, and TNF-α: Receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 138(4): 984–1010.
5. Allen, T.C., Kurdowska, A. 2014. Interleukin 8 and acute lung injury. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 138(2): 266–269.
6. Ang, D., Liberek, K., Skowyra, D., Zylicz, M., Georgopoulos, C. 1991. Biological role and regulation of the universally conserved heat shock proteins. *The Journal of Biological Chemistry*. 266(36): 24233–24236.
7. Antus, B., Kardos, Z. 2015. Oxidative stress in COPD: molecular background and clinical monitoring. *Current Medicinal Chemistry*. 22(5): 627–650.
8. Aoshiba, K., Nagai, A. 2004. Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 27(1): 35–43.
9. Arafah, M.A., Raddaoui, E., Kassimi, F.A., Alhamad, E.H., Alboukai, A.A., Alshedoukhy, A.A., et al. 2018. Endobronchial biopsy in the final diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: a clinicopathological study. *Annals of Saudi Medicine*. 38(2): 118–124.
10. Araya, J., Cambier, S., Markovics, J.A., Wolters, P., Jablons, D., Hill, A., et al. 2007. Squamous metaplasia amplifies pathologic epithelial-mesenchymal interactions in COPD patients. *The Journal of Clinical Investigation*. 117(11): 3551–3562.
11. Arnason, J.W., Murphy, J.C., Kooi, C., Wiehler, S., Traves, S.L., Shelfoon, C., et al. 2017. Human β-defensin-2 production upon viral and bacterial co-infection is attenuated in COPD. *PloS One*. 12(5): e0175963.
12. Arpino, V., Brock, M., Gill, S.E. 2015. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*. 44–46: 247–254.
13. Aryal, S., Diaz-Guzman, E., Mannino, D.M. 2013. COPD and gender differences: an update. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 162(4): 208–218.
14. Atkins, E. 1984. Fever: the old and the new. *The Journal of Infectious Diseases*. 149(3): 339–348.
15. Bagdonas, E., Raudoniute, J., Bruzauskaite, I., Aldonyte, R. 2015. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 10: 995–1013.
16. Bai, Y., Zhou, Q., Fang, Q., Song, L., Chen, K. 2019. Inflammatory Cytokines and T-Lymphocyte Subsets in Serum and Sputum in Patients with Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary

Disease. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 25: 2206–2210.

17. Baines, K.J., Simpson, J.L., Gibson, P.G. 2011. Innate immune responses are increased in chronic obstructive pulmonary disease. *PloS One*. 6(3): e18426.

18. Bals, R., Hiemstra, P.S. 2004. Innate immunity in the lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens. *European Respiratory Journal*. 23(2): 327–333.

19. Barbarin, V., Arras, M., Misson, P., Delos, M., McGarry, B., Phan, S.H., et al. 2004. Characterization of the effect of interleukin-10 on silica-induced lung fibrosis in mice. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 31(1): 78–85.

20. Barnes, P.J. 2001a. Potential novel therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Novartis Foundation Symposium*. 234: 255–267.

21. Barnes, P.J. 2001b. Cytokine modulators as novel therapies for airway disease. *The European Respiratory Journal. Supplement*. 34: 67–77.

22. Barnes, P.J. 2004a. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacological Reviews*. 56(4): 515–548.

23. Barnes, P.J. 2004b. Alveolar macrophages as orchestrators of COPD. *COPD*. 1(1): 59–70.

24. Barnes, P.J. 2009. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 41(6): 631–638.

25. Barnes, P.J. 2014. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in Chest Medicine*. 35(1): 71–86.

26. Barnes, P.J. 2016. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 138(1): 16–27.

27. Barnes, P.J. 2018. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Reviews. Immunology*. 18(7): 454–466.

28. Barnes, P.J., Shapiro, S.D., Pauwels, R.A. 2003. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *The European Respiratory Journal*. 22(4): 672–688.

29. Barnes, P.J., Drazen, J.M., Rennard, S.I., Thomson, N.C. 2009. *Asthma and COPD: Basic Mechanisms and Clinical Management*. Elsevier, 897p.

30. Barnes, P.J., Chowdhury, B., Kharitonov, S.A., Magnussen, H., Page, C.P., Postma, D., et al. 2006. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 174(1): 6–14.

31. Beeson, P.B. 1948. Temperature-elevating effect of a substance obtained from polymorphonuclear leucocytes. *The Journal of Clinical Investigation*. 27(4): 524.

32. Beisswenger, C., Kandler, K., Hess, C., Garn, H., Felgentreff, K., Wegmann, M., et al. 2006. Allergic airway inflammation inhibits pulmonary antibacterial host defense. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 177(3): 1833–1837.

33. Bektas, A., Schurman, S.H., Sen, R., Ferrucci, L. 2017. Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. *Journal of Leukocyte Biology*. 102(4): 977–988.

34. Ben Moussa, S., Sfaxi, I., Tabka, Z., Ben Saad, H., Rouatbi, S. 2014. Oxidative stress and lung function profiles of male smokers free from COPD compared to those with COPD: a case-control study. *The Libyan Journal of Medicine*. 9: 23873.

35. van den Berg, A., Kuiper, M., Snoek, M., Timens, W., Postma, D.S., Jansen, H.M., et al. 2005. Interleukin-17 induces hyperresponsive interleukin-8 and interleukin-6 production to tumor necrosis

factor-alpha in structural lung cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 33(1): 97–104.

36. Bhattacharya, S., Tyagi, S., Srisuma, S., Demeo, D.L., Shapiro, S.D., Bueno, R., et al. 2011. Peripheral blood gene expression profiles in COPD subjects. *Journal of Clinical Bioinformatics*. 1(1): 12.

37. de Boer, W.I., Alagappan, V.K.T., Sharma, H.S. 2007. Molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: potential targets for therapy. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 47(1): 131–148.

38. de Boer, W.I., van Schadewijk, A., Sont, J.K., Sharma, H.S., Stolk, J., Hiemstra, P.S., et al. 1998. Transforming growth factor beta1 and recruitment of macrophages and mast cells in airways in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 158(6): 1951–1957.

39. de Boer, W.I., Sont, J.K., van Schadewijk, A., Stolk, J., van Krieken, J.H., Hiemstra, P.S. 2000. Monocyte chemoattractant protein 1, interleukin 8, and chronic airways inflammation in COPD. *The Journal of Pathology*. 190(5): 619–626.

40. Bokov, P., Martin, C., Graba, S., Gillet-Juvin, K., Essalhi, M., Delclaux, C. 2017. Bronchodilator Response Assessment of the Small Airways Obstructive Pattern. *The Open Respiratory Medicine Journal*. 11: 47–53.

41. Boodoo, S., Spannhake, E.W., Powell, J.D., Horton, M.R. 2006. Differential regulation of hyaluronan-induced IL-8 and IP-10 in airway epithelial cells. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. 291(3): L479–486.

42. Borthwick, L.A. 2016. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung. *Seminars in Immunopathology*. 38(4): 517–534.

43. Botelho, F.M., Bauer, C.M.T., Finch, D., Nikota, J.K., Zavitz, C.C.J., Kelly, A., et al. 2011. IL-1α/IL-1R1 expression in chronic obstructive pulmonary disease and mechanistic relevance to smoke-induced neutrophilia in mice. *PloS One*. 6(12): e28457.

44. Boxall, C., Holgate, S.T., Davies, D.E. 2006. The contribution of transforming growth factor-β and epidermal growth factor signalling to airway remodelling in chronic asthma. *European Respiratory Journal*. 27(1): 208–229.

45. Brandenberger, C., Mühlfeld, C. 2017. Mechanisms of lung aging. *Cell and Tissue Research*. 367(3): 469–480.

46. Brandsma, C.-A., de Vries, M., Costa, R., Woldhuis, R.R., Königshoff, M., Timens, W. 2017. Lung ageing and COPD: is there a role for ageing in abnormal tissue repair? *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*. 26(146): 170073.

47. Brew, K., Nagase, H. 2010. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 1803(1): 55–71.

48. Brozyna, S., Ahern, J., Hodge, G., Nairn, J., Holmes, M., Reynolds, P.N., et al. 2009. Chemotactic mediators of Th1 T-cell trafficking in smokers and COPD patients. *COPD*. 6(1): 4–16.

49. Brusselle, G.G., Joos, G.F., Bracke, K.R. 2011. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet (London, England)*. 378(9795): 1015–1026.

50. Budinger, G.S., Kohanski, R.A., Gan, W., Kobor, M.S., Amaral, L.A., Armanios, M., et al. 2017. The Intersection of Aging Biology and the Pathobiology of Lung Diseases: A Joint NHLBI/NIA Workshop. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 72(11): 1492–1500.

51. Calabresi, C., Arosio, B., Galimberti, L., Scanziani, E., Bergottini, R., Annoni, G., et al. 2007. Natural aging, expression of fibrosis-related genes and collagen deposition in rat lung. *Experimental Gerontology*. 42(10): 1003–1011.

52. Calderwood, S.K. 2007. Introduction: Heat Shock Proteins—From Drosophila Stress Proteins to Mediators of Human Disease. In: Calderwood, S.K. (Ed.), *Cell Stress Proteins*. Springer New York, New York, NY, p.1–4.

53. Caramori, G., Di Stefano, A., Casolari, P., Kirkham, P.A., Padovani, A., Chung, K.F., et al. 2013. Chemokines and chemokine receptors blockers as new drugs for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Current Medicinal Chemistry*. 20(35): 4317–4349.

54. Caramori, G., Casolari, P., Barczyk, A., Durham, A.L., Di Stefano, A., Adcock, I. 2016. COPD immunopathology. *Seminars in Immunopathology*. 38(4): 497–515.

55. Castañeda-Delgado, J.E., Miranda-Castro, N.Y., González-Amaro, R., González-Curiel, I., Montoya-Rosales, A., Rivas-Calderon, B., et al. 2013. Production of antimicrobial peptides is preserved in aging. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*. 148(2): 198–205.

56. Castañeda-Delgado, J.E., Frausto-Lujan, I., González-Curiel, I., Montoya-Rosales, A., Serrano, C.J., Torres-Juarez, F., et al. 2017. Differences in Cytokine Production during Aging and Its Relationship with Antimicrobial Peptides Production. *Immunological Investigations*. 46(1): 48–58.

57. Castellucci, M., Rossato, M., Calzetti, F., Tamassia, N., Zeminian, S., Cassatella, M.A., et al. 2015. IL-10 disrupts the Brd4-docking sites to inhibit LPS-induced CXCL8 and TNF-α expression in monocytes: Implications for chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 136(3): 781-791.e9.

58. Cazzola, M., Novelli, G. 2010. Biomarkers in COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 23(6): 493–500.

59. Cazzola, M., Donner, C.F., Hanania, N.A. 2007. One hundred years of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiratory Medicine*. 101(6): 1049–1065.

60. Celik, H., Akpinar, S., Karabulut, H., Oktar, P., Dursun, B., Erguden, H.C., et al. 2015. Evaluation of IL-8 nasal lavage levels and the effects of nasal involvement on disease severity in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Inflammation*. 38(2): 616–622.

61. Chaouat, A., Naeije, R., Weitzenblum, E. 2008. Pulmonary hypertension in COPD. *European Respiratory Journal*. 32(5): 1371–1385.

62. Chen, C.-J., Kono, H., Golenbock, D., Reed, G., Akira, S., Rock, K.L. 2007. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nature Medicine*. 13(7): 851–856.

63. Chen, K., Kolls, J.K. 2013. T cell-mediated host immune defenses in the lung. *Annual Review of Immunology*. 31: 605–633.

64. Chen, L., Ge, Q., Tjin, G., Alkhouri, H., Deng, L., Brandsma, C.-A., et al. 2014. Effects of cigarette smoke extract on human airway smooth muscle cells in COPD. *The European Respiratory Journal*. 44(3): 634–646.

65. Chen, Y., Thai, P., Zhao, Y.-H., Ho, Y.-S., DeSouza, M.M., Wu, R. 2003. Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop. *The Journal of Biological Chemistry*. 278(19): 17036–17043.

66. Chilosi, M., Carloni, A., Rossi, A., Poletti, V. 2013. Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD/emphysema. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 162(3): 156–173.

67. Cho, S.J., Stout-Delgado, H.W. 2020. Aging and Lung Disease. *Annual Review of Physiology*. 82(1): 433–459.

68. Cho, W.K., Lee, C.G., Kim, L.K. 2019. COPD as a Disease of Immunosenescence. *Yonsei Medical Journal*. 60(5): 407–413.

69. Chrysofakis, G., Tzanakis, N., Kyriakoy, D., Tsoumakidou, M., Tsiligianni, I., Klimathianaki, M., et al. 2004. Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD. *Chest*. 125(1): 71–76.

70. Chu, E.K., Cheng, J., Foley, J.S., Mecham, B.H., Owen, C.A., Haley, K.J., et al. 2006. Induction of the plasminogen activator system by mechanical stimulation of human bronchial epithelial cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 35(6): 628–638.

71. Chung, K.F. 2005. The Role of Airway Smooth Muscle in the Pathogenesis of Airway Wall Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2(4): 347–354.

72. Chung, K.F. 2006. Cytokines as targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Current Drug Targets*. 7(6): 675–681.

73. Chung, K.F., Adcock, I.M. 2008. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *The European Respiratory Journal*. 31(6): 1334–1356.

74. Cohen, L., E, X., Tarsi, J., Ramkumar, T., Horiuchi, T.K., Cochran, R., et al. 2007. Epithelial cell proliferation contributes to airway remodeling in severe asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 176(2): 138–145.

75. Comer, D.M., Kidney, J.C., Ennis, M., Elborn, J.S. 2013. Airway epithelial cell apoptosis and inflammation in COPD, smokers and nonsmokers. *The European Respiratory Journal*. 41(5): 1058–1067.

76. Commins, S., Steinke, J.W., Borish, L. 2008. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 121(5): 1108–1111.

77. Commins, S.P., Borish, L., Steinke, J.W. 2010. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 125(2–2): 53–72.

78. Copenhaver, A.M., Casson, C.N., Nguyen, H.T., Duda, M.M., Shin, S. 2015. IL-1R signaling enables bystander cells to overcome bacterial blockade of host protein synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 112(24): 7557–7562.

79. Cortopassi, F., Gurung, P., Pinto-Plata, V. 2017. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Elderly Patients. *Clinics in Geriatric Medicine*. 33(4): 539–552.

80. Crystal, R.G. 2014. Airway basal cells. The "smoking gun" of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 190(12): 1355–1362.

81. Crystal, R.G., Randell, S.H., Engelhardt, J.F., Voynow, J., Sunday, M.E. 2008. Airway epithelial cells: current concepts and challenges. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 5(7): 772–777.

82. Damera, G., Zhao, H., Wang, M., Smith, M., Kirby, C., Jester, W.F., et al. 2009. Ozone modulates IL-6 secretion in human airway epithelial and smooth muscle cells. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. 296(4): L674-683.

83. D'Aquino, L.C., Rodrigues, S.C.S., Barros, J.A. de, Rubin, A.S., Rosário Filho, N.A., Pereira, C.A. de C. 2010. Predicting reduced TLC in patients with low FVC and a normal or elevated FEV1/FVC ratio. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 36(4): 460–467.

84. van der Deen, M., Timens, W., Timmer-Bosscha, H., van der Strate, B.W., Scheper, R.J., Postma, D.S., et al. 2007. Reduced inflammatory response in cigarette smoke exposed Mrp1/Mdr1a/1b deficient mice. *Respiratory Research*. 8: 49.

85. Del Prete, G., De Carli, M., Almerigogna, F., Giudizi, M.G., Biagiotti, R., Romagnani, S. 1993. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 150(2): 353–360.

86. Deshmukh, H.S., Shaver, C., Case, L.M., Dietsch, M., Wesselkamper, S.C., Hardie, W.D., et al. 2008. Acrolein-activated matrix metalloproteinase 9 contributes to persistent mucin production. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 38(4): 446–454.

87. Dhople, V., Krukemeyer, A., Ramamoorthy, A. 2006. The human beta-defensin-3, an antibacterial peptide with multiple biological functions. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 1758(9): 1499–1512.

88. Di Stefano, A., Capelli, A., Lusuardi, M., Balbo, P., Vecchio, C., Maestrelli, P., et al. 1998. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 158(4): 1277–1285.

89. Di Stefano, A., Caramori, G., Oates, T., Capelli, A., Lusuardi, M., Gnemmi, I., et al. 2002. Increased expression of nuclear factor-kappaB in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *The European Respiratory Journal*. 20(3): 556–563.

90. Di Stefano, A., Caramori, G., Barczyk, A., Vicari, C., Brun, P., Zanini, A., et al. 2014. Innate immunity but not NLRP3 inflammasome activation correlates with severity of stable COPD. *Thorax*. 69(6): 516–524.

91. Diab, N., Gershon, A.S., Sin, D.D., Tan, W.C., Bourbeau, J., Boulet, L.-P., et al. 2018. Under-diagnosis and Over-diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 198(9): 1130–1139.

92. Diamond, G., Kaiser, V., Rhodes, J., Russell, J.P., Bevins, C.L. 2000. Transcriptional regulation of beta-defensin gene expression in tracheal epithelial cells. *Infection and Immunity*. 68(1): 113–119.

93. Diaz-Guzman, E., Mannino, D.M. 2014. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in Chest Medicine*. 35(1): 7–16.

94. Dinarello, C., Arend, W., Sims, J., Smith, D., Blumberg, H., O'Neill, L., et al. 2010. IL-1 family nomenclature. *Nature Immunology*. 11(11): 973.

95. Dinarello, C.A. 2009. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology*. 27: 519–550.

96. Dinno, A. 2015. Nonparametric pairwise multiple comparisons in independent groups using Dunn's test. *Stata Journal*. 15(1): 292–300.

97. Divo, M.J., Celli, B.R., Poblador-Plou, B., Calderón-Larrañaga, A., de-Torres, J.P., Gimeno-Feliu, L.A., et al. 2018. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PloS One*. 13(2): e0193143.

98. Domej, W., Oettl, K., Renner, W. 2014. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 9: 1207–1224.

99. Dong, J., Guo, L., Liao, Z., Zhang, M., Zhang, M., Wang, T., et al. 2013. Increased expression of heat shock protein 70 in chronic obstructive pulmonary disease. *International Immunopharmacology*. 17(3): 885–893.

100. Dong, R., Xie, L., Zhao, K., Zhang, Q., Zhou, M., He, P. 2016. Cigarette smoke-induced lung inflammation in COPD mediated via LTB4/BLT1/SOCS1 pathway. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 11: 31–41.

101. Dooms, H. 2013. Interleukin-7: Fuel for the autoimmune attack. *Journal of Autoimmunity*. 45: 40–48.

102. Dos Santos Andreata, L., Soares, M.R., Pereira, C.A. 2019. Reduced FEV1/FVC and FEV1 in the Normal Range as a Physiological Variant. *Respiratory Care*. 64(5): 570–575.

103. Dubaybo, B.A. 1998. Role of tumor necrosis factor-alpha in regulating fibrotic lung repair. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology*. 101(1): 69–83.

104. van Duin, D., Mohanty, S., Thomas, V., Ginter, S., Montgomery, R.R., Fikrig, E., et al. 2007. Age-associated defect in human TLR-1/2 function. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 178(2): 970–975.

105. Dunn, O.J. 1964. Multiple Comparisons Using Rank Sums. *Technometrics*. 6(3): 241–252.

106. Dunnill, M.S., Massarella, G.R., Anderson, J.A. 1969. A comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis, and in emphysema. *Thorax*. 24(2): 176–179.

107. van Eeden, S.F., Terashima, T. 2000. Interleukin 8 (IL-8) and the release of leukocytes from the bone marrow. *Leukemia & Lymphoma*. 37(3–4): 259–271.

108. Eickelberg, O., Köhler, E., Reichenberger, F., Bertschin, S., Woodtli, T., Erne, P., et al. 1999. Extracellular matrix deposition by primary human lung fibroblasts in response to TGF-beta1 and TGF-beta3. *The American Journal of Physiology*. 276(5–1): L814–824.

109. Eisner, M.D., Anthonisen, N., Coultas, D., Kuenzli, N., Perez-Padilla, R., Postma, D., et al. 2010. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 182(5): 693–718.

110. Evans, C.M., Koo, J.S. 2009. Airway mucus: the good, the bad, the sticky. *Pharmacology & Therapeutics*. 121(3): 332–348.

111. Fabbri, L.M., Romagnoli, M., Corbetta, L., Casoni, G., Busljetic, K., Turato, G., et al. 2003. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 167(3): 418–424.

112. Fahy, J.V., Dickey, B.F. 2010. Airway mucus function and dysfunction. *The New England Journal of Medicine*. 363(23): 2233–2247.

113. Fan, Y., Zhang, Z., Yao, C., Bai, J., Yang, H., Ma, P., et al. 2019. Amurensin H, a Derivative From Resveratrol, Ameliorates Lipopolysaccharide/Cigarette Smoke–Induced Airway Inflammation by Blocking the Syk/NF-κB Pathway. *Frontiers in Pharmacology*. 10: 1157.

114. Fathy, E.M., Shafiek, H., Morsi, T.S., El Sabaa, B., Elnekidy, A., Elhoffy, M., et al. 2016. Image-enhanced bronchoscopic evaluation of bronchial mucosal microvasculature in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 11: 2447–2455.

115. Fattahi, F., Vonk, J.M., Bulkmans, N., Fleischeuer, R., Gouw, A., Grünberg, K., et al. 2015. Old dilemma: asthma with irreversible airway obstruction or COPD. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*. 467(5): 583–593.

116. Ferrer, E., Peinado, V.I., Castañeda, J., Prieto-Lloret, J., Olea, E., González-Martín, M.C., et al. 2011. Effects of cigarette smoke and hypoxia on pulmonary circulation in the guinea pig. *European Respiratory Journal*. 38(3): 617–627.

117. Fischer, B.M., Pavlisko, E., Voynow, J.A. 2011. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 6: 413–421.

118. Fischer, B.M., Voynow, J.A., Ghio, A.J. 2015. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 10: 261–276.

119. Franceschi, C., Capri, M., Monti, D., Giunta, S., Olivieri, F., Sevini, F., et al. 2007. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mechanisms of Ageing and Development*. 128(1): 92–105.

120. Freeman, C.M., Han, M.K., Martinez, F.J., Murray, S., Liu, L.X., Chensue, S.W., et al. 2010. Cytotoxic potential of lung CD8+ T cells increases with COPD severity and with in vitro stimulation by IL-18 or IL-15. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 184(11): 6504–6513.

121. Freund, A., Orjalo, A.V., Desprez, P.-Y., Campisi, J. 2010. Inflammatory Networks during Cellular Senescence: Causes and Consequences. *Trends in molecular medicine*. 16(5): 238–246.

122. Froidure, A., Ladjemi, M.Z., Pilette, C. 2016. Interleukin-1α: a key player for epithelial-to-mesenchymal signalling in COPD? *The European Respiratory Journal*. 48(2): 301–304.

123. Gabay, C., Lamacchia, C., Palmer, G. 2010. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nature Reviews. Rheumatology*. 6(4): 232–241.

124. Gabryelska, A., Kuna, P., Antczak, A., Białasiewicz, P., Panek, M. 2019. IL-33 Mediated Inflammation in Chronic Respiratory Diseases-Understanding the Role of the Member of IL-1 Superfamily. *Frontiers in Immunology*. 10: 692.

125. Ganesan, S., Unger, B.L., Comstock, A.T., Angel, K.A., Mancuso, P., Martinez, F.J., et al. 2013. Aberrantly activated EGFR contributes to enhanced IL-8 expression in COPD airways epithelial cells via regulation of nuclear FoxO3A. *Thorax*. 68(2): 131–141.

126. Ganz, T. 2003. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nature Reviews. Immunology*. 3(9): 710–720.

127. Gao, J., Zhao, L., Wan, Y.Y., Zhu, B. 2015. Mechanism of Action of IL-7 and Its Potential Applications and Limitations in Cancer Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 16(5): 10267–10280.

128. García, J.R., Krause, A., Schulz, S., Rodríguez-Jiménez, F.J., Klüver, E., Adermann, K., et al. 2001a. Human beta-defensin 4: a novel inducible peptide with a specific salt-sensitive spectrum of antimicrobial activity. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 15(10): 1819–1821.

129. García, J.R., Jaumann, F., Schulz, S., Krause, A., Rodríguez-Jiménez, J., Forssmann, U., et al. 2001b. Identification of a novel, multifunctional beta-defensin (human beta-defensin 3) with specific antimicrobial activity. Its interaction with plasma membranes of Xenopus oocytes and the induction of macrophage chemoattraction. *Cell and Tissue Research*. 306(2): 257–264.

130. Garlanda, C., Mantovani, A. 2013. Ligands and receptors of the interleukin-1 family in immunity and disease. *Frontiers in Immunology*. 4: 396.

131. Garlanda, C., Dinarello, C.A., Mantovani, A. 2013. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 39(6): 1003–1018.

132. George, L., Brightling, C.E. 2016. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 7(1): 34–51.

133. Gessner, C., Scheibe, R., Wötzel, M., Hammerschmidt, S., Kuhn, H., Engelmann, L., et al. 2005. Exhaled breath condensate cytokine patterns in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 99(10): 1229–1240.

134. Gessner, C., Hammerschmidt, S., Kuhn, H., Hoheisel, G., Gillissen, A., Sack, U., et al. 2007. Breath condensate nitrite correlates with hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 101(11): 2271–2278.

135. Ghanei, M., Ghalejooghi, N.A.Z., Nourani, M.R., Harandi, A.A., Fooladi, A.A.I. 2010. Effect of TGFß1 and TIMP2 on disease activity in asthma and COPD. *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology*. 9(2): 79–86.

136. Ghosh, M., Miller, Y.E., Nakachi, I., Kwon, J.B., Barón, A.E., Brantley, A.E., et al. 2018. Exhaustion of Airway Basal Progenitor Cells in Early and Established Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 197(7): 885–896.

137. Gibson, G.J., Loddenkemper, R., Lundbäck, B., Sibille, Y. 2013. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *The European Respiratory Journal*. 42(3): 559–563.

138. Gilowska, I. 2014. [CXCL8 (interleukin 8)--the key inflammatory mediator in chronic obstructive pulmonary disease?]. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej (Online)*. 68: 842–850.

139. Givi, M.E., Redegeld, F.A., Folkerts, G., Mortaz, E. 2012. Dendritic cells in pathogenesis of COPD. *Current Pharmaceutical Design*. 18(16): 2329–2335.

140. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019. 2019 GOLD Reports. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD*.

141. Gohy, S., Carlier, F.M., Fregimilicka, C., Detry, B., Lecocq, M., Ladjemi, M.Z., et al. 2019. Altered generation of ciliated cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Scientific Reports*. 9(1): 17963.

142. Gomez, D.E., Alonso, D.F., Yoshiji, H., Thorgeirsson, U.P. 1997. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *European Journal of Cell Biology*. 74(2): 111–122.

143. Gorelik, L., Flavell, R.A. 2002. Transforming growth factor-beta in T-cell biology. *Nature Reviews. Immunology*. 2(1): 46–53.

144. Gorska, K., Nejman-Gryz, P., Paplinska-Goryca, M., Korczynski, P., Prochorec-Sobieszek, M., Krenke, R. 2018. Comparative Study of IL-33 and IL-6 Levels in Different Respiratory Samples in Mild-to-Moderate Asthma and COPD. *COPD*. 15(1): 36–45.

145. Gosman, M.M.E., Willemse, B.W.M., Jansen, D.F., Lapperre, T.S., Schadewijk, A. van, Hiemstra, P.S., et al. 2006. Increased number of B-cells in bronchial biopsies in COPD. *European Respiratory Journal*. 27(1): 60–64.

146. Gosselink, J.V., Hayashi, S., Elliott, W.M., Xing, L., Chan, B., Yang, L., et al. 2010. Differential expression of tissue repair genes in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 181(12): 1329–1335.

147. Grebe, A., Latz, E. 2012. IL-1, quo vadis? *Atherosclerosis*. 222(2): 324–325.

148. Grīnberga, D., Velika, B., Pudule, I., Gavare, I., Villeruša, A. 2016. Latvijas iedzīvotāju veselību ietekmējošo paradumu pētījums, 2016. *Latvijas iedzīvotāju veselību ietekmējošo paradumu pētījums FINBALT veselības monitoringa ietvaros*. I un II daļa: 114.

149. Grīsle, Pētermane. 2017. *HOPS ārstēšana jauno vadlīniju gaismā*. www.doctus.lv. (https://www.doctus.lv/2017/11/hops-arstesana-jauno-vadliniju-gaisma#gold-2017gada-algoritms-medikamenta-izvl). Accessed on 02 Aug. 2018.

150. Gueders, M.M., Foidart, J.-M., Noel, A., Cataldo, D.D. 2006. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in the respiratory tract: potential implications in asthma and other lung diseases. *European Journal of Pharmacology*. 533(1–3): 133–144.

151. Haarmann, H., Steiner, T., Schreiber, F., Heinrich, A., Zweigner, J., N'Guessan, P.D., et al. 2015. The role and regulation of Moraxella catarrhalis-induced human beta-defensin 3 expression in human pulmonary epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 467(1): 46–52.

152. Hackett, T.-L., Shaheen, F., Zhou, S., Wright, J.L., Churg, A. 2014. Fibroblast signal transducer and activator of transcription 4 drives cigarette smoke-induced airway fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 51(6): 830–839.

153. Halayko, A.J., Tran, T., Gosens, R. 2008. Phenotype and functional plasticity of airway smooth muscle: role of caveolae and caveolins. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 5(1): 80–88.

154. Halbert, R.J., Natoli, J.L., Gano, A., Badamgarav, E., Buist, A.S., Mannino, D.M. 2006. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *The European Respiratory Journal*. 28(3): 523–532.

155. Hallstrand, T.S., Hackett, T.L., Altemeier, W.A., Matute-Bello, G., Hansbro, P.M., Knight, D.A. 2014. Airway epithelial regulation of pulmonary immune homeostasis and inflammation. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*. 151(1): 1–15.

156. Hansen, S., Baptiste, K.E., Fjeldborg, J., Horohov, D.W. 2015. A review of the equine age-related changes in the immune system: comparisons between human and equine aging, with focus on lung-specific immune-aging. *Ageing Research Reviews*. 20: 11–23.

157. Harder, J., Bartels, J., Christophers, E., Schroder, J.M. 2001. Isolation and characterization of human beta -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *The Journal of Biological Chemistry*. 276(8): 5707–5713.

158. Harder, J., Meyer-Hoffert, U., Teran, L.M., Schwichtenberg, L., Bartels, J., Maune, S., et al. 2000. Mucoid Pseudomonas aeruginosa, TNF-alpha, and IL-1beta, but not IL-6, induce human beta-defensin-2 in respiratory epithelia. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 22(6): 714–721.

159. Harkness, L.M., Kanabar, V., Sharma, H.S., Westergren-Thorsson, G., Larsson-Callerfelt, A.-K. 2014. Pulmonary vascular changes in asthma and COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 29(2): 144–155.

160. Hayashi, T., Stetler-Stevenson, W.G., Fleming, M.V., Fishback, N., Koss, M.N., Liotta, L.A., et al. 1996. Immunohistochemical study of metalloproteinases and their tissue inhibitors in the lungs of patients with diffuse alveolar damage and idiopathic pulmonary fibrosis. *The American Journal of Pathology*. 149(4): 1241–1256.

161. Hazlett, L., Wu, M. 2011. Defensins in innate immunity. *Cell and Tissue Research*. 343(1): 175–188.

162. Heeb, L.E.M., Egholm, C., Impellizzieri, D., Ridder, F., Boyman, O. 2018. Regulation of neutrophils in type 2 immune responses. *Current Opinion in Immunology*. 54: 115–122.

163. Hellermann, G.R., Nagy, S.B., Kong, X., Lockey, R.F., Mohapatra, S.S. 2002. Mechanism of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells. *Respiratory Research*. 3: 22.

164. Herfs, M., Hubert, P., Poirrier, A.-L., Vandevenne, P., Renoux, V., Habraken, Y., et al. 2012. Proinflammatory cytokines induce bronchial hyperplasia and squamous metaplasia in smokers: implications for chronic obstructive pulmonary disease therapy. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 47(1): 67–79.

165. Higaki, M., Wada, H., Mikura, S., Yasutake, T., Nakamura, M., Niikura, M., et al. 2015. Interleukin-10 modulates pulmonary neutrophilic inflammation induced by cigarette smoke exposure. *Experimental Lung Research*. 41(10): 525–534.

166. Hodge, S., Hodge, G., Holmes, M., Flower, R., Scicchitano, R. 2001. Interleukin-4 and tumour necrosis factor-alpha inhibit transforming growth factor-beta production in a human bronchial epithelial cell line: possible relevance to inflammatory mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 6(3): 205–211.

167. Hogg, J.C. 2004. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet (London, England)*. 364(9435): 709–721.

168. Hogg, J.C., Timens, W. 2009. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annual Review of Pathology*. 4: 435–459.

169. Hogg, J.C., Macklem, P.T., Thurlbeck, W.M. 1968. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *The New England Journal of Medicine*. 278(25): 1355–1360.

170. Hogg, J.C., Chu, F., Utokaparch, S., Woods, R., Elliott, W.M., Buzatu, L., et al. 2004. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine*. 350(26): 2645–2653.

171. Howard, M., Farrar, J., Hilfiker, M., Johnson, B., Takatsu, K., Hamaoka, T., et al. 1982. Identification of a T cell-derived b cell growth factor distinct from interleukin 2. *The Journal of Experimental Medicine*. 155(3): 914–923.

172. Hsu, S.M., Raine, L., Fanger, H. 1981. The use of antiavidin antibody and avidin-biotin-peroxidase complex in immunoperoxidase technics. *American Journal of Clinical Pathology*. 75(6): 816–821.

173. Huber, A.R., Kunkel, S.L., Todd, R.F., Weiss, S.J. 1991. Regulation of transendothelial neutrophil migration by endogenous interleukin-8. *Science (New York, N.Y.)*. 254(5028): 99–102.

174. Hulina-Tomašković, A., Heijink, I.H., Jonker, M.R., Somborac-Bačura, A., Grdić Rajković, M., Rumora, L. 2019. Pro-inflammatory effects of extracellular Hsp70 and cigarette smoke in primary airway epithelial cells from COPD patients. *Biochimie*. 156: 47–58.

175. Innes, A.L., Woodruff, P.G., Ferrando, R.E., Donnelly, S., Dolganov, G.M., Lazarus, S.C., et al. 2006. Epithelial mucin stores are increased in the large airways of smokers with airflow obstruction. *Chest*. 130(4): 1102–1108.

176. Ito, K., Barnes, P.J. 2009. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*. 135(1): 173–180.

177. Ito, K., Mercado, N. 2014. STOP accelerating lung aging for the treatment of COPD. *Experimental Gerontology*. 59: 21–27.

178. Iwasaki, A., Medzhitov, R. 2015. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nature Immunology*. 16(4): 343–353.

179. James, A.L., Wenzel, S. 2007. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. *The European Respiratory Journal*. 30(1): 134–155.

180. Janssens, W., Nuytten, H., Dupont, L.J., Van Eldere, J., Vermeire, S., Lambrechts, D., et al. 2010. Genomic copy number determines functional expression of {beta}-defensin 2 in airway epithelial cells and associates with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 182(2): 163–169.

181. Jarczak, J., Kościuczuk, E.M., Lisowski, P., Strzałkowska, N., Jóźwik, A., Horbańczuk, J., et al. 2013. Defensins: natural component of human innate immunity. *Human Immunology*. 74(9): 1069–1079.

182. Jiang, Q., Li, W.Q., Aiello, F.B., Mazzucchelli, R., Asefa, B., Khaled, A.R., et al. 2005. Cell biology of IL-7, a key lymphotrophin. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 16(4–5): 513–533.

183. Kaneko, Y., Yatagai, Y., Yamada, H., Iijima, H., Masuko, H., Sakamoto, T., et al. 2013. The search for common pathways underlying asthma and COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 8: 65–78.

184. Kao, C.-Y., Chen, Y., Thai, P., Wachi, S., Huang, F., Kim, C., et al. 2004. IL-17 markedly up-regulates beta-defensin-2 expression in human airway epithelium via JAK and NF-kappaB signaling pathways. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 173(5): 3482–3491.

185. Karakiulakis, G., Papakonstantinou, E., Aletras, A.J., Tamm, M., Roth, M. 2007. Cell type-specific effect of hypoxia and platelet-derived growth factor-BB on extracellular matrix turnover and its consequences for lung remodeling. *The Journal of Biological Chemistry*. 282(2): 908–915.

186. Karo-Atar, D., Bitton, A., Benhar, I., Munitz, A. 2018. Therapeutic Targeting of the Interleukin-4/Interleukin-13 Signaling Pathway: In Allergy and Beyond. *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy*. 32(3): 201–220.

187. Kato, A., Schleimer, R.P. 2007. Beyond inflammation: airway epithelial cells are at the interface of innate and adaptive immunity. *Current Opinion in Immunology*. 19(6): 711–720.

188. Kato, K., Chang, E.H., Chen, Y., Lu, W., Kim, M.M., Niihori, M., et al. 2020. MUC1 contributes to goblet cell metaplasia and MUC5AC expression in response to cigarette smoke in vivo. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. 319(1): L82–L90.

189. Kawano, N., Osawa, H., Ito, T., Nagashima, Y., Hirahara, F., Inayama, Y., et al. 1997. Expression of gelatinase A, tissue inhibitor of metalloproteinases-2, matrilysin, and trypsin(ogen) in lung neoplasms: An immunohistochemical study. *Human Pathology*. 28(5): 613–622.

190. Kiang, J.G., Tsokos, G.C. 1998. Heat shock protein 70 kDa: molecular biology, biochemistry, and physiology. *Pharmacology & Therapeutics*. 80(2): 183–201.

191. Kikawada, M., Ichinose, Y., Miyamoto, D., Minemura, K., Takasaki, M., Toyama, K. 2000. Peripheral airway findings in chronic obstructive pulmonary disease using an ultrathin bronchoscope. *The European Respiratory Journal*. 15(1): 105–108.

192. Kim, B., Lee, Y., Kim, E., Kwak, A., Ryoo, S., Bae, S.H., et al. 2013. The Interleukin-1α Precursor is Biologically Active and is Likely a Key Alarmin in the IL-1 Family of Cytokines. *Frontiers in Immunology*. 4: 391.

193. Kim, S., Nadel, J.A. 2004. Role of neutrophils in mucus hypersecretion in COPD and implications for therapy. *Treatments in Respiratory Medicine*. 3(3): 147–159.

194. Kim, V., Criner, G.J. 2013. Chronic Bronchitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 187(3): 228–237.

195. Kirkham, P.A., Barnes, P.J. 2013. Oxidative stress in COPD. *Chest*. 144(1): 266–273.

196. Kirkwood, T.B.L. 2005. Understanding the odd science of aging. *Cell*. 120(4): 437–447.

197. Kirkwood, T.B.L., Kowald, A. 2012. The free-radical theory of ageing--older, wiser and still alive: modelling positional effects of the primary targets of ROS reveals new support. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*. 34(8): 692–700.

198. Kittipatarin, C., Khaled, A.R. 2007. Interlinking interleukin-7. *Cytokine*. 39(1): 75–83.

199. Klüver, E., Adermann, K., Schulz, A. 2006. Synthesis and structure-activity relationship of beta-defensins, multi-functional peptides of the immune system. *Journal of Peptide Science: An Official Publication of the European Peptide Society*. 12(4): 243–257.

200. Knowles, M.R., Boucher, R.C. 2002. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *The Journal of Clinical Investigation*. 109(5): 571–577.

201. Kobayashi, S.D., DeLeo, F.R. 2009. Role of neutrophils in innate immunity: a systems biology-level approach. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Systems Biology and Medicine*. 1(3): 309–333.

202. Kohut, M.L., Senchina, D.S. 2004. Reversing Age-Associated Immunosenescence via Exercise. *Exercise Immunology Review*. 10: 6–41.

203. Köktürk, N., Tatlicioğlu, T., Memiş, L., Türkkani, G. 2003. The cellular inflammation of bronchial biopsies in chronic obstructive pulmonary diseases. *Tuberkuloz Ve Toraks*. 51(2): 123–131.

204. Kosciuch, J., Krenke, R., Gorska, K., Baran, W., Kujawa, M., Hildebrand, K., et al. 2012. Comparison of airway wall remodeling in asthma and COPD: biopsy findings. *Respiratory Care*. 57(4): 557–564.

205. Krams, A. 2013. *Plaušu veselība Eiropā: Fakti un skaitļi*. Eiropas Plaušu Fonds (EPF), 71p.

206. Kremis, I.S., Bukreeva, E.B., Gereng, E.A. 2016. [Morphometric characteristics of the bronchial tree in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskii Arkhiv*. 88(3): 18–23.

207. Kruskal, W.H., Wallis, W.A. 1952. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *Journal of the American Statistical Association*. 47(260): 583–621.

208. Krustiņš, E., Kravale, Z., Buls, A. 2013. *HOPS GOLD vadlīnijas*. www.doctus.lv. (https://www.doctus.lv/2013/9/hops-gold-vadlinijas). Accessed on 02 Aug. 2018.

209. Kuang, L.-J., Deng, T.-T., Wang, Q., Qiu, S.-L., Liang, Y., He, Z.-Y., et al. 2016. Dendritic cells induce Tc1 cell differentiation via the CD40/CD40L pathway in mice after exposure to cigarette

smoke. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. 311(3): L581–589.

210. Kumar, V., Sharma, A. 2010. Mast cells: emerging sentinel innate immune cells with diverse role in immunity. *Molecular Immunology*. 48(1–3): 14–25.

211. Kuwano, K., Bosken, C.H., Paré, P.D., Bai, T.R., Wiggs, B.R., Hogg, J.C. 1993. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *The American Review of Respiratory Disease*. 148(5): 1220–1225.

212. La Rocca, G., Anzalone, R., Magno, F., Farina, F., Cappello, F., Zummo, G. 2007. Cigarette smoke exposure inhibits extracellular MMP-2 (gelatinase A) activity in human lung fibroblasts. *Respiratory Research*. 8: 23.

213. Lackey, L., McArthur, E., Laederach, A. 2015. Increased Transcript Complexity in Genes Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PloS One*. 10(10): e0140885.

214. Ladjemi, M.Z., Lecocq, M., Weynand, B., Bowen, H., Gould, H.J., Van Snick, J., et al. 2015. Increased IgA production by B-cells in COPD via lung epithelial interleukin-6 and TACI pathways. *The European Respiratory Journal*. 45(4): 980–993.

215. Lagente, V., Manoury, B., Nénan, S., Le Quément, C., Martin-Chouly, C., Boichot, E. 2005. Role of matrix metalloproteinases in the development of airway inflammation and remodeling. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 38(10): 1521–1530.

216. Lalley, P.M. 2013. The aging respiratory system--pulmonary structure, function and neural control. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 187(3): 199–210.

217. Lambrecht, B.N., Hammad, H. 2014. Allergens and the airway epithelium response: gateway to allergic sensitization. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 134(3): 499–507.

218. Lange, P., Celli, B., Agustí, A., Boje Jensen, G., Divo, M., Faner, R., et al. 2015. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England Journal of Medicine*. 373(2): 111–122.

219. Langen, R.C.J., Korn, S.H., Wouters, E.F.M. 2003. ROS in the local and systemic pathogenesis of COPD. *Free Radical Biology & Medicine*. 35(3): 226–235.

220. Latvijas Tuberkulozes un plaušu slimību ārstu asociācija. . *Pulmo.lv*. http://pulmo.lv/lv/fakti. (http://pulmo.lv/lv/fakti). Accessed on 02 Aug. 2018.

221. Lechapt-Zalcman, E., Prulière-Escabasse, V., Advenier, D., Galiacy, S., Charrière-Bertrand, C., Coste, A., et al. 2006. Transforming growth factor-beta1 increases airway wound repair via MMP-2 upregulation: a new pathway for epithelial wound repair? *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. 290(6): L1277–1282.

222. Lee, H., Chang, B., Kim, K., Song, W.J., Chon, H.R., Kang, H.K., et al. 2016. Clinical Utility of Additional Measurement of Total Lung Capacity in Diagnosing Obstructive Lung Disease in Subjects With Restrictive Pattern of Spirometry. *Respiratory Care*. 61(4): 475–482.

223. Lee, J.E., Kim, Y.J., Kim, J.Y., Lee, W.T., Yenari, M.A., Giffard, R.G. 2004. The 70 kDa heat shock protein suppresses matrix metalloproteinases in astrocytes. *Neuroreport*. 15(3): 499–502.

224. Lee, K.-H., Lee, C.-H., Woo, J., Jeong, J., Jang, A.-H., Yoo, C.-G. 2018. Cigarette Smoke Extract Enhances IL-17A-Induced IL-8 Production via Up-Regulation of IL-17R in Human Bronchial Epithelial Cells. *Molecules and Cells*. 41(4): 282–289.

225. Lee, N., Shin, M.S., Kang, I. 2012. T-cell biology in aging, with a focus on lung disease. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 67(3): 254–263.

226. Lehrer, R.I., Ganz, T. 2002. Defensins of vertebrate animals. *Current Opinion in Immunology*. 14(1): 96–102.

227. Lethbridge, M.W., Kemeny, D.M., Ratoff, J.C., O'Connor, B.J., Hawrylowicz, C.M., Corrigan, C.J. 2010. A novel technique to explore the functions of bronchial mucosal T cells in chronic obstructive pulmonary disease: application to cytotoxicity and cytokine immunoreactivity. *Clinical and Experimental Immunology*. 161(3): 560–569.

228. Li, A., Gan, Y., Wang, R., Liu, Y., Ma, T., Huang, M., et al. 2015. IL-22 Up-Regulates β-Defensin-2 Expression in Human Alveolar Epithelium via STAT3 but Not NF-κB Signaling Pathway. *Inflammation*. 38(3): 1191–1200.

229. Li, H., Johnson, T. 2014. Wilcoxon's signed-rank statistic: what null hypothesis and why it matters. *Pharmaceutical Statistics*. 13(5): 281–285.

230. Li, H., Cui, D., Tong, X., Ma, N., Gao, Y., Cui, X., et al. 2002. [The role of matrix metalloproteinases in extracellular matrix remodelling in chronic obstructive pulmonary disease rat models]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 41(6): 393–398.

231. Li, J., Zhao, P., Yang, L., Li, Y., Tian, Y., Li, S. 2016. System biology analysis of long-term effect and mechanism of Bufei Yishen on COPD revealed by system pharmacology and 3-omics profiling. *Scientific Reports*. 6: 25492.

232. Liang, R., Zhang, W., Song, Y.-M. 2013. Levels of leptin and IL-6 in lungs and blood are associated with the severity of chronic obstructive pulmonary disease in patients and rat models. *Molecular Medicine Reports*. 7(5): 1470–1476.

233. Liao, Z., Dong, J., Hu, X., Wang, T., Wan, C., Li, X., et al. 2012. Enhanced expression of human β-defensin 2 in peripheral lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Peptides*. 38(2): 350–356.

234. Liesker, J.J.W., Ten Hacken, N.H., Zeinstra-Smith, M., Rutgers, S.R., Postma, D.S., Timens, W. 2009. Reticular basement membrane in asthma and COPD: similar thickness, yet different composition. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 4: 127–135.

235. Lillie, R.D., Pizzolato, P., Donaldson, P.T. 1976. Hematoxylin substitutes: a survey of mordant dyes tested and consideration of the relation of their structure to performance as nuclear stains. *Stain Technology*. 51(1): 25–41.

236. Lin, X., Fan, Y., Wang, X., Chi, M., Li, X., Zhang, X., et al. 2017. Correlation Between Tumor Necrosis Factor-α and Interleukin-1β in Exhaled Breath Condensate and Pulmonary Function. *The American Journal of the Medical Sciences*. 354(4): 388–394.

237. López-Campos, J.L., Ruiz-Ramos, M., Soriano, J.B. 2014. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994-2010: a joinpoint regression analysis. *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2(1): 54–62.

238. Lovie, A.D. 1995. Who discovered Spearman's rank correlation? *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*. 48(2): 255–269.

239. Lowery, E.M., Brubaker, A.L., Kuhlmann, E., Kovacs, E.J. 2013. The aging lung. *Clinical Interventions in Aging*. 8: 1489–1496.

240. Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., et al. 2012. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*. 380(9859): 2095–2128.

241. Luzina, I.G., Todd, N.W., Sundararajan, S., Atamas, S.P. 2015. The cytokines of pulmonary fibrosis: Much learned, much more to learn. *Cytokine*. 74(1): 88–100.

242. MacNee, W. 2001. Oxidants/antioxidants and chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis to therapy. *Novartis Foundation Symposium*. 234: 169–185.

243. MacNee, W. 2005. Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2(4): 258–266.

244. MacNee, W. 2009. Accelerated lung aging: a novel pathogenic mechanism of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Biochemical Society Transactions*. 37(4): 819–823.

245. MacNee, W. 2016. Is Chronic Obstructive Pulmonary Disease an Accelerated Aging Disease? *Annals of the American Thoracic Society*. 13(5): 429–437.

246. Maeno, T., Houghton, A.M., Quintero, P.A., Grumelli, S., Owen, C.A., Shapiro, S.D. 2007. CD8+ T Cells are required for inflammation and destruction in cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 178(12): 8090–8096.

247. Magee, F., Wright, J.L., Wiggs, B.R., Paré, P.D., Hogg, J.C. 1988. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 43(3): 183–189.

248. Mann, H.B., Whitney, D.R. 1947. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*. 18(1): 50–60.

249. Manzer, R., Dinarello, C.A., McConville, G., Mason, R.J. 2008. Ozone Exposure of Macrophages Induces an Alveolar Epithelial Chemokine Response through IL-1α. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 38(3): 318–323.

250. Matera, M.G., Calzetta, L., Cazzola, M. 2010. TNF-alpha inhibitors in asthma and COPD: we must not throw the baby out with the bath water. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 23(2): 121–128.

251. Mathers, C.D., Loncar, D. 2006. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLOS Medicine*. 3(11): e442.

252. McAleer, J.P., Kolls, J.K. 2014. Directing traffic: IL-17 and IL-22 coordinate pulmonary immune defense. *Immunological Reviews*. 260(1): 129–144.

253. Menendez, A., Brett Finlay, B. 2007. Defensins in the immunology of bacterial infections. *Current Opinion in Immunology*. 19(4): 385–391.

254. Mercado, N., Ito, K., Barnes, P.J. 2015. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax*. 70(5): 482–489.

255. Metcalfe, D.D., Baram, D., Mekori, Y.A. 1997. Mast cells. *Physiological Reviews*. 77(4): 1033–1079.

256. Milanese, M., Crimi, E., Scordamaglia, A., Riccio, A., Pellegrino, R., Canonica, G.W., et al. 2001. On the functional consequences of bronchial basement membrane thickening. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*. 91(3): 1035–1040.

257. Milan-Mattos, J.C., Anibal, F.F., Perseguini, N.M., Minatel, V., Rehder-Santos, P., Castro, C.A., et al. 2019. Effects of natural aging and gender on pro-inflammatory markers. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 52(9).

258. Miller, M.R., Levy, M.L. 2015. Chronic obstructive pulmonary disease: missed diagnosis versus misdiagnosis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 351: h3021.

259. Miller, T.L., Zhu, Y., Markwardt, S., Singhaus, C.J., Chidekel, A.S., Shaffer, T.H. 2008. Dissociation between the effects of oxygen and pressure on matrix metalloproteinase-2, -7, and -9 expression in human airway epithelial cells. *American Journal of Perinatology*. 25(8): 481–489.

260. Miotto, D., Ruggieri, M.P., Boschetto, P., Cavallesco, G., Papi, A., Bononi, I., et al. 2003. Interleukin-13 and -4 expression in the central airways of smokers with chronic bronchitis. *The European Respiratory Journal*. 22(4): 602–608.

261. Miteva, L., Stanilova, S. 2008. The combined effect of interleukin (IL)-10 and IL-12 polymorphisms on induced cytokine production. *Human Immunology*. 69(9): 562–566.

262. Mocchegiani, E., Giacconi, R., Cipriano, C., Malavolta, M. 2009. NK and NKT cells in aging and longevity: role of zinc and metallothioneins. *Journal of Clinical Immunology*. 29(4): 416–425.

263. Moliva, J.I., Rajaram, M.V.S., Sidiki, S., Sasindran, S.J., Guirado, E., Pan, X.J., et al. 2014. Molecular composition of the alveolar lining fluid in the aging lung. *Age*. 36(3): 9633.

264. Møller, P., Folkmann, J.K., Forchhammer, L., Bräuner, E.V., Danielsen, P.H., Risom, L., et al. 2008. Air pollution, oxidative damage to DNA, and carcinogenesis. *Cancer Letters*. 266(1): 84–97.

265. Moore, K.W., de Waal Malefyt, R., Coffman, R.L., O'Garra, A. 2001. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual Review of Immunology*. 19: 683–765.

266. de Moraes, M.R., da Costa, A.C., Corrêa, K. de S., Junqueira-Kipnis, A.P., Rabahi, M.F. 2014. Interleukin-6 and interleukin-8 blood levels' poor association with the severity and clinical profile of ex-smokers with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 9: 735–743.

267. Moreno, B., Woodall, C.J., Watt, N.J., Harkiss, G.D. 1998. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-β1) expression in ovine lentivirus-induced lymphoid interstitial pneumonia. *Clinical and Experimental Immunology*. 112(1): 74–83.

268. Mori, H., Cardiff, R.D. 2016. Methods of Immunohistochemistry and Immunofluorescence: Converting Invisible to Visible. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*. 1458: 1–12.

269. Mortaz, E., Folkerts, G., Redegeld, F. 2011. Mast cells and COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 24(4): 367–372.

270. Motz, G.T., Eppert, B.L., Wortham, B.W., Amos-Kroohs, R.M., Flury, J.L., Wesselkamper, S.C., et al. 2010. Chronic cigarette smoke exposure primes NK cell activation in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 184(8): 4460–4469.

271. Mukaida, N. 2003. Pathophysiological roles of interleukin-8/CXCL8 in pulmonary diseases. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. 284(4): L566-577.

272. Mukaida, N., Shiroo, M., Matsushima, K. 1989. Genomic structure of the human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor IL-8. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 143(4): 1366–1371.

273. Mukaka, M.M. 2012. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal: The Journal of Medical Association of Malawi*. 24(3): 69–71.

274. Mukhopadhyay, S., Hoidal, J.R., Mukherjee, T.K. 2006. Role of TNFalpha in pulmonary pathophysiology. *Respiratory Research*. 7: 125.

275. Munkholm, M., Mortensen, J. 2014. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 34(3): 171–177.

276. Murphy, G., Nagase, H. 2008. Progress in matrix metalloproteinase research. *Molecular Aspects of Medicine*. 29(5): 290–308.

277. Nadigel, J., Audusseau, S., Baglole, C.J., Eidelman, D.H., Hamid, Q. 2013. IL-8 production in response to cigarette smoke is decreased in epithelial cells from COPD patients. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 26(5): 596–602.

278. Nagaoka, I., Niyonsaba, F., Tsutsumi-Ishii, Y., Tamura, H., Hirata, M. 2008. Evaluation of the effect of human beta-defensins on neutrophil apoptosis. *International Immunology*. 20(4): 543–553.

279. Nathell, L., Nathell, M., Malmberg, P., Larsson, K. 2007. COPD diagnosis related to different guidelines and spirometry techniques. *Respiratory Research*. 8(1): 89.

280. Navratilova, Z., Kolek, V., Petrek, M. 2016. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis*. 64(3): 177–193.

281. Ning, W., Dong, Y., Sun, J., Li, C., Matthay, M.A., Feghali-Bostwick, C.A., et al. 2007. Cigarette smoke stimulates matrix metalloproteinase-2 activity via EGR-1 in human lung fibroblasts. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 36(4): 480–490.

282. O'Donnell, R., Breen, D., Wilson, S., Djukanovic, R. 2006. Inflammatory cells in the airways in COPD. *Thorax*. 61(5): 448–454.

283. Ogawa, Y., Duru, E.A., Ameredes, B.T. 2008. Role of IL-10 in the resolution of airway inflammation. *Current Molecular Medicine*. 8(5): 437–445.

284. Olivieri, D., Chetta, A. 2014. Therapeutic perspectives in vascular remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Chemical Immunology and Allergy*. 99: 216–225.

285. Oppenheim, J.J., Gery, I. 1982. Interleukin 1 is more than an interleukin. *Immunology Today*. 3(4): 113–119.

286. Oppenheim, J.J., Zachariae, C.O., Mukaida, N., Matsushima, K. 1991. Properties of the novel proinflammatory supergene "intercrine" cytokine family. *Annual Review of Immunology*. 9: 617–648.

287. Oppenheim, J.J., Biragyn, A., Kwak, L.W., Yang, D. 2003. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 62(2): 17–21.

288. Osei, E.T., Noordhoek, J.A., Hackett, T.L., Spanjer, A.I.R., Postma, D.S., Timens, W., et al. 2016. Interleukin-1α drives the dysfunctional cross-talk of the airway epithelium and lung fibroblasts in COPD. *The European Respiratory Journal*. 48(2): 359–369.

289. O'Shea, J.J., Paul, W.E. 2010. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science (New York, N.Y.)*. 327(5969): 1098–1102.

290. Pace, E., Giarratano, A., Ferraro, M., Bruno, A., Siena, L., Mangione, S., et al. 2011. TLR4 upregulation underpins airway neutrophilia in smokers with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Human Immunology*. 72(1): 54–62.

291. Pace, E., Ferraro, M., Minervini, M.I., Vitulo, P., Pipitone, L., Chiappara, G., et al. 2012. Beta defensin-2 is reduced in central but not in distal airways of smoker COPD patients. *PloS One*. 7(3): e33601.

292. Palomino, D.C.T., Marti, L.C. 2015. Chemokines and immunity. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*. 13(3): 469–473.

293. Panda, A., Qian, F., Mohanty, S., van Duin, D., Newman, F.K., Zhang, L., et al. 2010. Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 184(5): 2518–2527.

294. Pardo, A., Ridge, K., Uhal, B., Sznajder, J.I., Selman, M. 1997. Lung alveolar epithelial cells synthesize interstitial collagenase and gelatinases A and B in vitro. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 29(6): 901–910.

295. Passtoors, W.M., van den Akker, E.B., Deelen, J., Maier, A.B., van der Breggen, R., Jansen, R., et al. 2015. IL7R gene expression network associates with human healthy ageing. *Immunity & Ageing: I & A*. 12: 21.

296. Paul, W.E. 2015. History of interleukin-4. *Cytokine*. 75(1): 3–7.

297. Pauwels, N.S., Bracke, K.R., Dupont, L.L., Van Pottelberge, G.R., Provoost, S., Vanden Berghe, T., et al. 2011. Role of IL-1α and the Nlrp3/caspase-1/IL-1β axis in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and COPD. *The European Respiratory Journal*. 38(5): 1019–1028.

298. Pease, J.E., Sabroe, I. 2002. The role of interleukin-8 and its receptors in inflammatory lung disease: implications for therapy. *American Journal of Respiratory Medicine: Drugs, Devices, and Other Interventions*. 1(1): 19–25.

299. Pegorier, S., Campbell, G.A., Kay, A.B., Lloyd, C.M. 2010. Bone morphogenetic protein (BMP)-4 and BMP-7 regulate differentially transforming growth factor (TGF)-beta1 in normal human lung fibroblasts (NHLF). *Respiratory Research*. 11: 85.

300. Pera, T., Gosens, R., Lesterhuis, A.H., Sami, R., van der Toorn, M., Zaagsma, J., et al. 2010. Cigarette smoke and lipopolysaccharide induce a proliferative airway smooth muscle phenotype. *Respiratory Research*. 11: 48.

301. Perotin, J.-M., Adam, D., Vella-Boucaud, J., Delepine, G., Sandu, S., Jonvel, A.-C., et al. 2014. Delay of airway epithelial wound repair in COPD is associated with airflow obstruction severity. *Respiratory Research*. 15: 151.

302. Pesci, A., Majori, M., Cuomo, A., Borciani, N., Bertacco, S., Cacciani, G., et al. 1998. Neutrophils infiltrating bronchial epithelium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 92(6): 863–870.

303. Peto, R., Speizer, F.E., Cochrane, A.L., Moore, F., Fletcher, C.M., Tinker, C.M., et al. 1983. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. *The American Review of Respiratory Disease*. 128(3): 491–500.

304. Pilmane, M., Shine, J., Iismaa, T.P. 1998. Distribution of galanin immunoreactivity in the bronchi of humans with tuberculosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 863: 445–449.

305. Piotrowski, W.J., Nawrocka-Kunecka, A., Antczak, A., Marczak, J., Biernacki, R., Kordek, P., et al. 2009. Metalloproteinases MMP-9, MMP-2 and their tissue inhibitors TIMP-1, TIMP-2 in peripheral transbronchial lung biopsies of patients with sarcoidosis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*. 119(10): 628–635.

306. Piqueras, M.G.C., Cosio, M.G. 2001. Disease of the airways in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 18(34 suppl): 41s–49s.

307. Postma, D.S., Timens, W. 2006. Remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 3(5): 434–439.

308. Postma, D.S., Bush, A., van den Berge, M. 2015. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet (London, England)*. 385(9971): 899–909.

309. Qiu, Y., Zhu, J., Bandi, V., Atmar, R.L., Hattotuwa, K., Guntupalli, K.K., et al. 2003. Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 168(8): 968–975.

310. Qu, B., Jia, Y., Liu, Y., Wang, H., Ren, G., Wang, H. 2015. The detection and role of heat shock protein 70 in various nondisease conditions and disease conditions: a literature review. *Cell Stress & Chaperones*. 20(6): 885–892.

311. Rabe, K.F., Hurd, S., Anzueto, A., Barnes, P.J., Buist, S.A., Calverley, P., et al. 2007. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 176(6): 532–555.

312. Rahman, I., Adcock, I.M. 2006. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *The European Respiratory Journal*. 28(1): 219–242.

313. Ranasinghe, C., Trivedi, S., Wijesundara, D.K., Jackson, R.J. 2014. IL-4 and IL-13 receptors: Roles in immunity and powerful vaccine adjuvants. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 25(4): 437–442.

314. Raychaudhuri, B., Fisher, C.J., Farver, C.F., Malur, A., Drazba, J., Kavuru, M.S., et al. 2000. Interleukin 10 (IL-10)-mediated inhibition of inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages. *Cytokine*. 12(9): 1348–1355.

315. Redpath, S.A., Heieis, G., Perona-Wright, G. 2015. Spatial regulation of IL-4 signalling in vivo. *Cytokine*. 75(1): 51–56.

316. Rennard, S.I., Rodriguez-Roisin, R., Huchon, G., Roche, N. 2007. *Clinical Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. CRC Press, 624p.

317. Rigden, H.M., Alias, A., Havelock, T., O'Donnell, R., Djukanovic, R., Davies, D.E., et al. 2016. Squamous Metaplasia Is Increased in the Bronchial Epithelium of Smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS ONE*. 11(5).

318. Rogliani, P., Ora, J., Puxeddu, E., Cazzola, M. 2016. Airflow obstruction: is it asthma or is it COPD? *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 11: 3007–3013.

319. Rohani, M.G., Parks, W.C. 2015. Matrix remodeling by MMPs during wound repair. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*. 44–46: 113–121.

320. Rohmann, K., Tschernig, T., Pabst, R., Goldmann, T., Drömann, D. 2011. Innate immunity in the human lung: pathogen recognition and lung disease. *Cell and Tissue Research*. 343(1): 167–174.

321. Rosenberg, S.R., Kalhan, R., Mannino, D.M. 2015. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Morbidity, Mortality, and Risk Factors. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 36(4): 457–469.

322. Rowley, J.E., Johnson, J.R. 2014. Pericytes in Chronic Lung Disease. *International Archives of Allergy and Immunology*. 164(3): 178–188.

323. Rutgers, S.R., Timens, W., Kaufmann, H.F., van der Mark, T.W., Koëter, G.H., Postma, D.S. 2000. Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in COPD. *The European Respiratory Journal*. 15(1): 109–115.

324. Saetta, M., Turato, G., Facchini, F.M., Corbino, L., Lucchini, R.E., Casoni, G., et al. 1997. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 156(5): 1633–1639.

325. Saito, A., Horie, M., Nagase, T. 2018. TGF-β Signaling in Lung Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 19(8).

326. Sakao, S., Voelkel, N.F., Tatsumi, K. 2014. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*. 23(133): 350–355.

327. Salvi, S.S., Barnes, P.J. 2009. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet (London, England)*. 374(9691): 733–743.

328. Santos, S., Peinado, V.I., Ramírez, J., Melgosa, T., Roca, J., Rodriguez-Roisin, R., et al. 2002. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *European Respiratory Journal*. 19(4): 632–638.

329. Sariahmetoglu, M., Crawford, B.D., Leon, H., Sawicka, J., Li, L., Ballermann, B.J., et al. 2007. Regulation of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) activity by phosphorylation. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 21(10): 2486–2495.

330. Sarir, H., Henricks, P.A.J., van Houwelingen, A.H., Nijkamp, F.P., Folkerts, G. 2008. Cells, mediators and Toll-like receptors in COPD. *European Journal of Pharmacology*. 585(2–3): 346–353.

331. Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D., Rose-John, S. 2011. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 1813(5): 878–888.

332. Schulz, C., Krätzel, K., Wolf, K., Schroll, S., Köhler, M., Pfeifer, M. 2004. Activation of bronchial epithelial cells in smokers without airway obstruction and patients with COPD. *Chest*. 125(5): 1706–1713.

333. Sethi, S., Murphy, T.F. 2008. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine*. 359(22): 2355–2365.

334. Sethi, S., Mahler, D.A., Marcus, P., Owen, C.A., Yawn, B., Rennard, S. 2012. Inflammation in COPD: implications for management. *The American Journal of Medicine*. 125(12): 1162–1170.

335. Sharma, G., Hanania, N.A., Shim, Y.M. 2009. The Aging Immune System and Its Relationship to the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 6(7): 573–580.

336. Shaw, A.C., Joshi, S., Greenwood, H., Panda, A., Lord, J.M. 2010. Aging of the Innate Immune System. *Current opinion in immunology*. 22(4): 507–513.

337. Shaw, J.G., Vaughan, A., Dent, A.G., O'Hare, P.E., Goh, F., Bowman, R.V., et al. 2014. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Journal of Thoracic Disease*. 6(11): 1532–1547.

338. Shaykhiev, R., Crystal, R.G. 2014. Early events in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Smoking-induced reprogramming of airway epithelial basal progenitor cells. *Annals of the American Thoracic Society*. 11 Suppl 5: S252-258.

339. Shibata, S., Miyake, K., Tateishi, T., Yoshikawa, S., Yamanishi, Y., Miyazaki, Y., et al. 2018. Basophils trigger emphysema development in a murine model of COPD through IL-4-mediated generation of MMP-12-producing macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 115(51): 13057–13062.

340. Sies, H. 1997. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*. 82(2): 291–295.

341. Silva, M.A., Bercik, P. 2012. Macrophages are related to goblet cell hyperplasia and induce MUC5B but not MUC5AC in human bronchus epithelial cells. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. 92(6): 937–948.

342. Silverman, E.K., Sandhaus, R.A. 2009. Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 360(26): 2749–2757.

343. Singh, D., Edwards, L., Tal-Singer, R., Rennard, S. 2010. Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: findings from the ECLIPSE study. *Respiratory Research*. 11: 77.

344. Small-Howard, A., Turner, H. 2005. Exposure to tobacco-derived materials induces overproduction of secreted proteinases in mast cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 204(2): 152–163.

345. Solli, A.I., Fadnes, B., Winberg, J.-O., Uhlin-Hansen, L., Hadler-Olsen, E. 2013. Tissue- and cell-specific co-localization of intracellular gelatinolytic activity and matrix metalloproteinase 2. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society*. 61(6): 444–461.

346. Soltani, A., Reid, D.W., Sohal, S.S., Wood-Baker, R., Weston, S., Muller, H.K., et al. 2010. Basement membrane and vascular remodelling in smokers and chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Respiratory Research*. 11: 105.

347. Soruri, A., Grigat, J., Forssmann, U., Riggert, J., Zwirner, J. 2007. beta-Defensins chemoattract macrophages and mast cells but not lymphocytes and dendritic cells: CCR6 is not involved. *European Journal of Immunology*. 37(9): 2474–2486.

348. Srivastava, P.K., Dastidar, S.G., Ray, A. 2007. Chronic obstructive pulmonary disease: role of matrix metalloproteases and future challenges of drug therapy. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 16(7): 1069–1078.

349. Stefanini, M., De Martino, C., Zamboni, L. 1967. Fixation of ejaculated spermatozoa for electron microscopy. *Nature*. 216(5111): 173–174.

350. Stern, D.A., Morgan, Wayne J, Wright, Anne L, Guerra, Stefano, Martinez, Fernando D. 2007. *Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study*. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2831283/). Accessed on 07 May 2019.

351. Stetler-Stevenson, W.G., Seo, D.-W. 2005. TIMP-2: an endogenous inhibitor of angiogenesis. *Trends in Molecular Medicine*. 11(3): 97–103.

352. Stewart, A.G., Thomas, B., Koff, J. 2018. TGF-β: Master regulator of inflammation and fibrosis. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 23(12): 1096–1097.

353. Sueblinvong, V., Neujahr, D.C., Mills, S.T., Roser-Page, S., Ritzenthaler, J.D., Guidot, D., et al. 2012. Predisposition for disrepair in the aged lung. *The American Journal of the Medical Sciences*. 344(1): 41–51.

354. Suwara, M.I., Green, N.J., Borthwick, L.A., Mann, J., Mayer-Barber, K.D., Barron, L., et al. 2014. IL-1α released from damaged epithelial cells is sufficient and essential to trigger inflammatory responses in human lung fibroblasts. *Mucosal Immunology*. 7(3): 684–693.

355. Svanes, C., Sunyer, J., Plana, E., Dharmage, S., Heinrich, J., Jarvis, D., et al. 2010. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 65(1): 14–20.

356. Swanney, M.P., Ruppel, G., Enright, P.L., Pedersen, O.F., Crapo, R.O., Miller, M.R., et al. 2008. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 63(12): 1046–1051.

357. Takizawa, H., Tanaka, M., Takami, K., Ohtoshi, T., Ito, K., Satoh, M., et al. 2001. Increased expression of transforming growth factor-beta1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 163(6): 1476–1483.

358. Tanabe, T., Rubin, B.K. 2016. Airway Goblet Cells Secrete Pro-Inflammatory Cytokines, Chemokines, and Growth Factors. *Chest*. 149(3): 714–720.

359. Tang, Y., Guan, Y., Liu, Y., Sun, J., Xu, L., Jiang, Y. 2014. The role of the serum IL-33/sST2 axis and inflammatory cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Interferon & Cytokine Research: The Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 34(3): 162–168.

360. Taylor, A., Akdis, M., Joss, A., Akkoç, T., Wenig, R., Colonna, M., et al. 2007. IL-10 inhibits CD28 and ICOS costimulations of T cells via src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 1. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 120(1): 76–83.

361. Taylor, J.D. 2010. COPD and the response of the lung to tobacco smoke exposure. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 23(5): 376–383.

362. Tetlow, L.C., Freemont, A.J., Woolley, D.E. 1999. Bronchial cartilage atrophy in chronic bronchitis: observations on chondrolytic processes. *Pathobiology: Journal of Immunopathology, Molecular and Cellular Biology*. 67(4): 196–201.

363. Thannickal, V.J., Murthy, M., Balch, W.E., Chandel, N.S., Meiners, S., Eickelberg, O., et al. 2015. Blue Journal Conference. Aging and Susceptibility to Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 191(3): 261.

364. Thomson, E.M., Williams, A., Yauk, C.L., Vincent, R. 2012. Overexpression of tumor necrosis factor-α in the lungs alters immune response, matrix remodeling, and repair and maintenance pathways. *The American Journal of Pathology*. 180(4): 1413–1430.

365. Tiddens, H.A., Paré, P.D., Hogg, J.C., Hop, W.C., Lambert, R., de Jongste, J.C. 1995. Cartilaginous airway dimensions and airflow obstruction in human lungs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 152(1): 260–266.

366. Toapanta, F.R., Ross, T.M. 2009. Impaired immune responses in the lungs of aged mice following influenza infection. *Respiratory Research*. 10: 112.

367. Tobin, G., Luts, A., Sundler, F., Ekström, J. 1990. Peptidergic innervation of the major salivary glands of the ferret. *Peptides*. 11(4): 863–867.

368. Tsan, M.-F., Gao, B. 2004. Heat shock protein and innate immunity. *Cellular & Molecular Immunology*. 1(4): 274–279.

369. Tuder, R.M., Petrache, I. 2012. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 122(8): 2749–2755.

370. Turino, G.M. 2007. Proteases in COPD: a critical pathway to injury. *Chest*. 132(6): 1724–1725.

371. Tzortzaki, E.G., Papi, A., Neofytou, E., Soulitzis, N., Siafakas, N.M. 2013. Immune and genetic mechanisms in COPD: possible targets for therapeutic interventions. *Current Drug Targets*. 14(2): 141–148.

372. UN. 2019a. *Population Division (2019). World Population Ageing 2019: Highlights*. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, ST/ESA/SER.A/430, 46p.

373. UN. 2019b. *Population Division (2019). World Population Prospects 2019: Highlights*. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, ST/ESA/SER.A/423, 46p.

374. Van Wart, H.E., Birkedal-Hansen, H. 1990. The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 87(14): 5578–5582.

375. Vareille, M., Kieninger, E., Edwards, M.R., Regamey, N. 2011. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. *Clinical Microbiology Reviews*. 24(1): 210–229.

376. Verma, C., Seebah, S., Low, S.M., Zhou, L., Liu, S.P., Li, J., et al. 2007. Defensins: antimicrobial peptides for therapeutic development. *Biotechnology Journal*. 2(11): 1353–1359.

377. Verra, F., Escudier, E., Lebargy, F., Bernaudin, J.F., De Crémoux, H., Bignon, J. 1995. Ciliary abnormalities in bronchial epithelium of smokers, ex-smokers, and nonsmokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 151(3 Pt 1): 630–634.

378. Vestbo, J., Prescott, E., Lange, P. 1996. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 153(5): 1530–1535.

379. Vestbo, J., Hurd, S.S., Agustí, A.G., Jones, P.W., Vogelmeier, C., Anzueto, A., et al. 2013. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 187(4): 347–365.

380. Vignola, A.M., Chanez, P., Chiappara, G., Merendino, A., Pace, E., Rizzo, A., et al. 1997. Transforming growth factor-beta expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 156(2 Pt 1): 591–599.

381. Visse, R., Nagase, H. 2003. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circulation Research*. 92(8): 827–839.

382. Vogelmeier, C.F., Criner, G.J., Martinez, F.J., Anzueto, A., Barnes, P.J., Bourbeau, J., et al. 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 195(5): 557–582.

383. Wang, Y., Xu, J., Meng, Y., Adcock, I.M., Yao, X. 2018. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 13: 3341–3348.

384. Webster, K.E., Kim, H.-O., Kyparissoudis, K., Corpuz, T.M., Pinget, G.V., Uldrich, A.P., et al. 2014. IL-17-producing NKT cells depend exclusively on IL-7 for homeostasis and survival. *Mucosal Immunology*. 7(5): 1058–1067.

385. Wei, B., Sheng Li, C. 2018. Changes in Th1/Th2-producing cytokines during acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of International Medical Research*. 46(9): 3890–3902.

386. Werman, A., Werman-Venkert, R., White, R., Lee, J.-K., Werman, B., Krelin, Y., et al. 2004. The precursor form of IL-1alpha is an intracrine proinflammatory activator of transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 101(8): 2434–2439.

387. White, E.S. 2015. Lung extracellular matrix and fibroblast function. *Annals of the American Thoracic Society*. 12 Suppl 1: S30-33.

388. Whitsett, J.A. 2018. Airway Epithelial Differentiation and Mucociliary Clearance. *Annals of the American Thoracic Society*. 15(Suppl 3): S143–S148.

389. WHO. 2018. *The top 10 causes of death*. World Health Organization. (http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death). Accessed on 18 Jul. 2018.

390. WHO. 2019a. *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. World Health Organization. (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)). Accessed on 09 Apr. 2019.

391. WHO. 2019b. *World health statistics overview 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. Geneva: World Health Organization, WHO/DAD/2019.1, 28p.

392. Wilcoxon, F. 1945. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin*. 1(6): 80–83.

393. Willemse, B.W.M., Postma, D.S., Timens, W., ten Hacken, N.H.T. 2004. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *The European Respiratory Journal*. 23(3): 464–476.

394. Williams, T.J., Jose, P.J. 2001. Neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Novartis Foundation Symposium*. 234: 136–141.

395. Winter, J., Wenghoefer, M. 2012. Human Defensins: Potential Tools for Clinical Applications. *Polymers*. 4(1): 691–709.

396. Wright, J.L., Churg, A. 2006. Advances in the pathology of COPD. *Histopathology*. 49(1): 1–9.

397. Wright, J.L., Petty, T., Thurlbeck, W.M. 1992. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health Nocturnal Oxygen Therapy Trial. *Lung*. 170(2): 109–124.

398. Wu, H., Yang, S., Wu, X., Zhao, J., Zhao, J., Ning, Q., et al. 2014. Interleukin-33/ST2 signaling promotes production of interleukin-6 and interleukin-8 in systemic inflammation in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 450(1): 110–116.

399. Wu, Q., Gui, P., Yao, S., Zhu, H., Li, J., Li, Y. 2011. Expression of β-defensin-3 in lungs of immunocompetent rats with methicillin-resistant Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia. *The Journal of Surgical Research*. 169(2): 277–283.

400. Wu, X., Luo, G., Zeng, X., Lan, L., Ning, Q., Xu, Y., et al. 2013. Genotoxicity and reduced heat shock protein 70 in human airway smooth muscle cells exposed to cigarette smoke extract. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. 33(6): 827–833.

401. Xia, Y.C., Redhu, N.S., Moir, L.M., Koziol-White, C., Ammit, A.J., Al-Alwan, L., et al. 2013. Pro-inflammatory and immunomodulatory functions of airway smooth muscle: emerging concepts. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 26(1): 64–74.

402. Xie, J., Zhao, J., Xiao, C., Xu, Y., Yang, S., Ni, W. 2010. Reduced heat shock protein 70 in airway smooth muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Experimental Lung Research*. 36(4): 219–226.

403. Xu, J., Benyon, R.C., Leir, S.-H., Zhang, S., Holgate, S.T., Lackie, P.M. 2002. Matrix metalloproteinase-2 from bronchial epithelial cells induces the proliferation of subepithelial fibroblasts. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 32(6): 881–888.

404. Yan, F., Gao, H., Zhao, H., Bhatia, M., Zeng, Y. 2018. Roles of airway smooth muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Translational Medicine*. 16(1): 262.

405. Yanagi, S., Ashitani, J., Ishimoto, H., Date, Y., Mukae, H., Chino, N., et al. 2005. Isolation of human beta-defensin-4 in lung tissue and its increase in lower respiratory tract infection. *Respiratory Research*. 6: 130.

406. Yanagisawa, H., Hashimoto, M., Minagawa, S., Takasaka, N., Ma, R., Moermans, C., et al. 2017. Role of IL-17A in murine models of COPD airway disease. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 312(1): L122–L130.

407. Yang, D., Biragyn, A., Kwak, L.W., Oppenheim, J.J. 2002. Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal. *Trends in Immunology*. 23(6): 291–296.

408. Yang, Y., Zhang, N., Lan, F., Crombruggen, K.V., Fang, L., Hu, G., et al. 2014. Transforming growth factor-beta 1 pathways in inflammatory airway diseases. *Allergy*. 69(6): 699–707.

409. Ye, H., Cai, P.-C., Zhou, Q., Ma, W.-L. 2011. Transforming growth factor-β1 suppresses the up-regulation of matrix metalloproteinase-2 by lung fibroblasts in response to tumor necrosis factor-α. *Wound Repair and Regeneration*. 19(3): 392–399.

410. Yoshida, T., Tuder, R.M. 2007. Pathobiology of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Physiological Reviews*. 87(3): 1047–1082.

411. Zanini, A., Chetta, A., Saetta, M., Baraldo, S., Castagnetti, C., Nicolini, G., et al. 2009. Bronchial vascular remodelling in patients with COPD and its relationship with inhaled steroid treatment. *Thorax*. 64(12): 1019–1024.

412. Zaunders, J.J., Lévy, Y., Seddiki, N. 2014. Exploiting differential expression of the IL-7 receptor on memory T cells to modulate immune responses. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 25(4): 391–401.

413. Zeng, Z., Li, M., Chen, J., Li, Q., Ning, Q., Zhao, J., et al. 2018. Reduced MBD2 expression enhances airway inflammation in bronchial epithelium in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 13: 703–715.

414. Zhang, X., Zheng, H., Zhang, H., Ma, W., Wang, F., Liu, C., et al. 2011. Increased interleukin (IL)-8 and decreased IL-17 production in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) provoked by cigarette smoke. *Cytokine*. 56(3): 717–725.

415. Zhou, L., Liu, Y., Chen, X., Wang, S., Liu, H., Zhang, T., et al. 2018. Over-expression of nuclear factor-κB family genes and inflammatory molecules is related to chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 13: 2131–2138.

416. Zhu, J., Qiu, Y., Valobra, M., Qiu, S., Majumdar, S., Matin, D., et al. 2007. Plasma cells and IL-4 in chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 175(11): 1125–1133.

417. Zielinski, M., Gasior, M., Jastrzebski, D., Desperak, A., Ziora, D. 2018. Influence of Gaseous Pollutants on COPD Exacerbations in Patients with Cardiovascular Comorbidities. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 86(5): 227–233.

418. Zou, M., Zhang, X., Xu, C. 2016. IL6-induced metastasis modulators p-STAT3, MMP-2 and MMP-9 are targets of 3,3′-diindolylmethane in ovarian cancer cells. *Cellular Oncology*. 39(1): 47–57.

419. Zuo, L., Prather, E.R., Stetskiv, M., Garrison, D.E., Meade, J.R., Peace, T.I., et al. 2019. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 20(18): 4472.

PATEICĪBAS

No sirds vēlos izteikt pateicību visiem, kas piedalījušies promocijas darba izstrādē, devuši neatsveramu ieguldījumu tā tapšanā un atbalstījuši šajā ceļā.

Vēlos izteikt vislielāko pateicību mana promocijas darba vadītājai *Dr. habil. med.* profesorei Mārai Pilmanei par iedrošinājumu, palīdzību, ieguldīto laiku un pūlēm, nenogurstošu pacietību un atbalstu doktorantūras studiju laikā, promocijas darba tapšanā un sperot pirmos soļus zinātnē. Īpaši pateicos par promocijas darbam atvēlēto un uzticēto vēsturiskās kolekcijas plaušu audu materiālu. Pateicos arī par motivāciju, sirsnību, uzticību un profesionālo virzību.

Īpaši pateicos *Dr. med.* Aurikai Babjoniševai par sniegtajām zināšanām, atbalstu, palīdzību pētījuma audu materiāla ieguvē un vērtīgajiem padomiem.

Pateicos arī promocijas padomes priekšsēdētājam un locekļiem, oficiālajiem recenzentiem, promocijas darba apspriešanas komisijas dalībniekiem un organizētājiem par promocijas darba izvērtēšanu un sniegtajiem ieteikumiem, kā arī ieguldīto darbu un laiku.

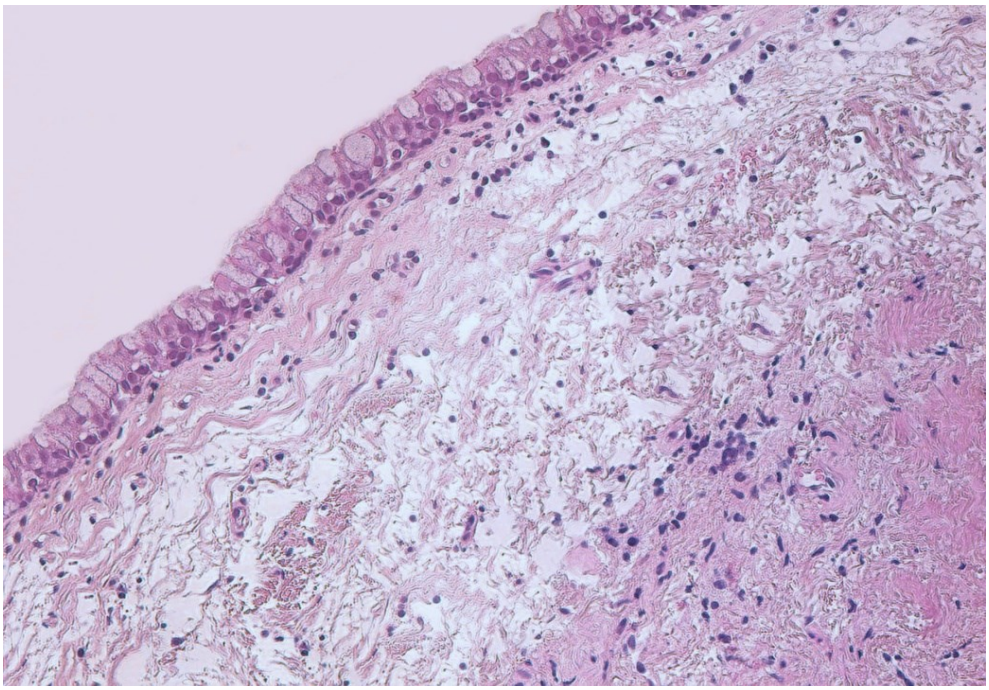
Vēlos izteikt lielu pateicību Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta darbiniekiem – gan esošajiem, gan bijušajiem – par atbalstu un uzmundrinājumiem, īpaši Morfoloģijas laboratorijas laborantēm Natālijai Morozai un Maijai Urtānei par palīdzību histoloģisko preparātu sagatavošanā, kā arī Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta inženieriem Jānim Krievam, Rihardam Starim, Daniel Wolf Cappadona, Didzim Kukainim un Pēterim Ronim par palīdzību mikrofotogrāfiju sagatavošanā.

Pateicos *Alma mater* Rīgas Stradiņa universitātei par doto iespēju realizēt doktorantūras studijas un promocijas darbu, Doktorantūras nodaļai par atbalstu, atsaucību un palīdzību doktorantūras studiju laikā un promocijas darba virzībā uz aizstāvēšanu, Statistikas laboratorijai par sniegto palīdzību statistisko metožu apguvē.

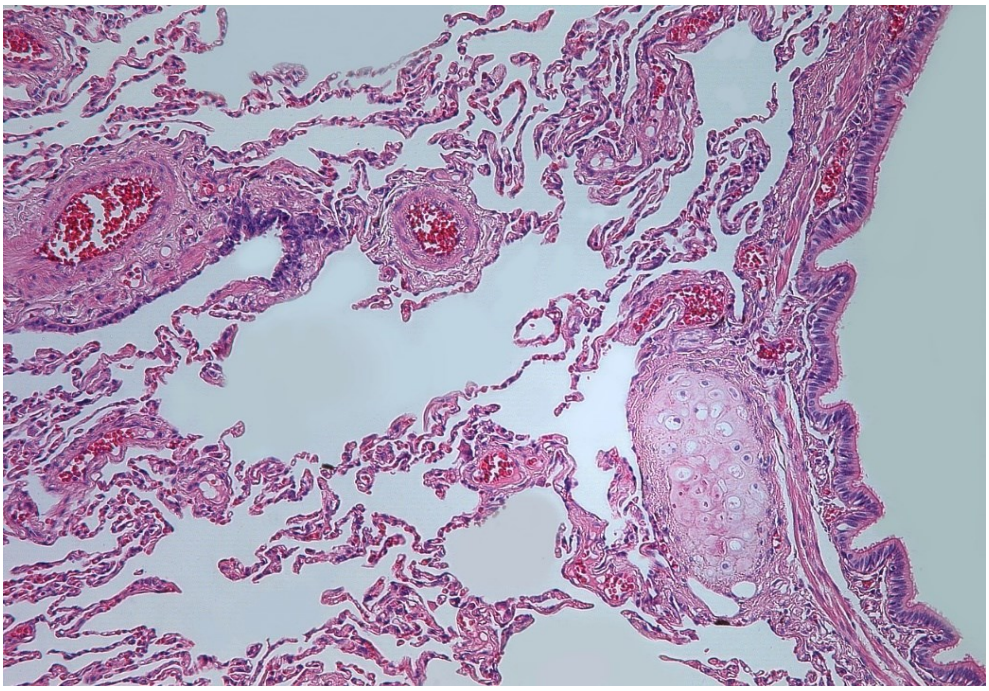
Visbeidzot sirsnīgi pateicos ģimenei par nenovērtējamu atbalstu, izturību, sapratni un rūpēm, īpaši vīram Artūram, kā arī visiem draugiem un paziņām, kas bija līdzās.

PIELIKUMI

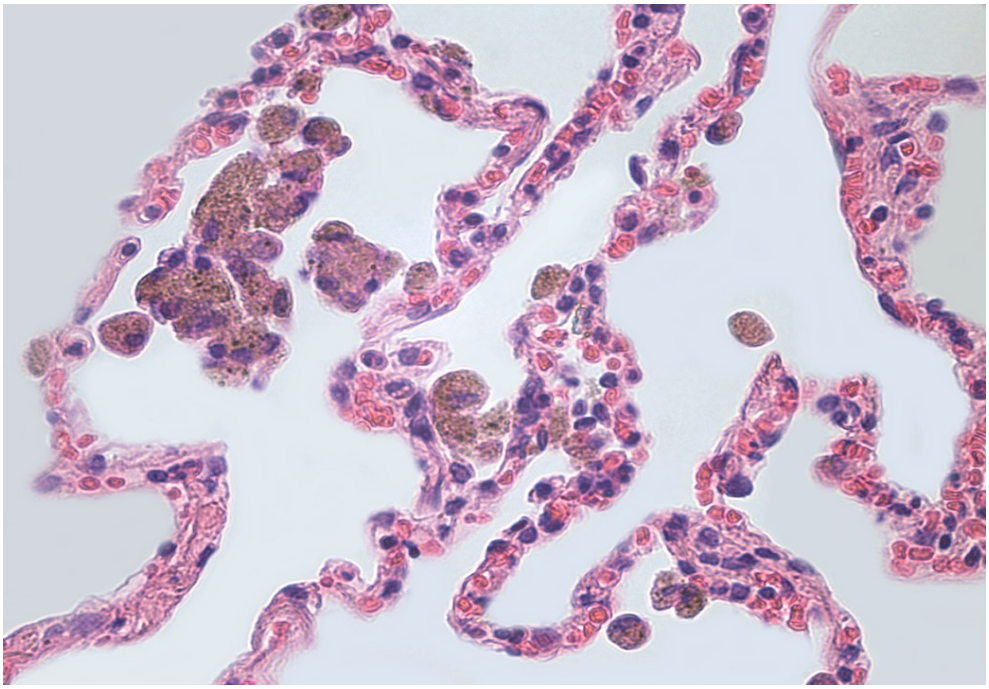
Mikrofotogrāfijas un to apraksti



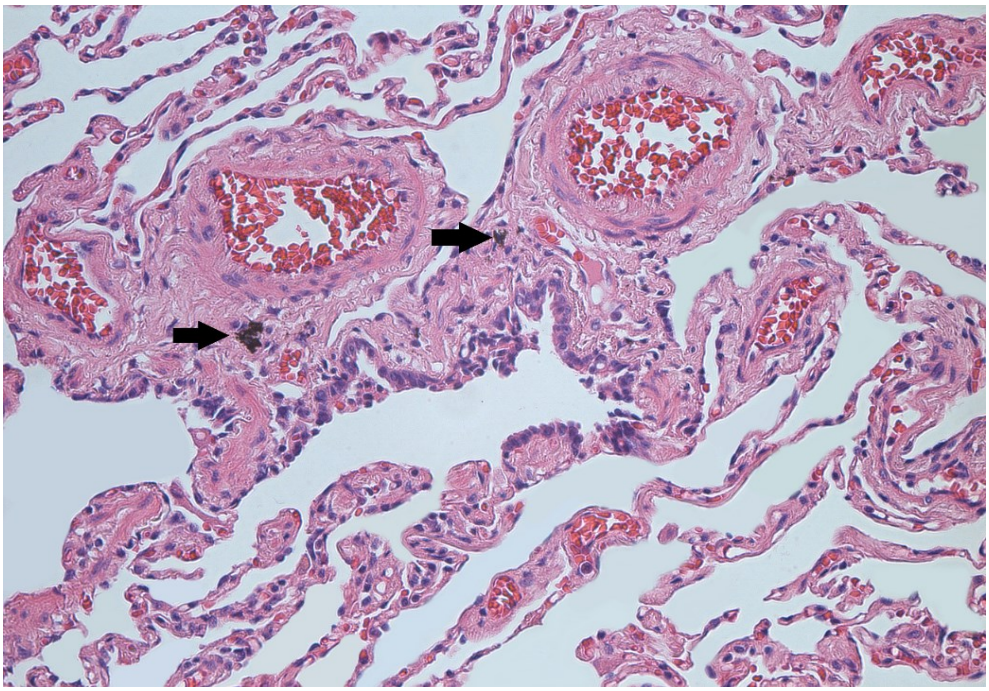
3.1. attēls. **Vispārpieņamtai normai atbilstošs bronhu daudzrindu skropstiņepitēlijs 30 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (kontrole). Hematoksilīns un eozīns, ×200**



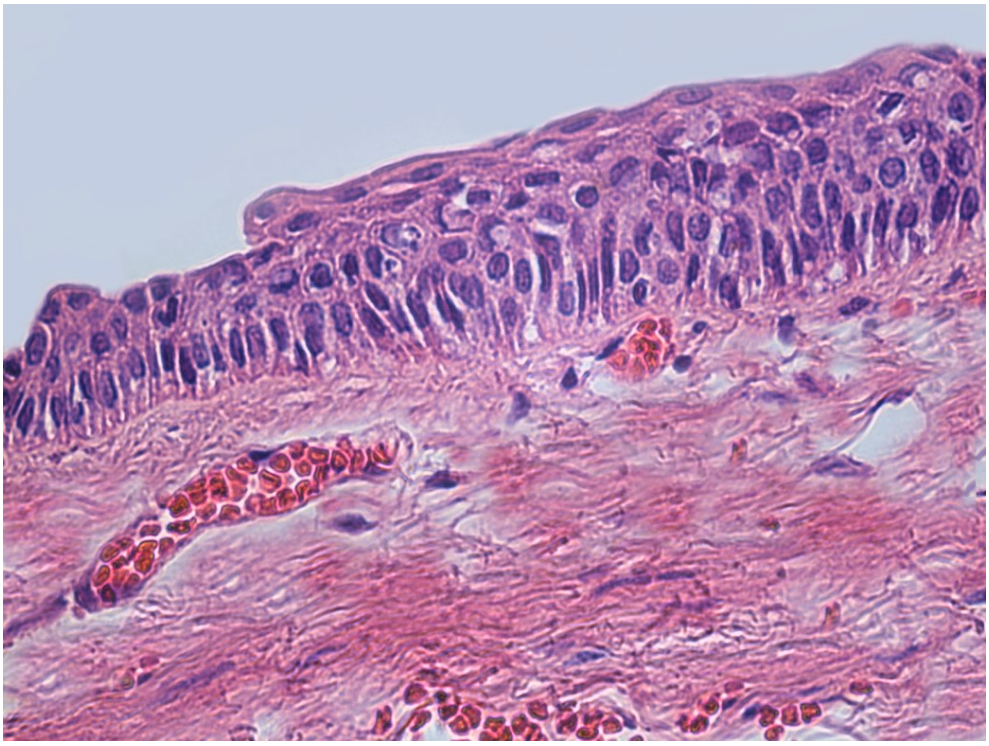
3.2. attēls. **81 gadus vecas sievietes plaušu audu materiāls ar praktiski neizmainītu skrimšļa bronhu un alveolāro daļu (kontrole). Hematoksilīns un eozīns, ×100**



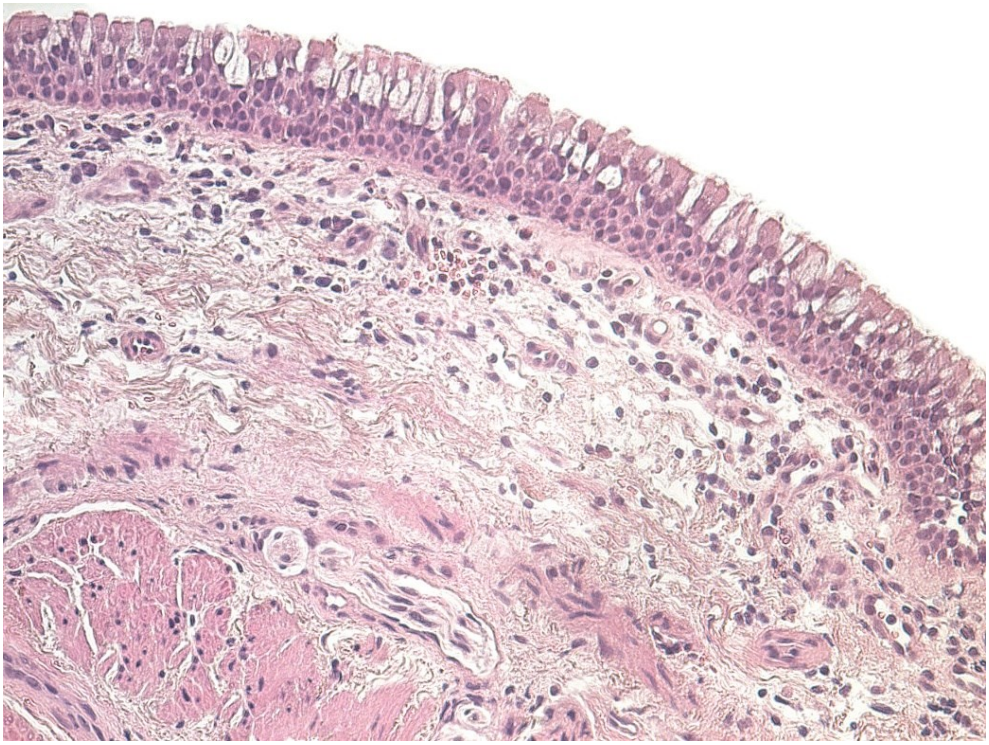
3.3. attēls. **Hemosiderīnu saturoši alveolārie makrofāgi 56 gadus veca vīrieša plaušu alveolārajā daļā (kontrole).**
Hematoksilīns un eozīns, ×400



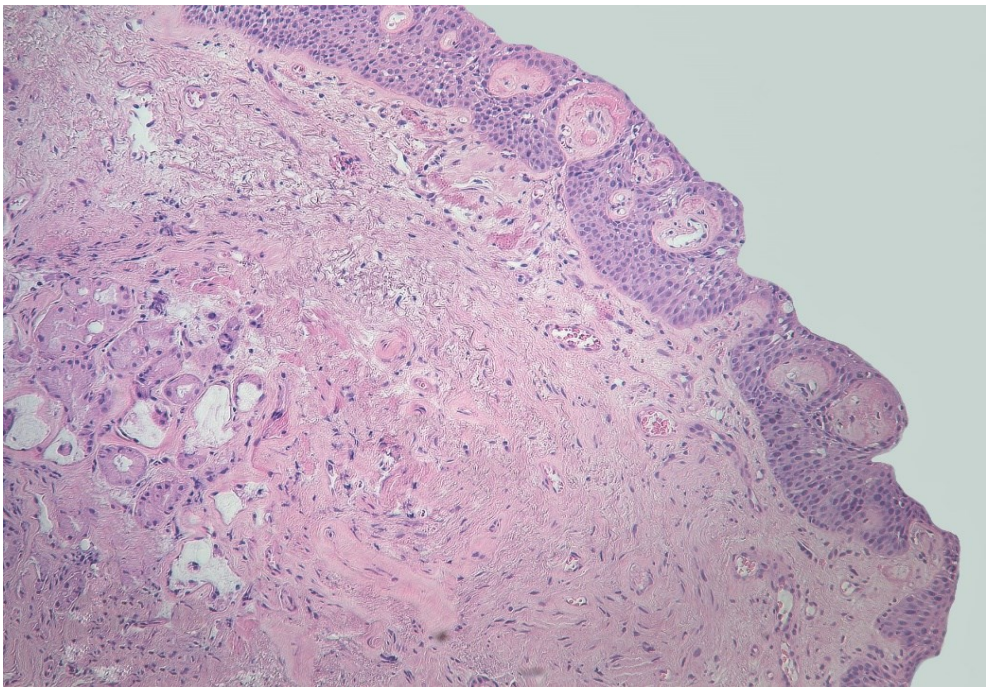
3.4. attēls. **Putekļus saturoši alveolārie makrofāgi (bultiņas) 77 gadus veca vīrieša plaušu alveolārajā daļā (kontrole).**
Hematoksilīns un eozīns, ×200



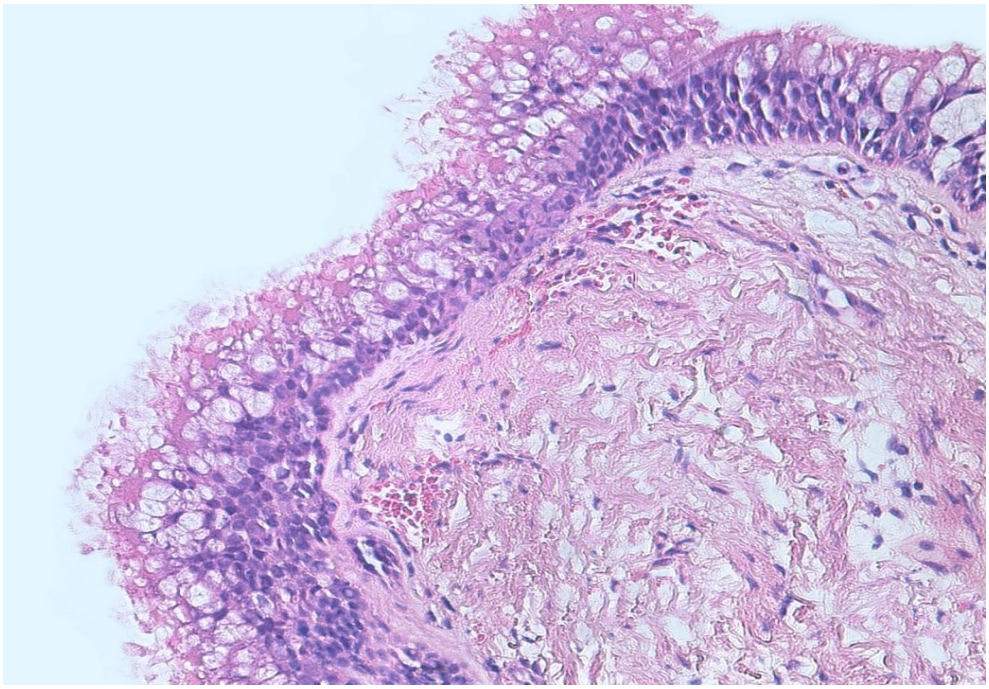
3.5. attēls. **Epitēlija metaplāzijas fragments 45 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (kontrole). Hematoksilīns un eozīns, ×400**



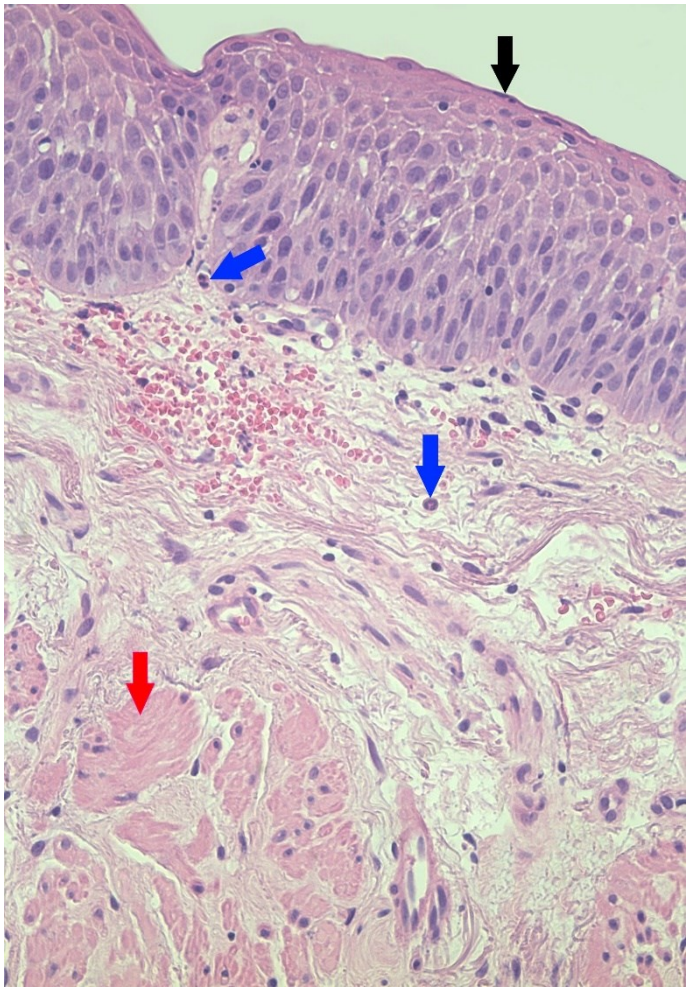
3.6. attēls. **Izteikta bazālo epitēlija šūnu hiperplāzija bronhu daudzrindu skropstiņepitēlijā 60 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS). Hematoksilīns un eozīns, ×200**



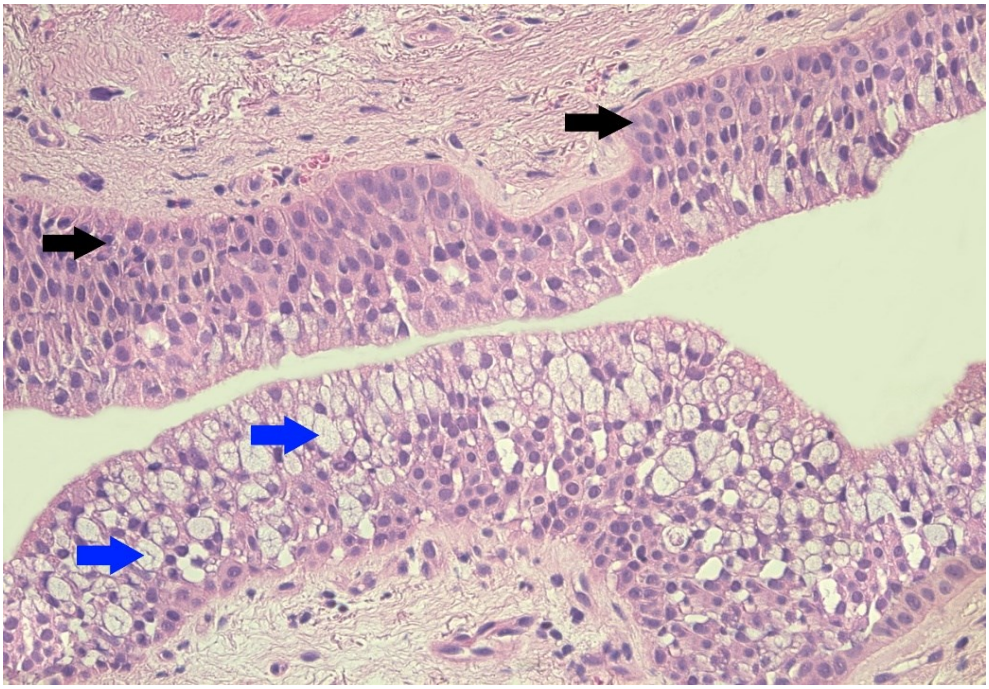
3.7. attēls. **Bazālo epitēlija šūnu hiperplāzija ar saistaudu kārpiņu fragmentiem 60 gadus veca vīrieša plaušu audos (HOPS). Hematoksilīns un eozīns, ×100**



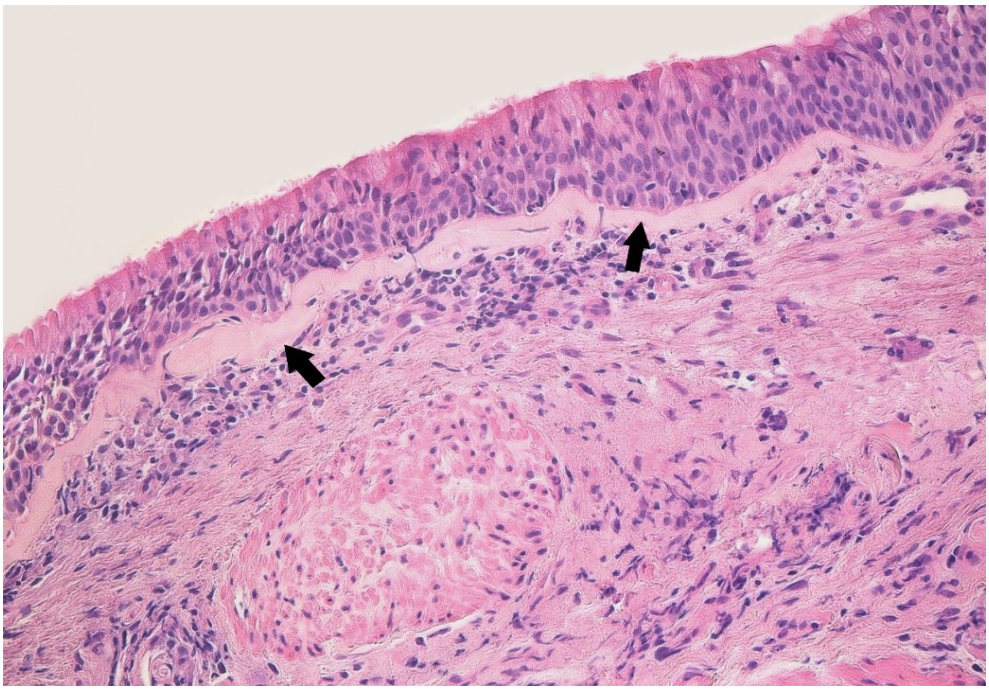
3.8. attēls. **Biezs mukoīds epitēlijs ar kausveida gļotšūnu hiperplāziju 64 gadus veca vīrieša plaušu audos (HOPS). Hematoksilīns un eozīns, ×200**



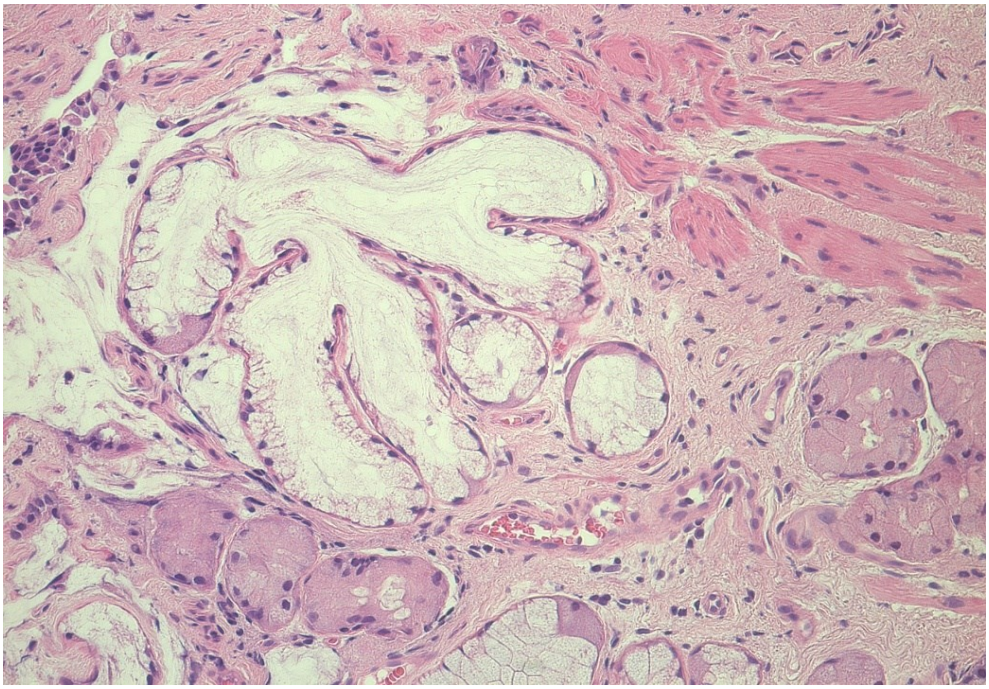
3.9. attēls. **Epitēlija metaplāzija (melna bultiņa), neizteikta neitrofilo leikocītu infiltrācija gļotādas saistaudos (zilas bultiņas), gludo miocītu hiperplāzija (sarkana bultiņa) 69 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS). Hematoksilīns un eozīns, ×400**



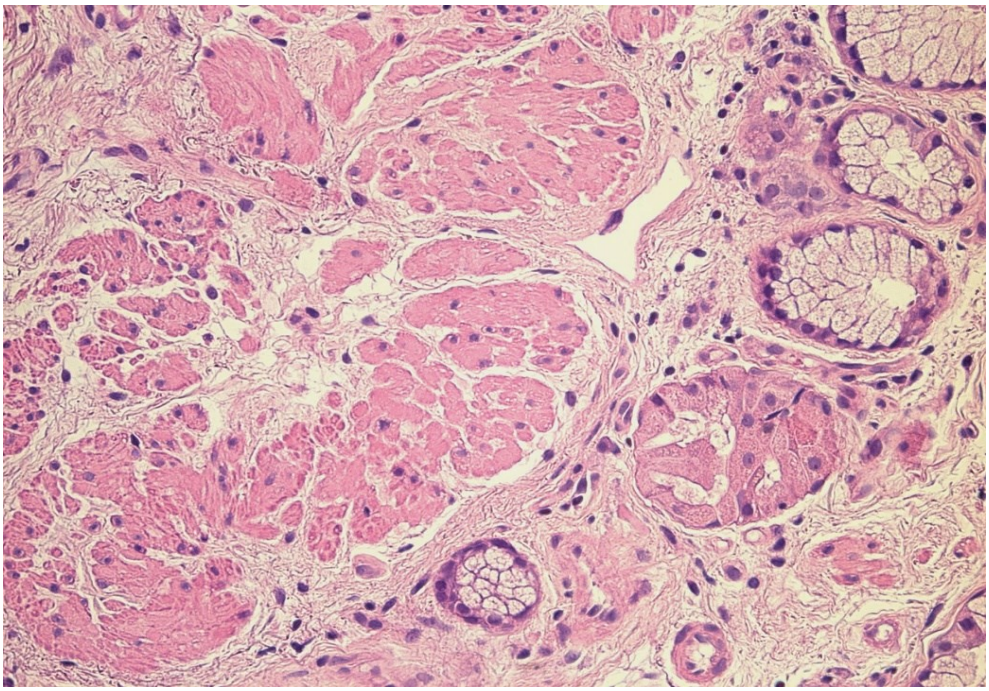
3.10. attēls. **Epitēlija bazālo šūnu hiperplāzija (melna bultiņas) un biezs (> 50 µm) mukoīds epitēlijs – kausveida gļotšūnu hiperplāzija (zilas bultiņas) 64 gadus veca vīrieša bronha sieniņā (HOPS). Hematoksilīns un eozīns, ×250**



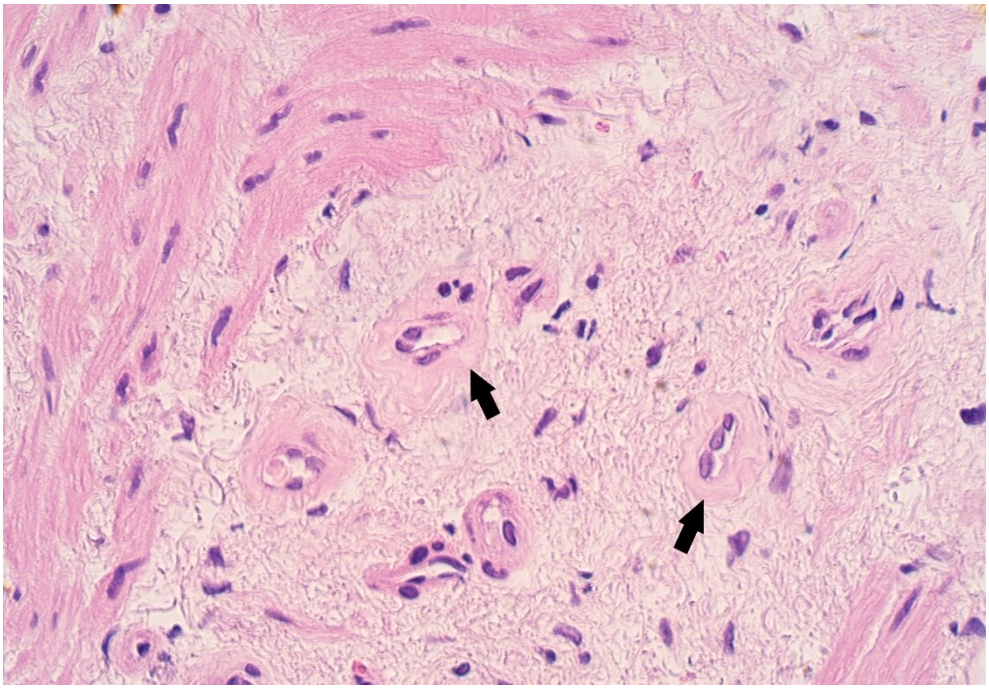
3.11. attēls. **Nevienmērīgi sabiezēta bazālā membrāna (bultiņas) 57 gadus veca vīrieša plaušu audos (HOPS). Hematoksilīns un eozīns, ×200**



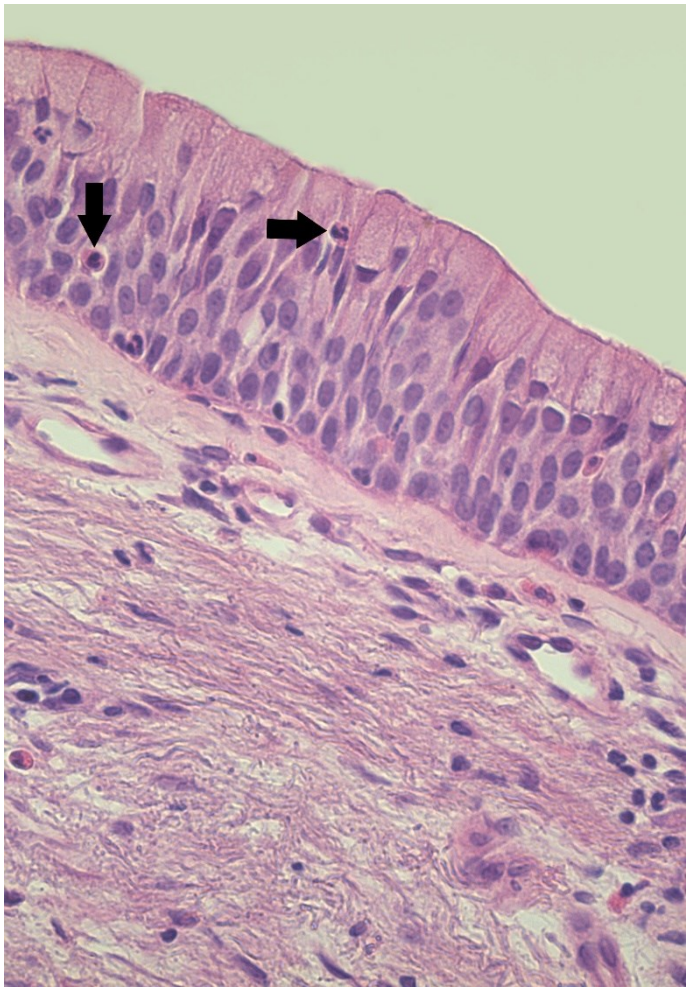
3.12. attēls. **Bronhu dziedzeru hipertrofija ar mukocītu pārsvaru un sekrētu dziedzeru dobumā, kā arī gludo miocītu hiperplāzija 60 gadus veca vīrieša plaušu audos (HOPS). Hematoksilīns un eozīns, ×250**



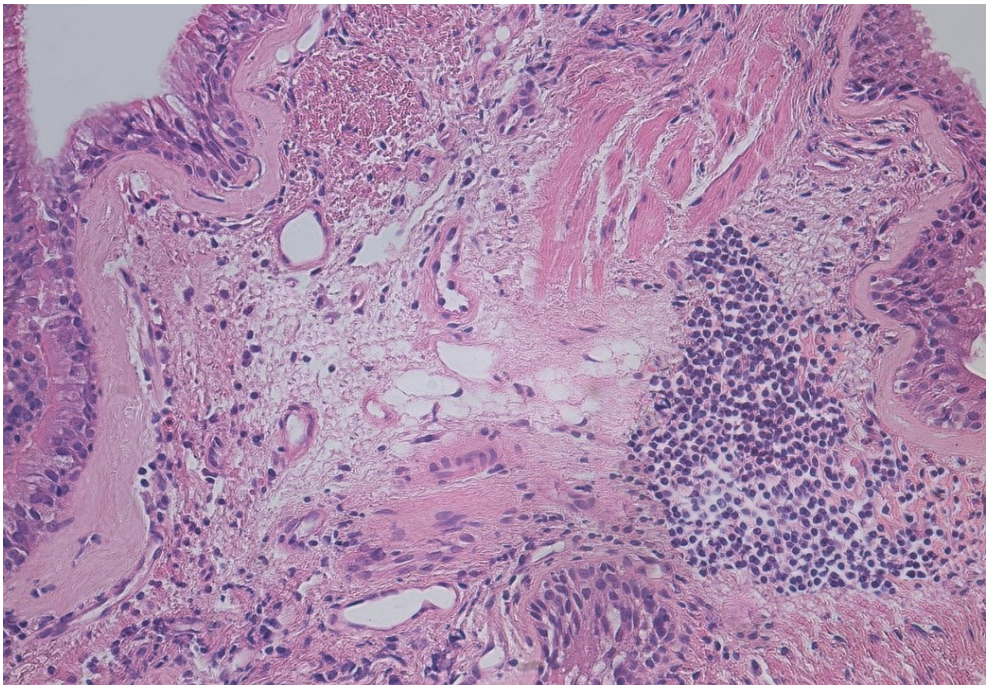
3.13. attēls. **Gludo miocītu hiperplāzija 64 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS). Hematoksilīns un eozīns, ×250**



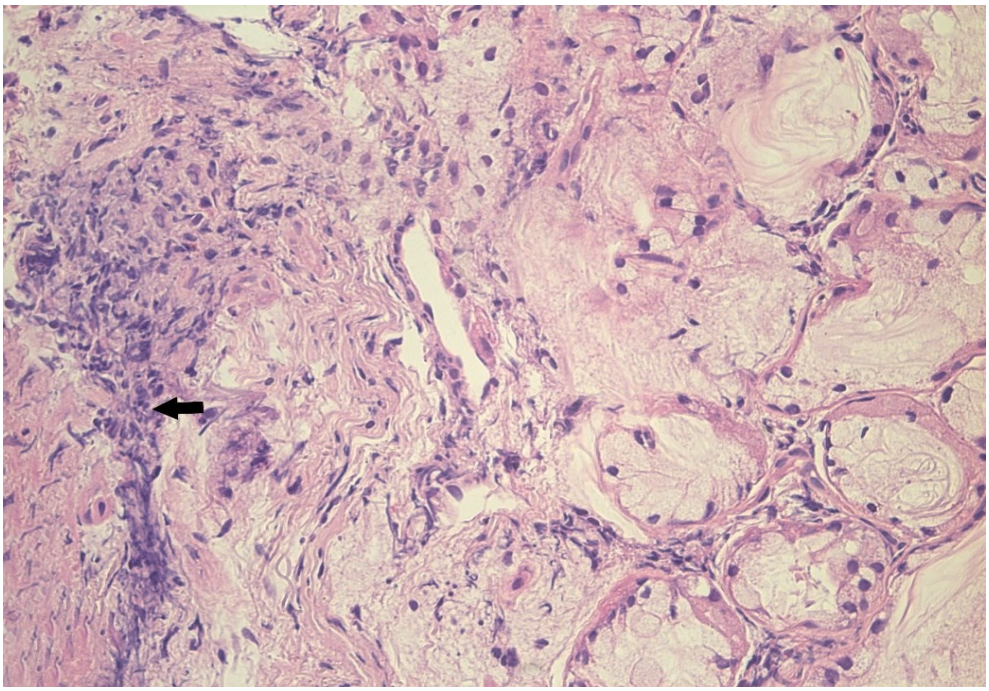
3.14. attēls. **Mikrocirkulācijas asinsvadi ar sabiezētu sieniņu (bultiņa) gļotādas saistaudos 57 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS). Hematoksilīns un eozīns, ×200**



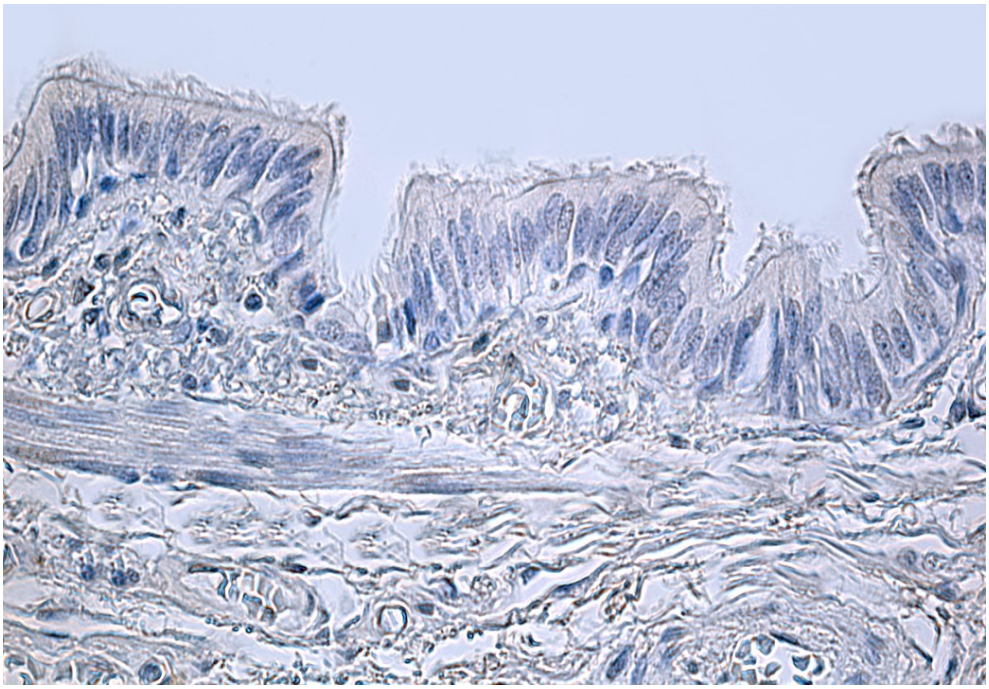
3.15. attēls. **Atsevišķi intraepiteliāli neitrofilie leikocīti (bultiņas) bronhu epitēlijā 57 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS). Hematoksilīns un eozīns, ×400**



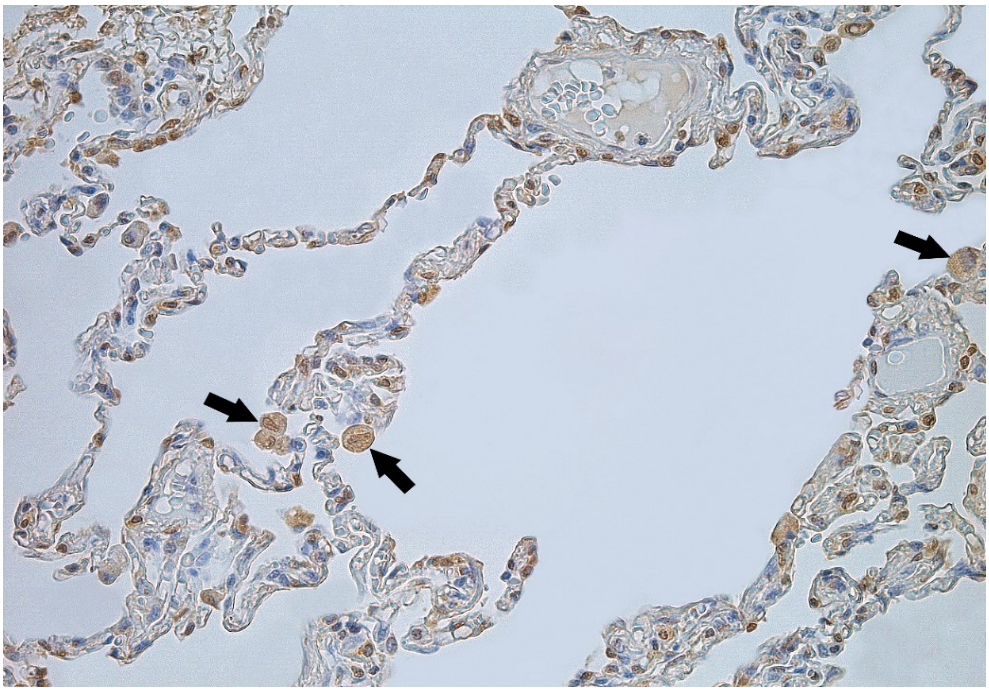
3.16. attēls. **Būtiska iekaisuma šūnu infiltrācija (vērtējums 3) bronhu gļotādas saistaudos 61 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS). Hematoksilīns un eozīns, ×200**



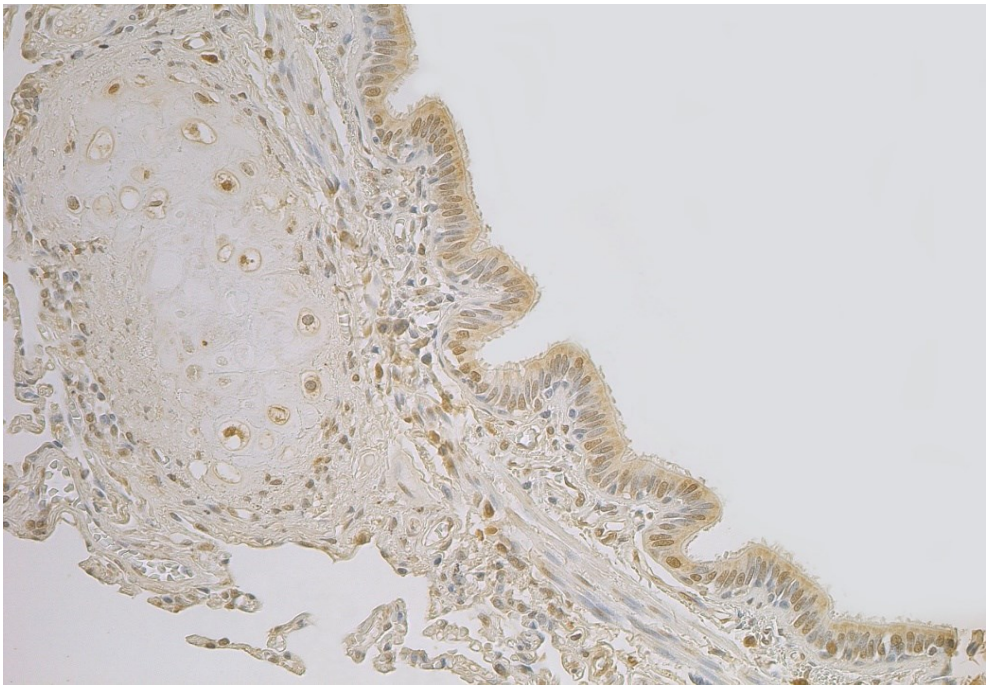
3.17. attēls. **Granulācijas audi (bultiņa) bronhu gļotādas saistaudos 55 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS). Hematoksilīns un eozīns, ×250**



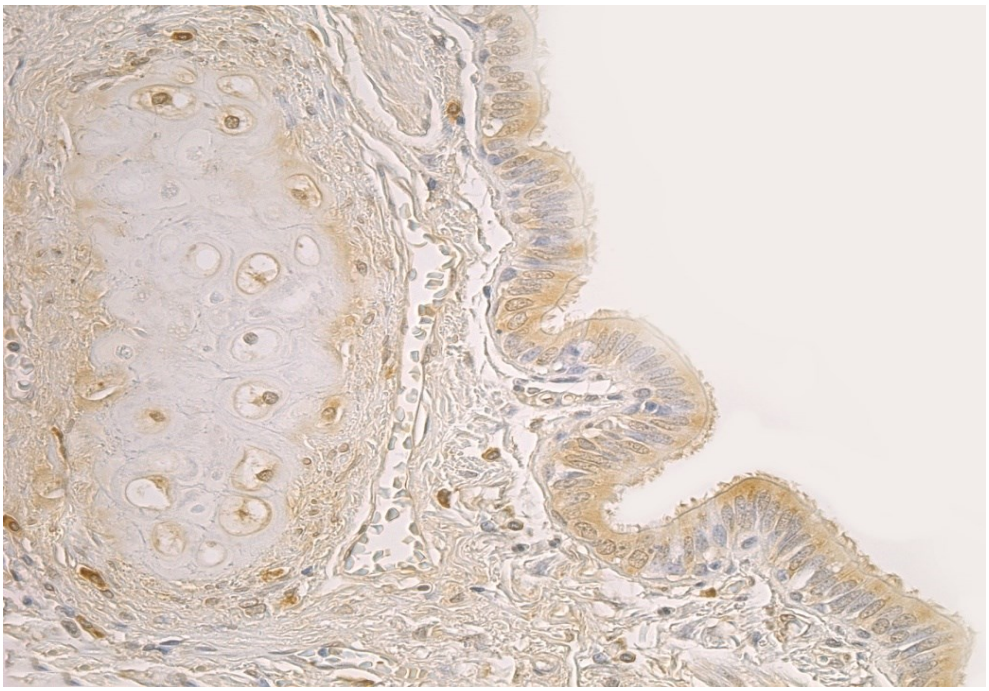
3.18. attēls. **Neviena (0) *IL-1α* imūnreaktīva šūna bronhu epitēlijā 81 gadus vecas sievietes plaušu audu materiālā (kontrole). *IL-1α IHĶ*, ×400**



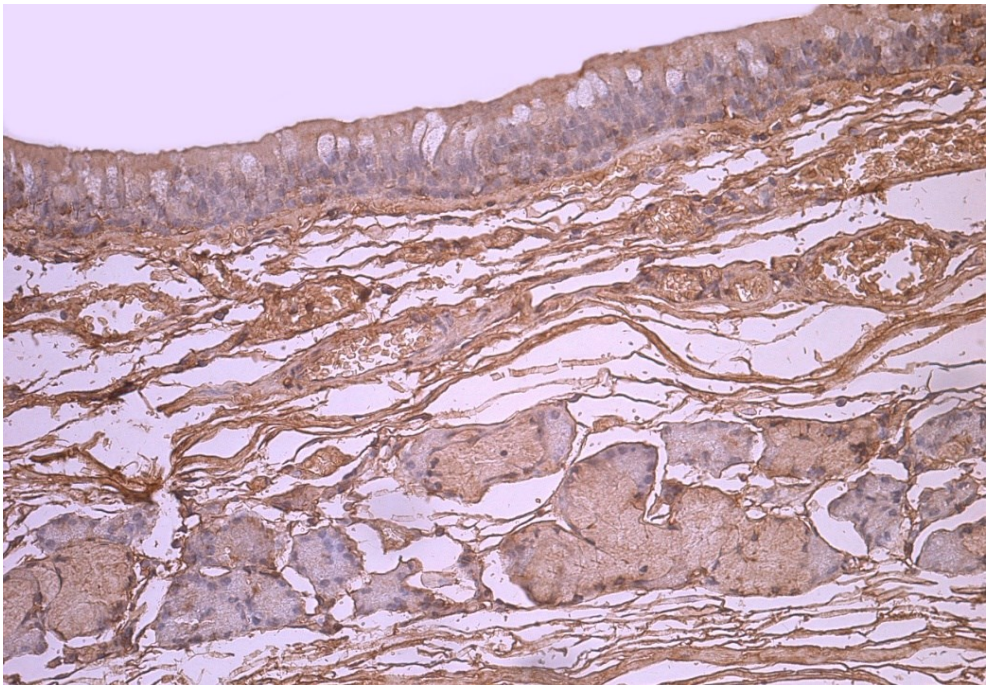
3.19. attēls. **Reti (0/+) *IL-1α* imūnreaktīvi alveolārie makrofāgi (bultiņa) un vidēji daudz (++) *IL-1α* saturošo šūnu alveolārajā epitēlijā 61 gadu veca vīrieša plaušu audu alveolārajā daļā (kontrole). *IL-1α IHĶ*, ×250**



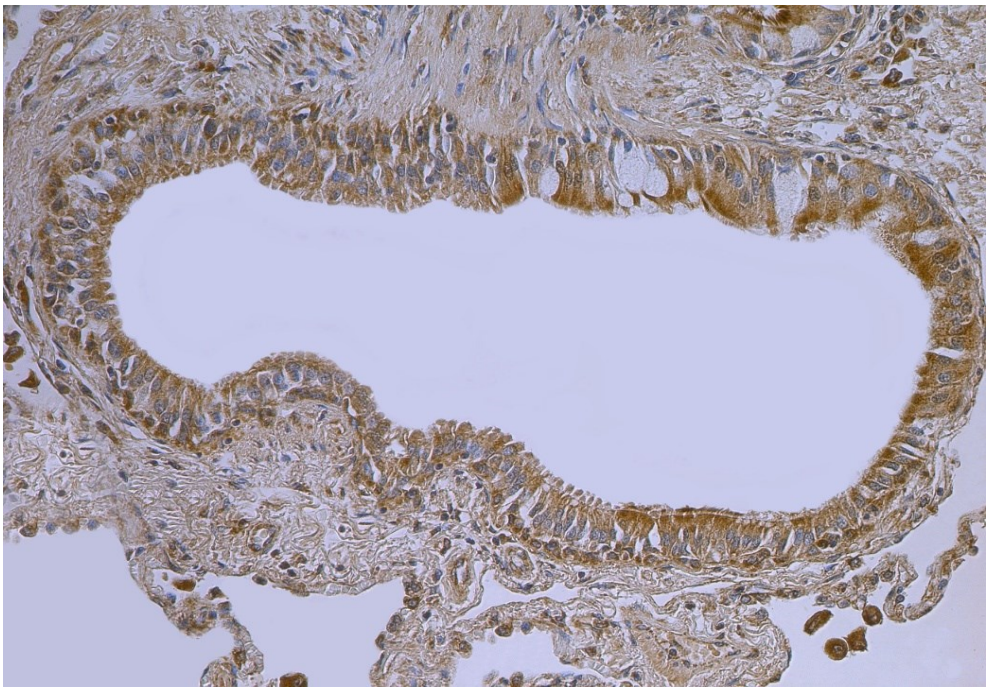
3.20. attēls. **Vidēji daudz (++) *IL-4* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos un bronhu skrimslī 81 gadus vecas sievietes plaušu audu materiālā (kontrole). *IL-4 IHĶ*, ×200**



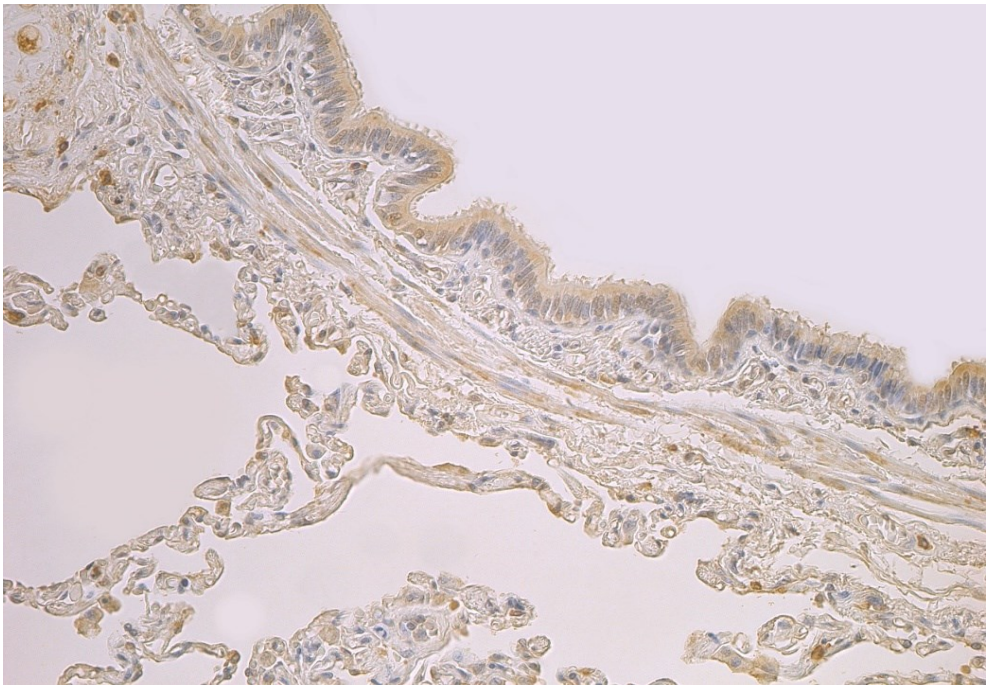
3.21. attēls. **Maz līdz vidēji daudz (+/++) *IL-6* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā un maz (+) tādu skrimslī un gļotādas saistaudos 81 gadus vecas sievietes plaušu audu materiālā (kontrole).**
***IL-6 IHĶ*, ×250**



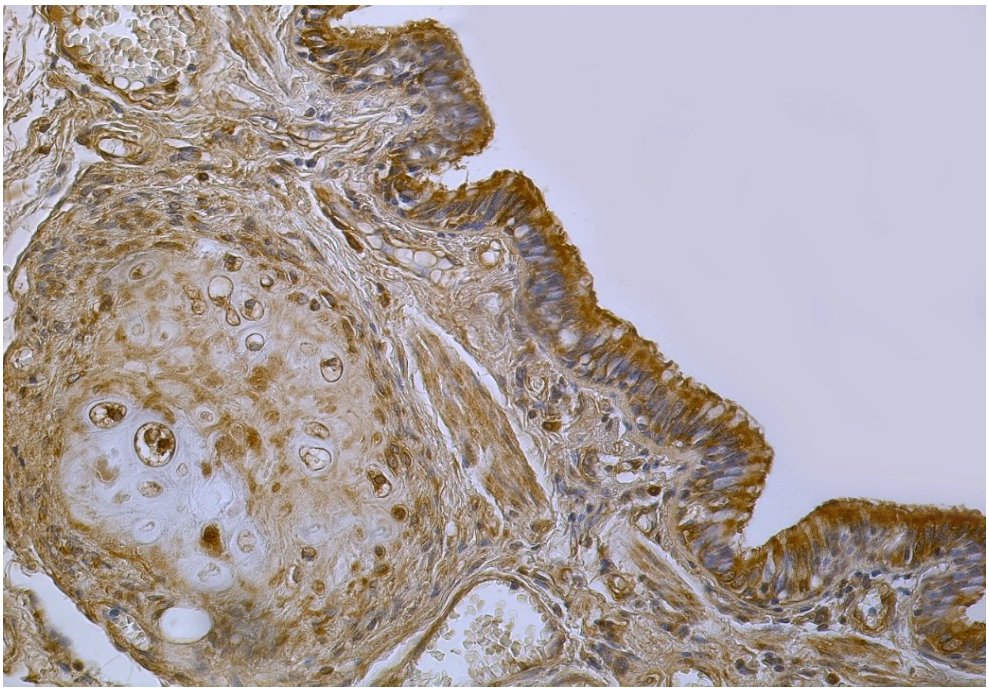
3.22. attēls. V**idēji daudz (++) *IL-8* saturošo šūnu bronhu epitēlijā un gļotādas saistaudos 19 gadus veca vīrieša plaušās (kontrole). *IL-8 IHĶ*, ×250**



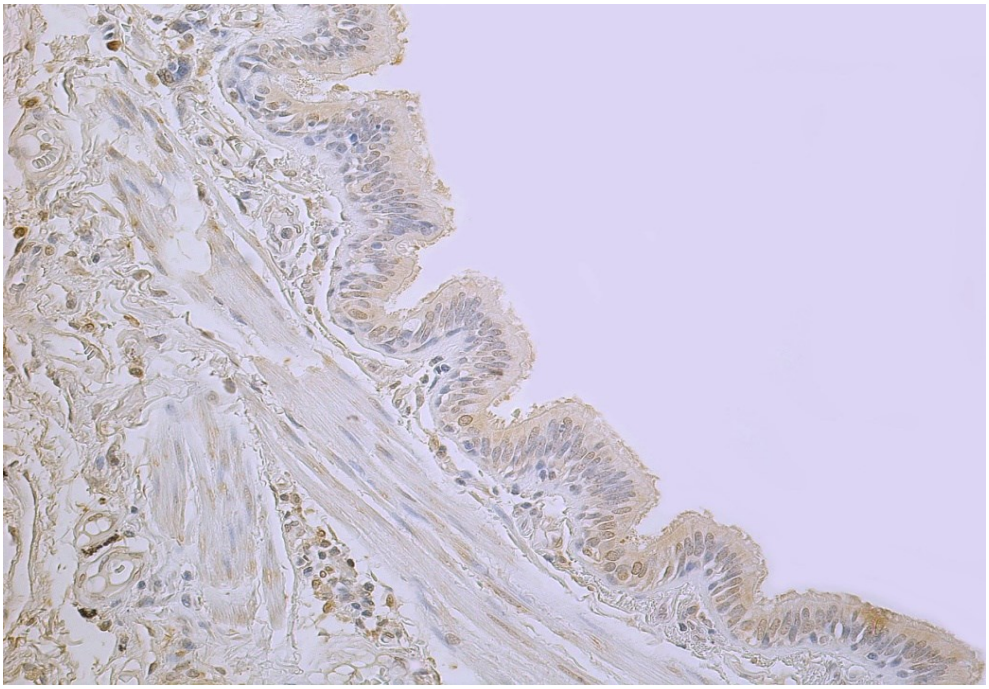
3.23. attēls. **Daudz (+++) *TNF-α* saturošo šūnu bronhu epitēlijā un vidēji daudz līdz daudz (++/+++) tādu gļotādas saistaudos 54 gadu veca vīrieša plaušās (kontrole). *TNF-α IHĶ*, ×250**



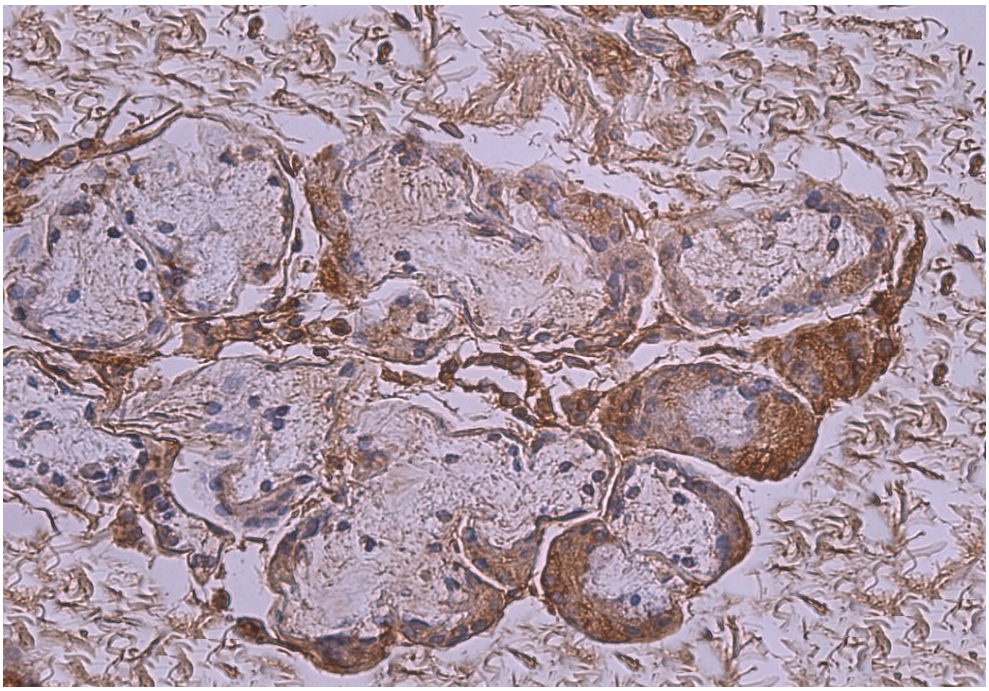
3.24. attēls. **Vidēji daudz (++) *IL-7* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā un maz (+) tādu gļotādas saistaudos 81 gadus vecas sievietes plaušu audu materiālā (kontrole). *IL-7 IHĶ*, ×200**



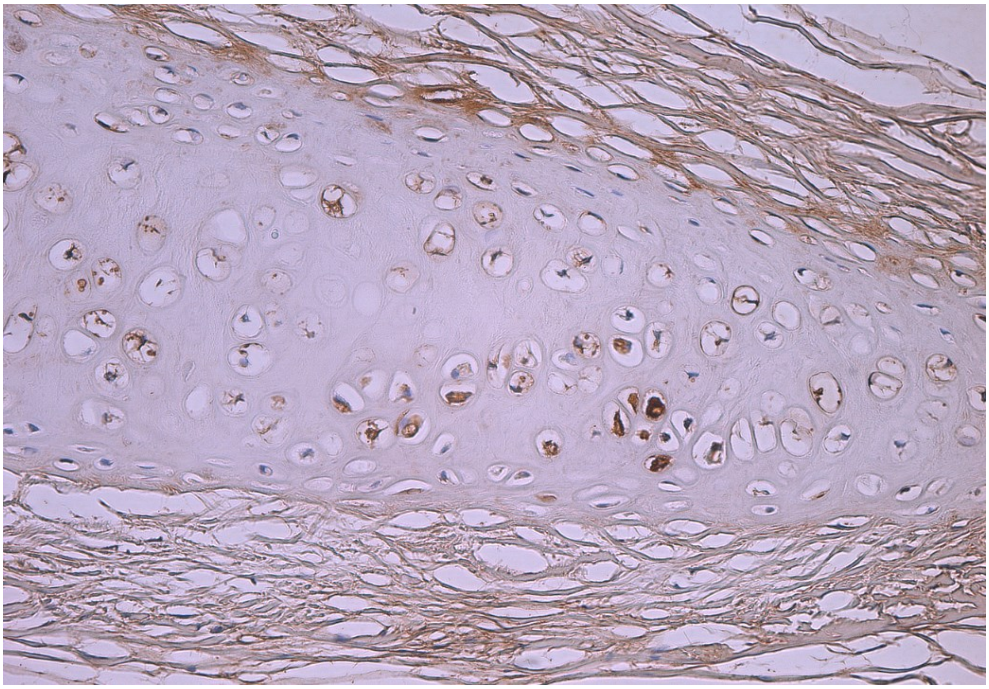
3.25. attēls. **Daudz (+++) *IL-12* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā, vidēji daudz līdz daudz (++/+++) tādu skrimslī, bet vidēji daudz (++) – gļotādas saistaudos 81 gadus vecas sievietes plaušu audu materiālā (kontrole). *IL-12 IHĶ*, ×250**



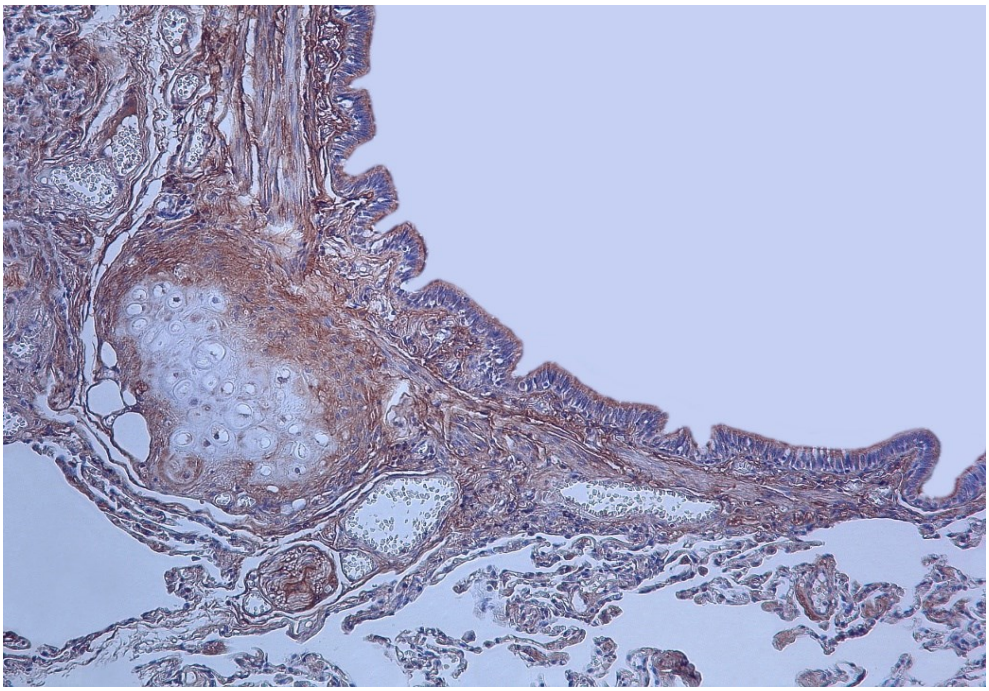
3.26. attēls. **Maz (+) *IL-10* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos un gludajā muskulatūrā 81 gadus vecas sievietes plaušu audu materiālā (kontrole). *IL-10 IHĶ*, ×200**



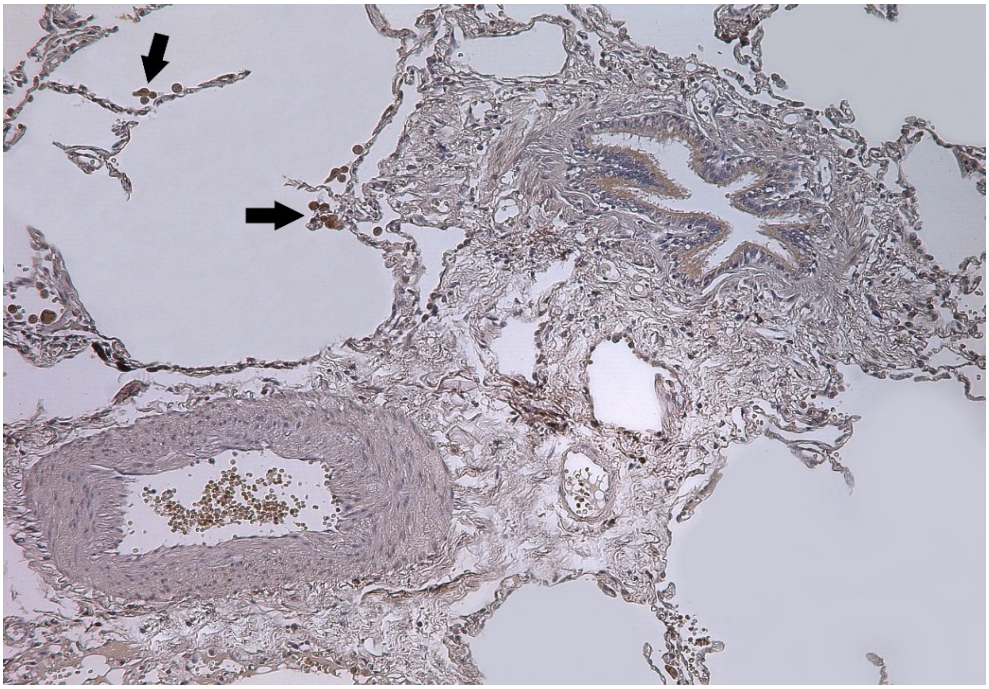
3.27. attēls. **Vidēji daudz (++) *IL-10* imūnreaktīvo šūnu bronhu dziedzeros 9 gadus veca zēna plaušu audu materiālā (kontrole). *IL-10 IHĶ*, ×250**



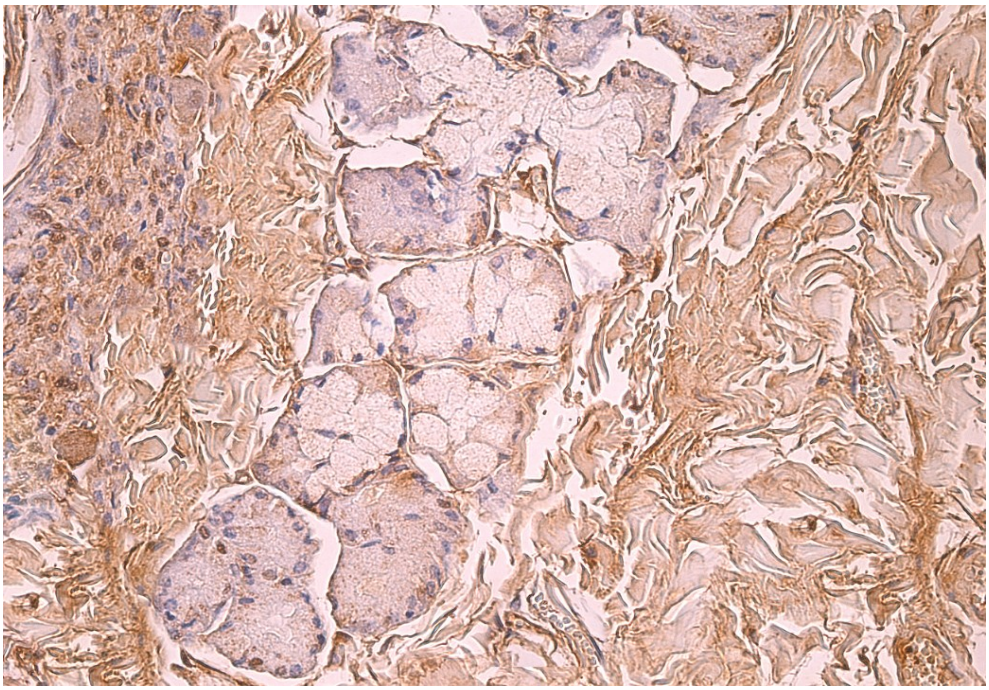
3.28. attēls. **Vidēji daudz (++) *IL-10* imūnreaktīvo šūnu bronhu skrimslī 58 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (kontrole).**
***IL-10 IHĶ*, ×200**



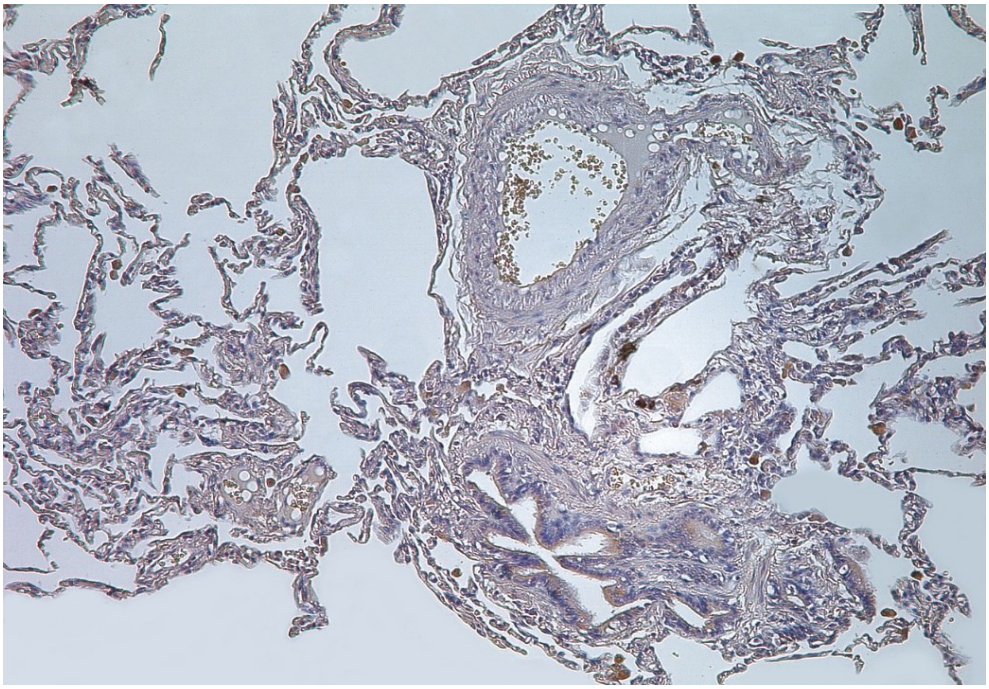
3.29. attēls. **Maz līdz vidēji daudz (+/++) *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos un bronhu skrimslī 81 gadus vecas sievietes plaušu audu materiālā (kontrole).**
***TGF-β1 IHĶ*, ×200**



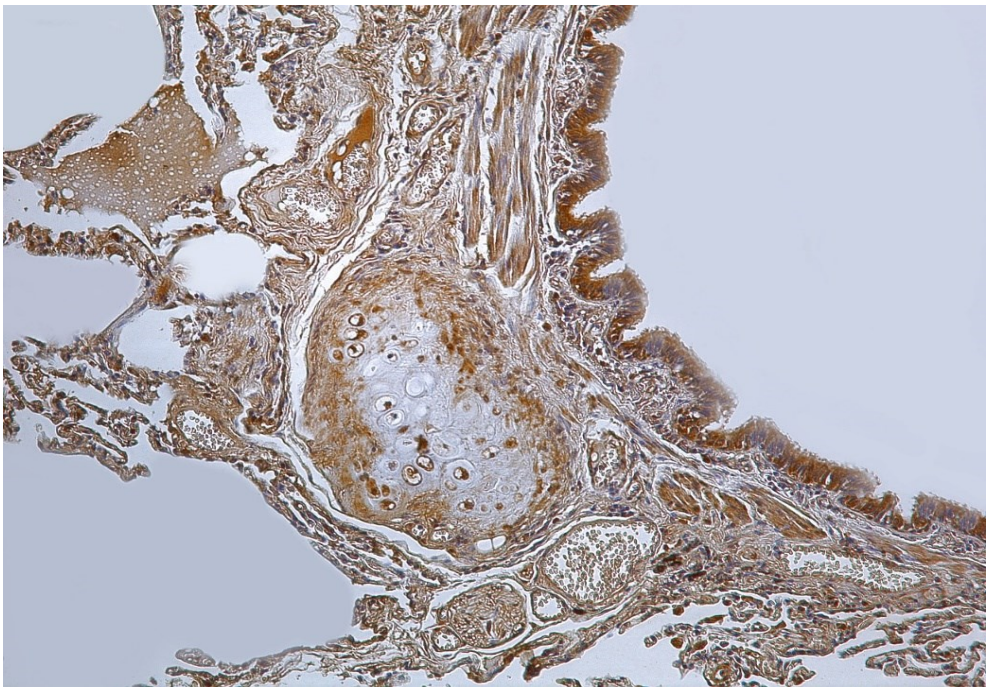
3.30. attēls. **Vidēji daudz (++) *MMP-2* saturošo šūnu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos un alveolāro makrofāgu kopā (melnas bultiņas) 81 gadus vecas sievietes plaušu audu materiālā (kontrole). *MMP-2 IHĶ*, ×100**



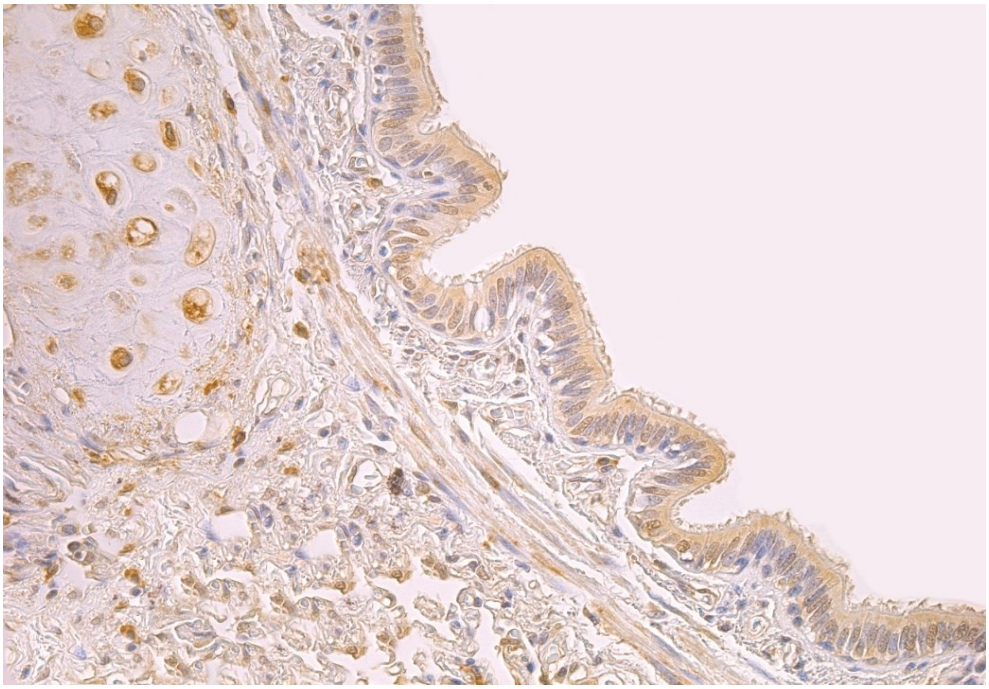
3.31. attēls. **Maz (+) *MMP-2* saturošo šūnu bronhu dziedzeros 81 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (kontrole). *MMP-2 IHĶ*, ×250**



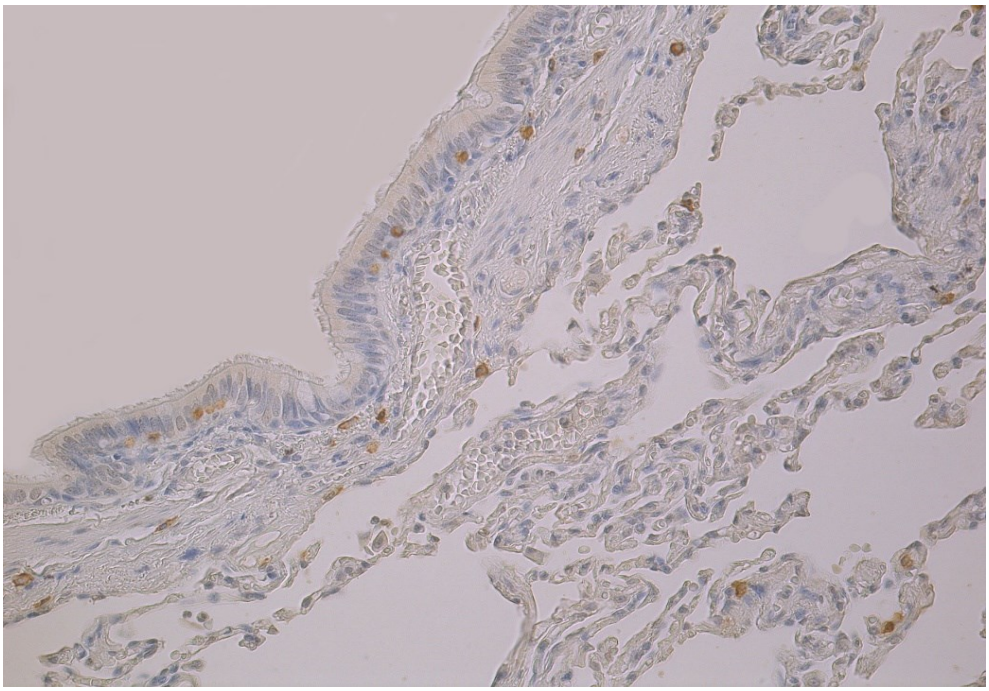
3.32. attēls. **Vidēji daudz (++) *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnas bronhu epitēlijā 81 gadus vecas sievietes plaušu audos (kontrole). *TIMP-2 IHĶ*, ×100**



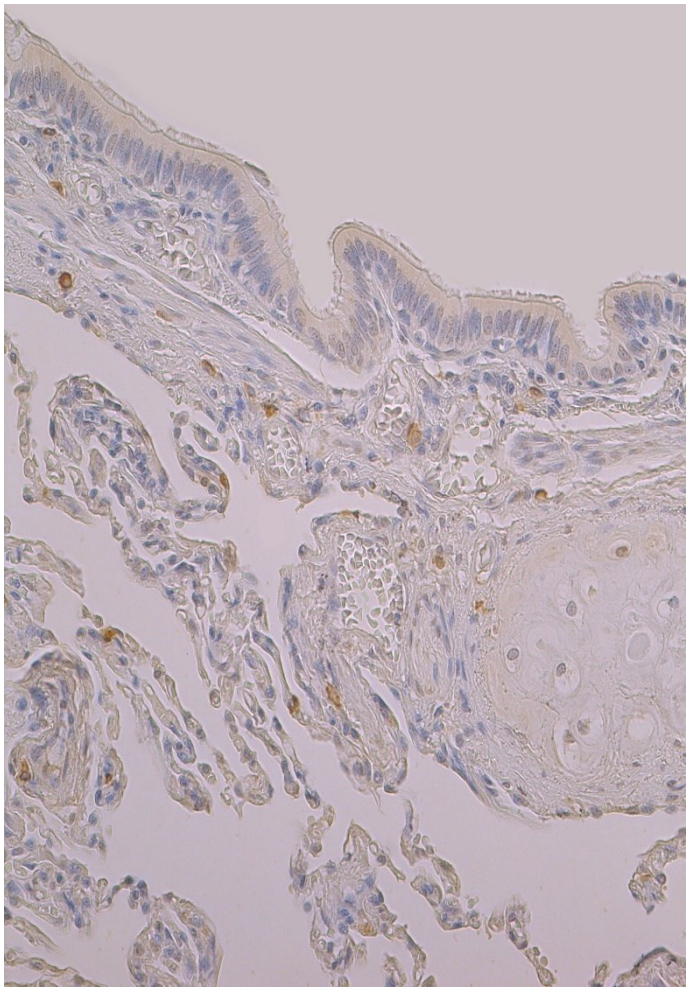
3.33. attēls. **Vidēji daudz līdz daudz (++/+++) *Hsp-70* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā un skrimslī, bet vidēji daudz (++) tādu gļotādas saistaudos 81 gadus vecas sievietes plaušu audu materiālā (kontrole). *Hsp-70 IHĶ*, ×100**



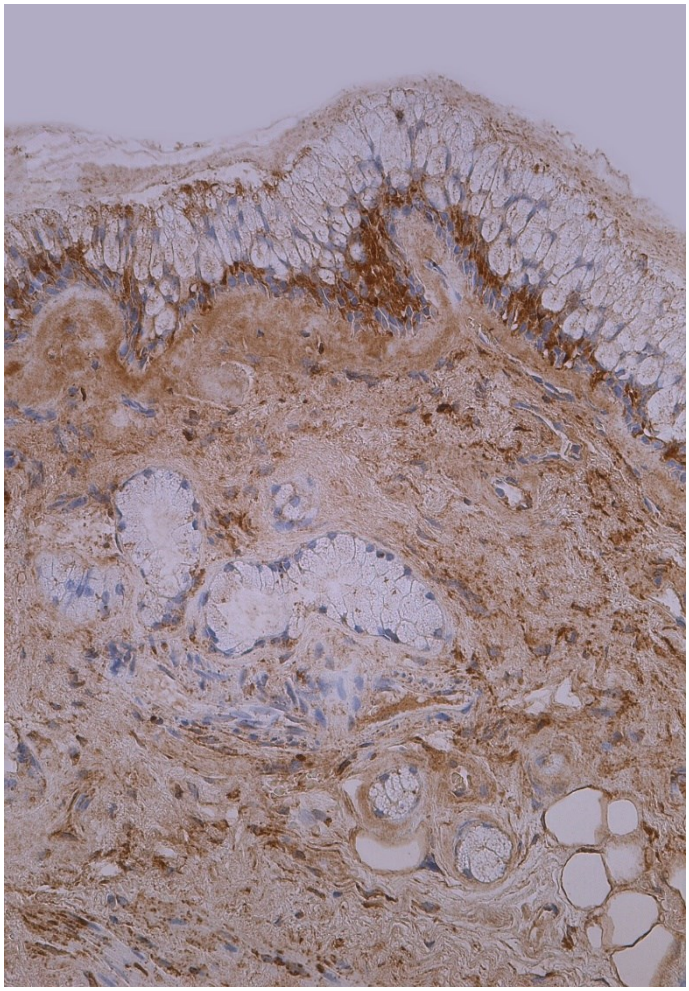
3.34. attēls. **Vidēji daudz (++) *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā un skrimslī 81 gadus vecas sievietes plaušu audu materiālā (kontrole). *hBD-2 IHĶ*, ×250**



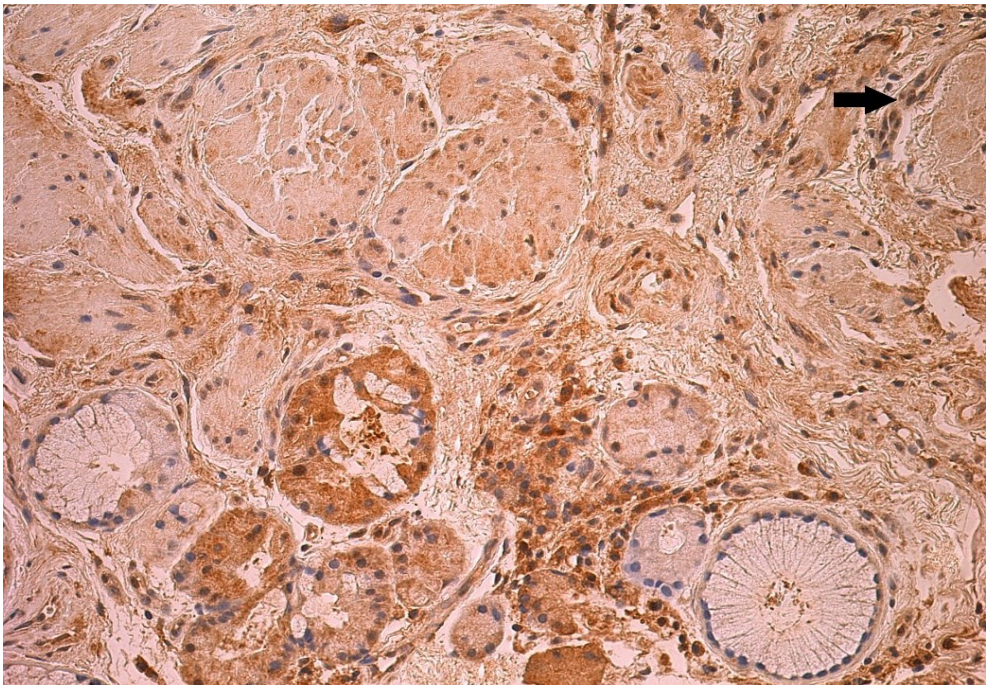
3.35. attēls. **Maz (+) *hBD-3* saturošo šūnu bronhu un alveolārajā epitēlijā 81 gadus vecas sievietes plaušu audu materiālā (kontrole). *hBD-3 IHĶ*, ×200**



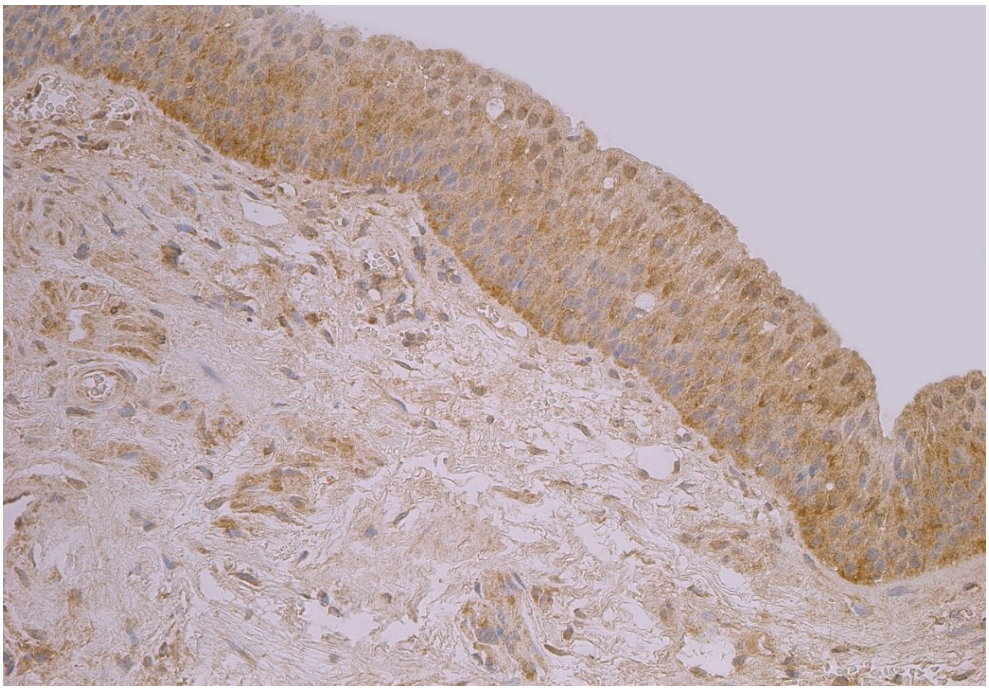
3.36. attēls. **Retas (0/+) hBD-4 imūnreaktīvās šūnas gļotādas saistaudos, gludajā muskulatūrā, bronhu skrimslī, alveolārajā epitēlijā, bet ne bronhu epitēlijā (0) 81 gadus vecas sievietes plaušu audu materiālā (kontrole).**
***hBD-4 IHĶ*, ×200**



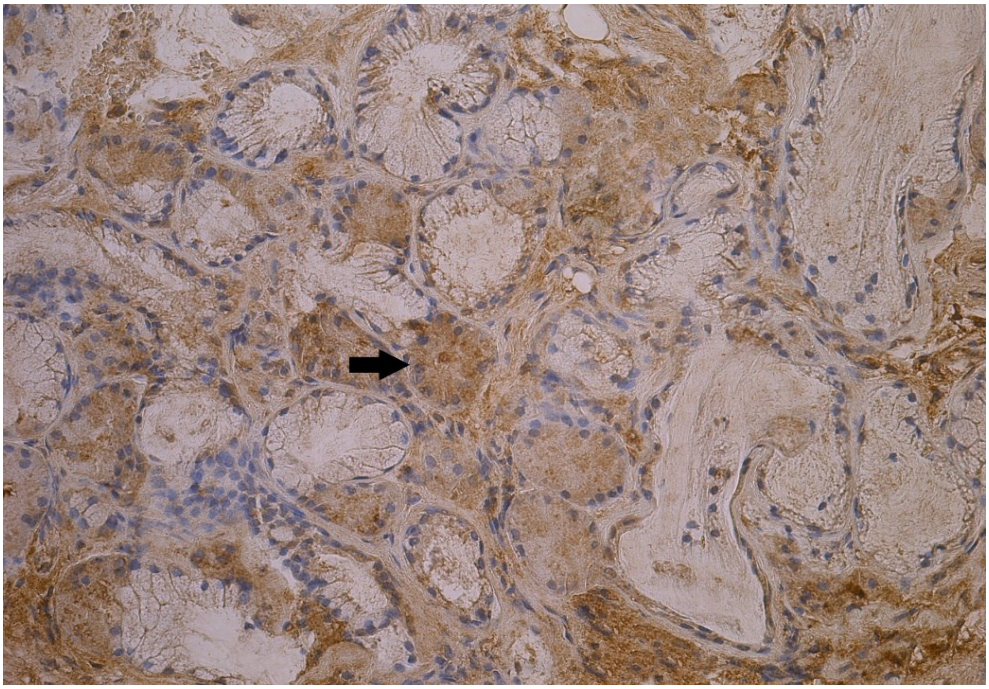
3.37. attēls. **Vidēji daudz (++) *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā un maz (+) tādu gļotādas saistaudos, kā arī retas (0/+) *IL-1α* pozitīvas šūnas bronhu dziedzeros 78 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS).**
***IL-1α IHĶ*, ×200**



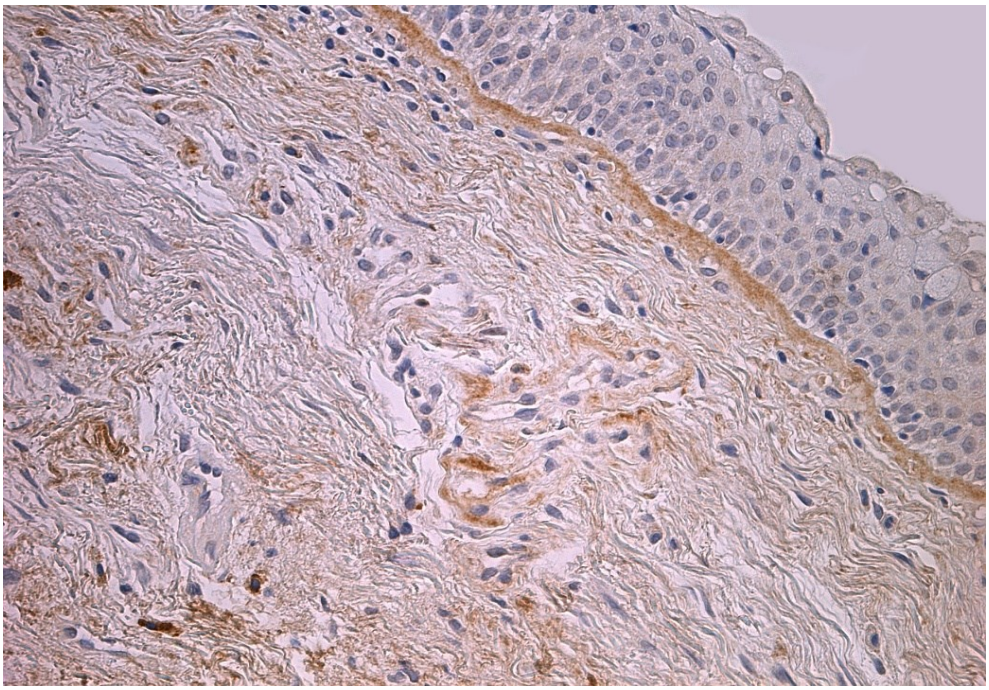
3.38. attēls. **Vidēji daudz līdz daudz (++/+++) *IL-1α* imūnreaktīvo šūnu bronhu dziedzeros, kā arī gļotādas asinsvadu sieniņā (bultiņa) 64 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS).**
***IL-1α IHĶ*, ×200**



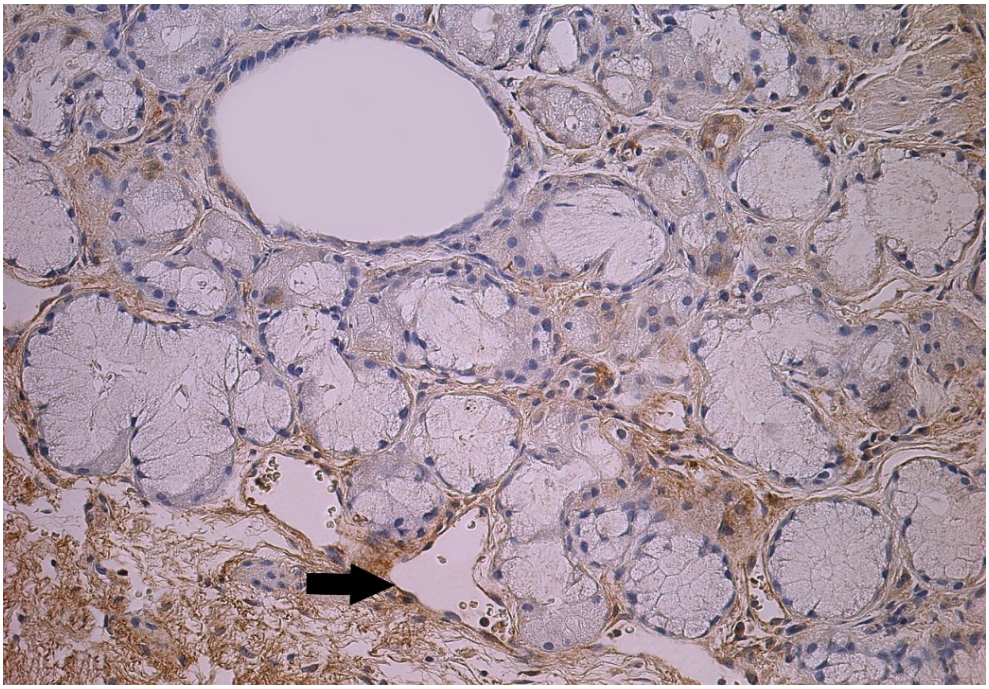
3.39. attēls. **Daudz (+++) *IL-4* imūnreaktīvo šūnu metaplāzijas pārmainītā bronhu epitēlijā un vidēji daudz (++) tādu gļotādas saistaudos 60 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS).**
***IL-4 IHĶ*, ×200**



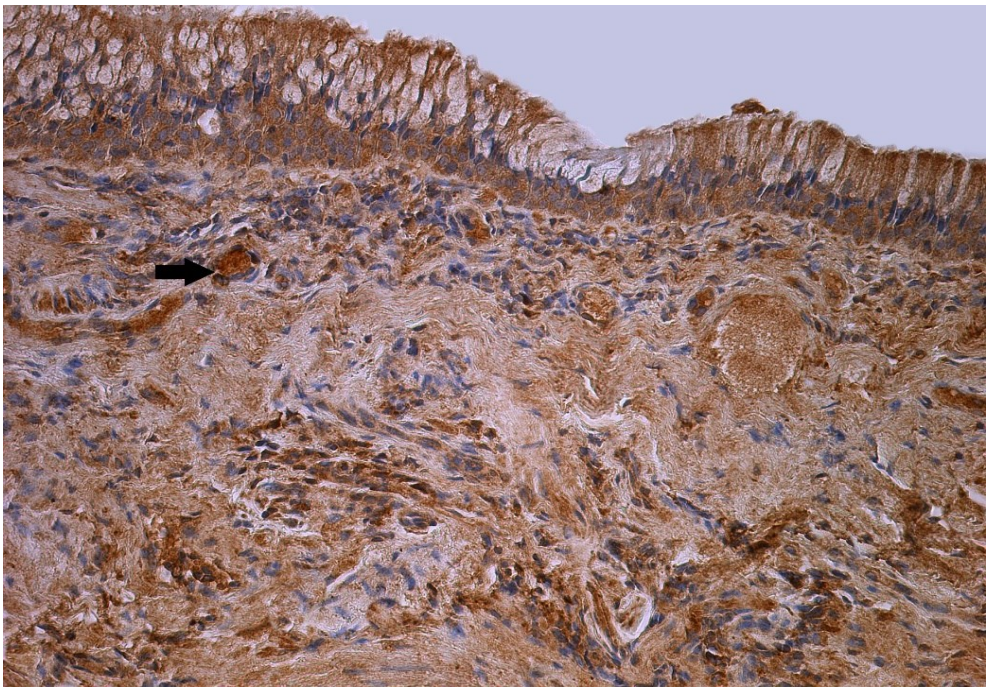
3.40. attēls. **Vidēji daudz (++) *IL-4* saturošo šūnu bronhu dziedzeros (pārsvarā novietotas serozajās sekretorajās vienībās (bultiņa)) 72 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS).**
***IL-4 IHĶ*, ×200**



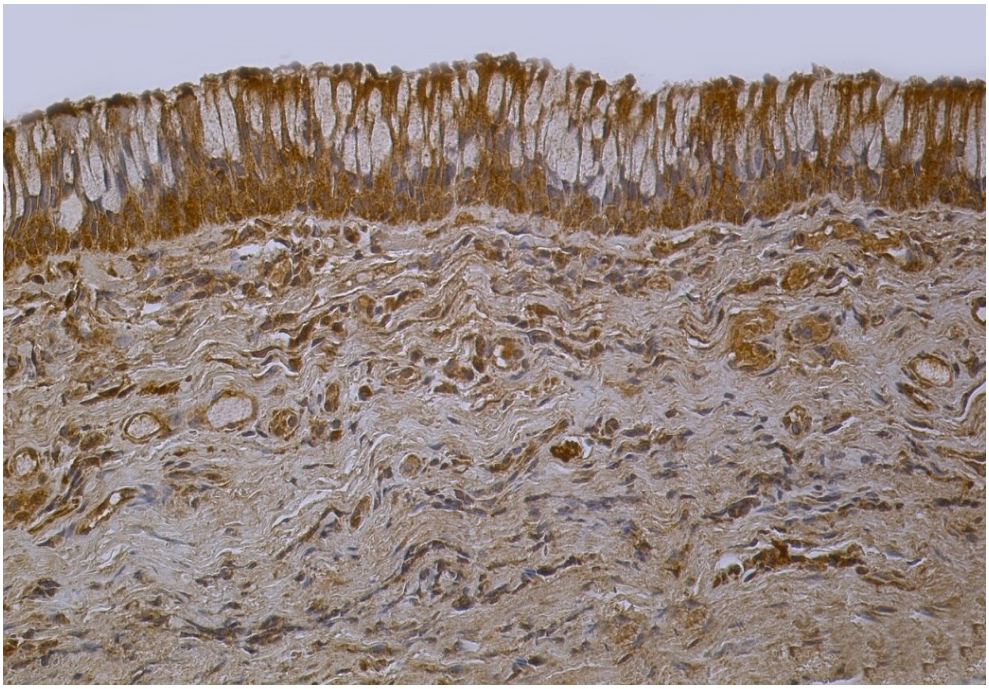
3.41. attēls. **Neviena (0) *IL-6* imūnreaktīva šūna bronhu epitēlijā (ar sabiezētu bazālo membrānu) un retas (0/+) *IL-6* imūnreaktīvās šūnas gļotādas saistaudos 68 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS).**
***IL-6 IHĶ*, ×250**



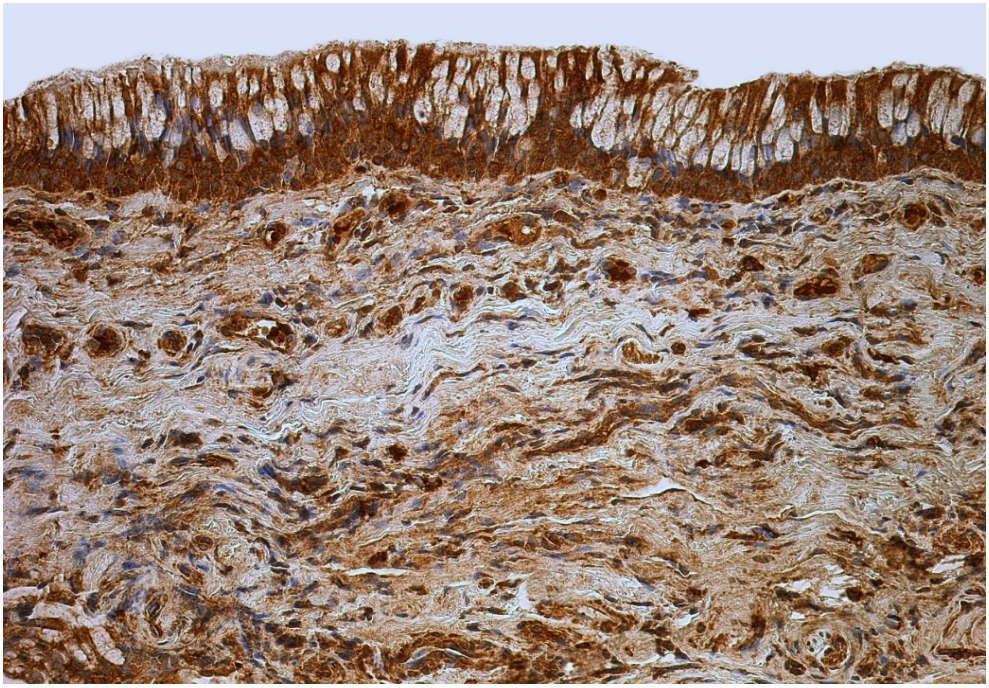
3.42. attēls. **Maz (+) *IL-6* imūnreaktīvās šūnas bronhu dziedzeros un gļotādas asisvados (bultiņa) 60 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS). *IL-6 IHĶ*, ×200**



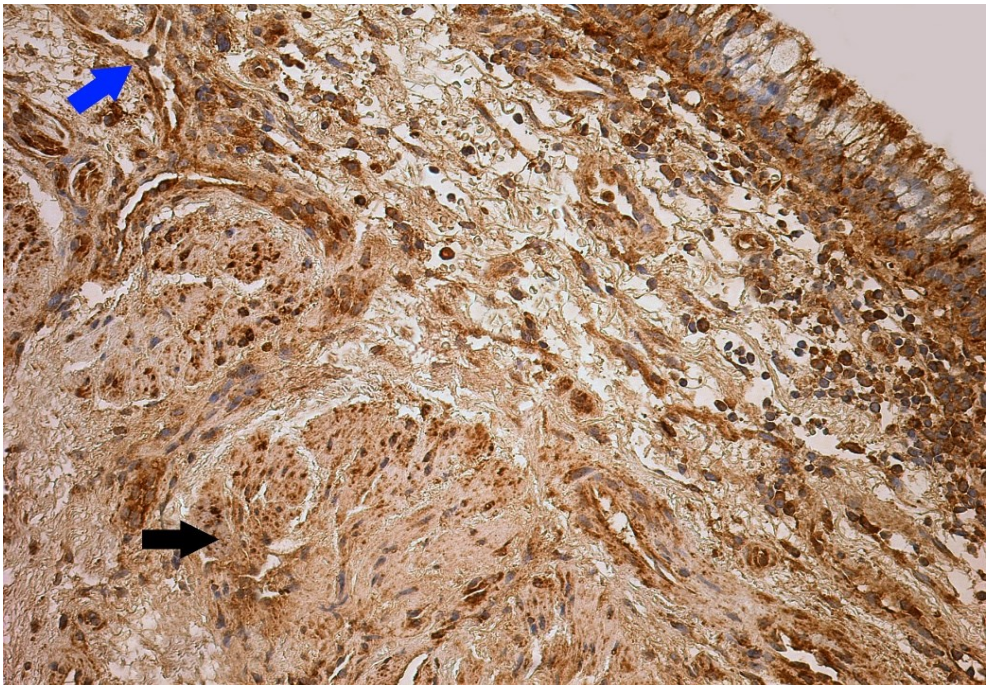
3.43. attēls. **Daudz (+++) *IL-8* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos un asinsvados (bultiņa) 61 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS). *IL-8 IHĶ*, ×200**



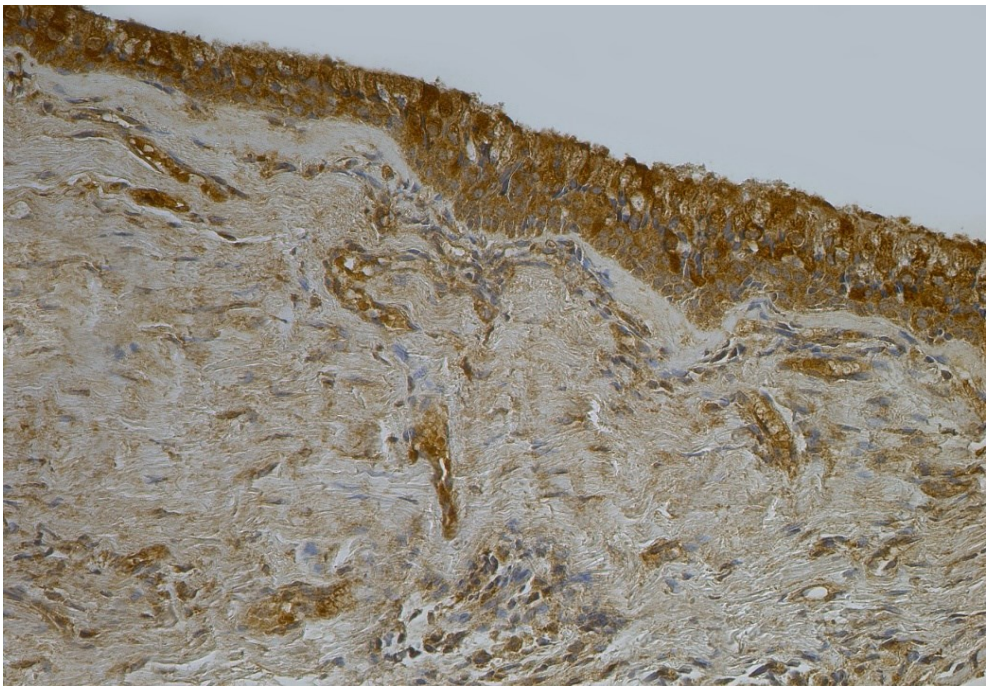
3.44. attēls. **Daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) *TNF-α* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā, bet daudz (+++) tādu gļotādas saistaudos 60 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS).**
***TNF-α IHĶ*, ×200**



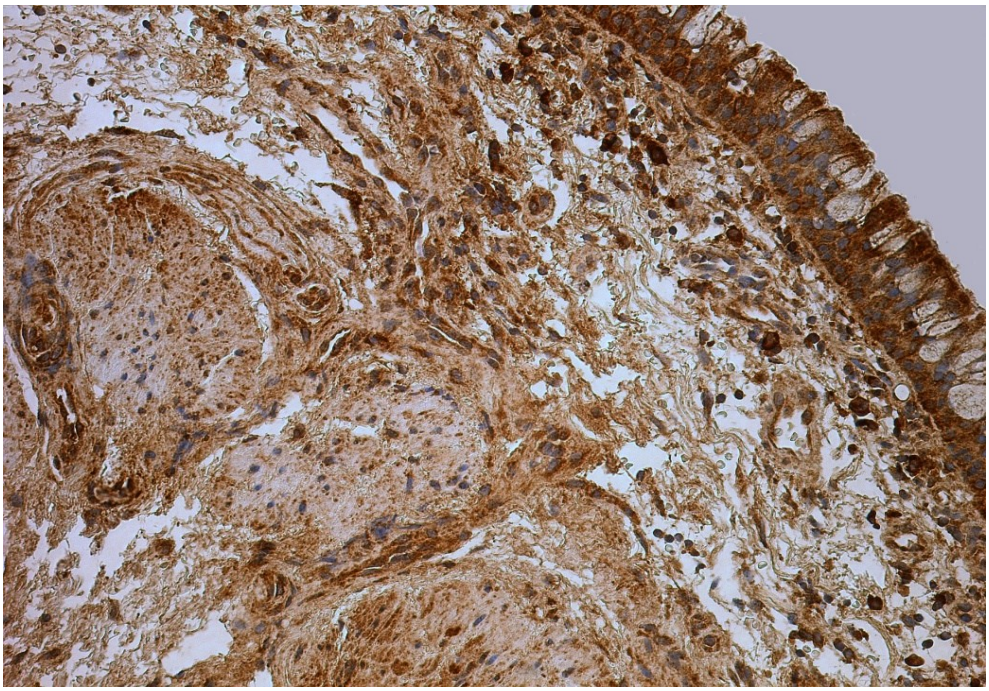
3.45. attēls. **Kopumā daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) *IL-7* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos un asinsvados 61 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS).**
***IL-7 IHĶ*, ×200**



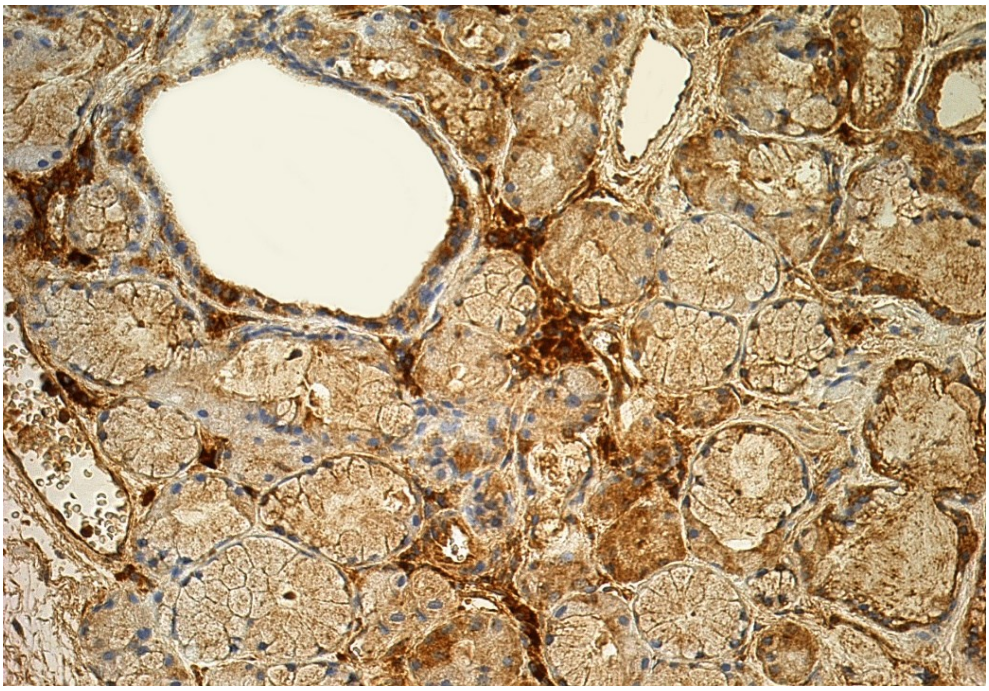
3.46. attēls. **Daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) *IL-7* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, kā arī daudz (+++) *IL-7* imūnreaktīvo šūnu asinsvados (zila bultiņa) un gludajā muskulatūrā (melna bultiņa) 60 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS). *IL-7 IHĶ*, ×200**



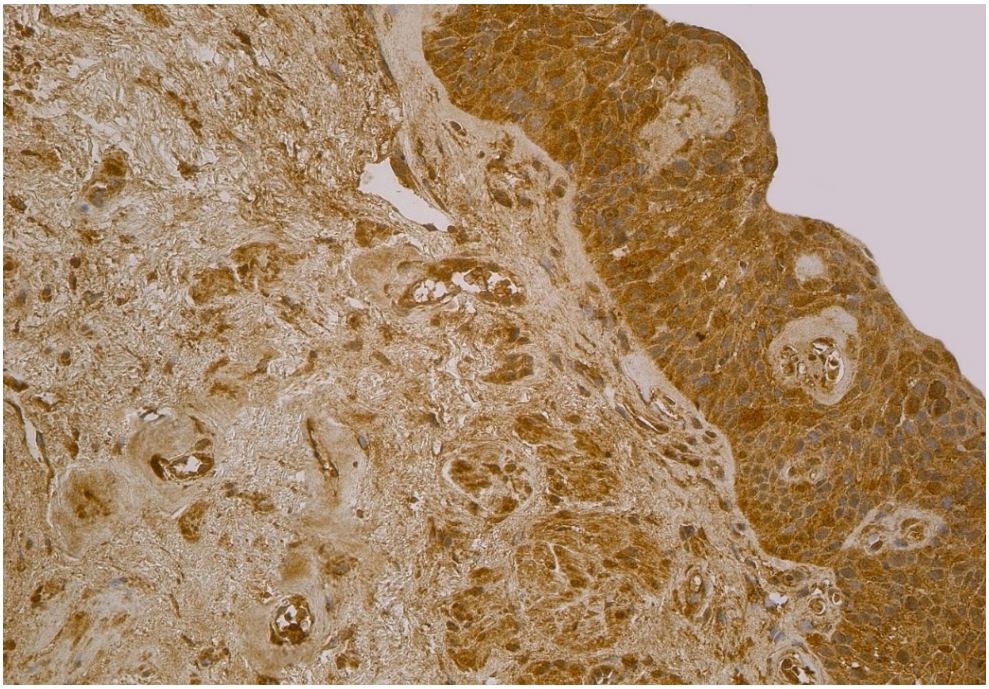
3.47. attēls. **Daudz (+++) *IL-12* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā, vidēji daudz (++) tādu gļotādas saistaudos un asinsvados 60 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS). *IL-12 IHĶ*, ×200**



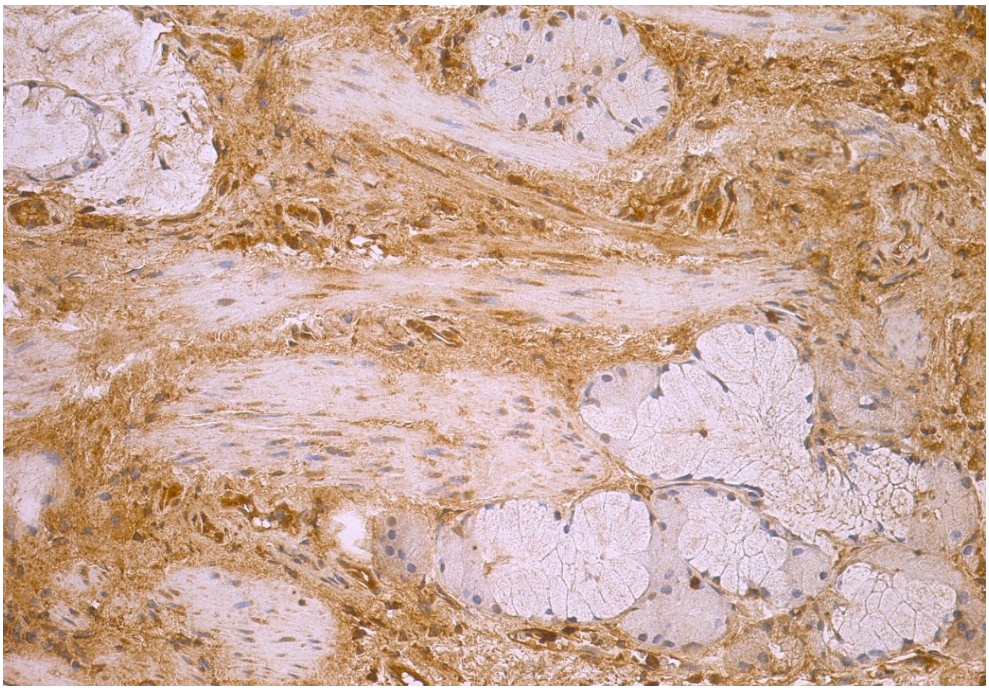
3.48. attēls. **Ļoti daudz (++++) *IL-10* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā un gļotādas saistaudos, daudz (+++) imūnreaktīvo šūnu gļotādas asinsvados un gludajā muskulatūrā 60 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS). *IL-10 IHĶ*, ×200**



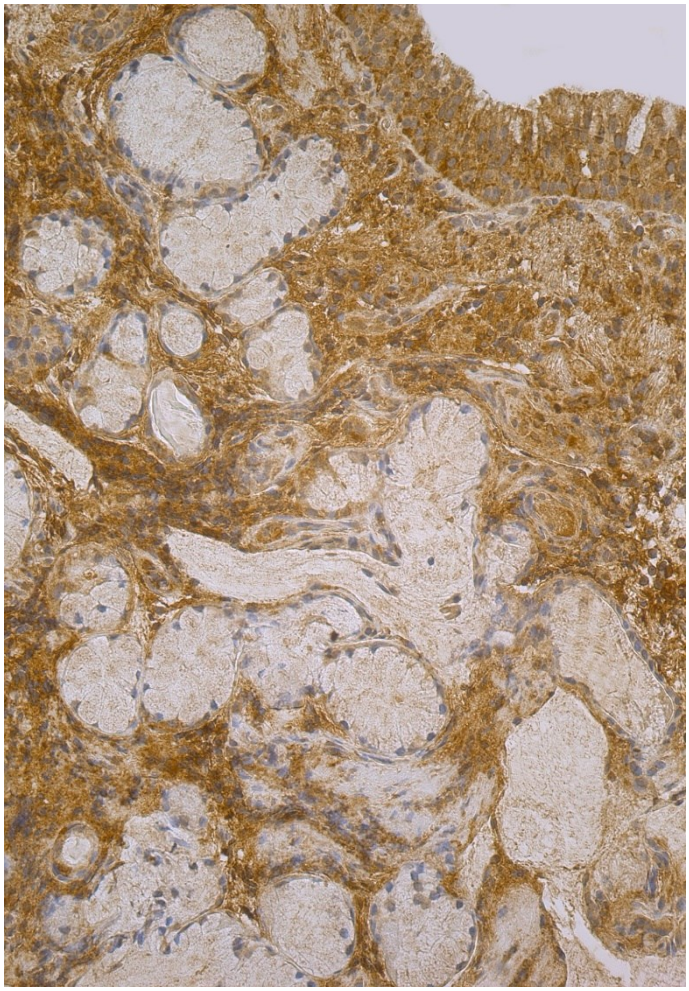
3.49. attēls. **Daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) nevienmērīgi intensīvi iekrāsotu *IL-10* imūnreaktīvo šūnu bronhu dziedzeros 60 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS). *IL-10 IHĶ*, ×200**



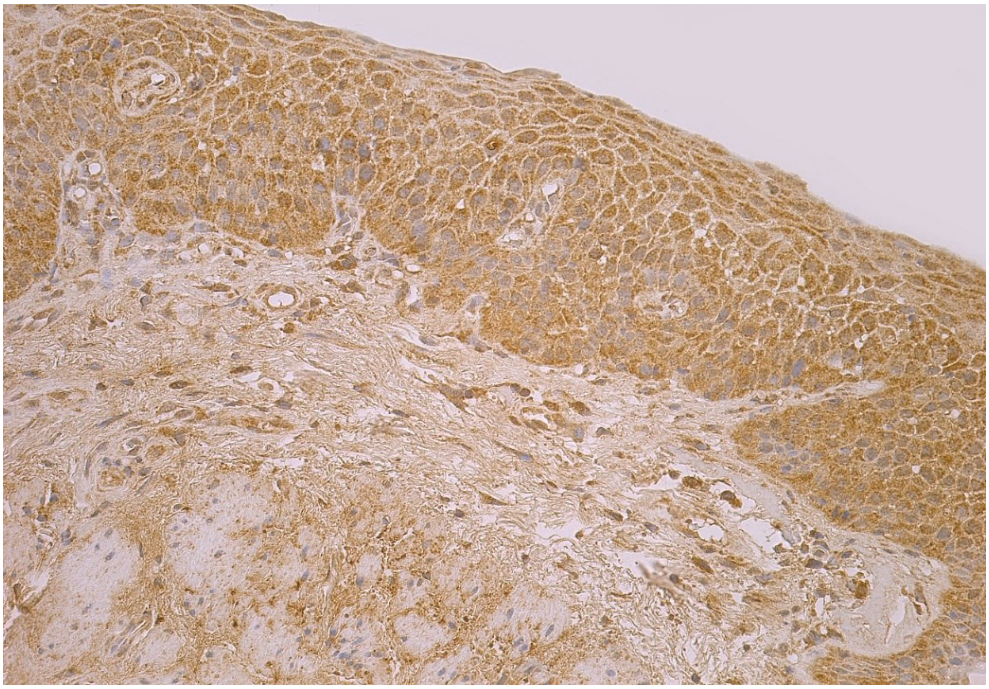
3.50. attēls. **Daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu metaplāzijas pārmainītā bronhu epitēlijā un gļotādas saistaudos 61 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS).**
***TGF-β1 IHĶ*, ×200**



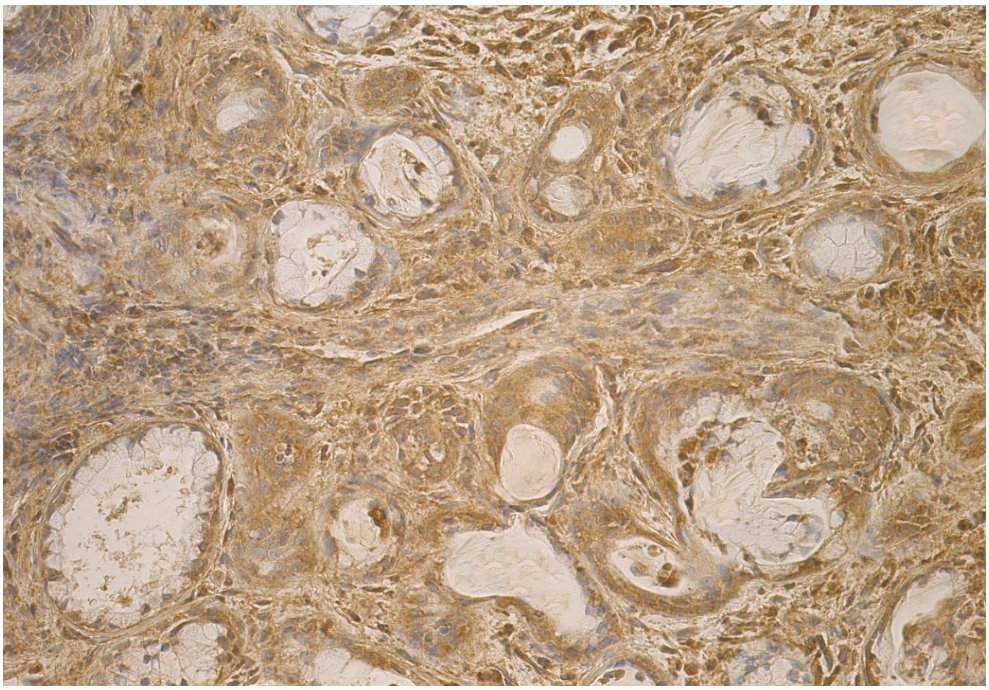
3.51. attēls. **Vidēji daudz (++) *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu bronhu gludajā muskulatūrā, kā arī maz (+) vāji iekrāsotu *TGF-β1* saturošo šūnu bronhu dziedzeros 60 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS).**
***TGF-β1 IHĶ*, ×200**



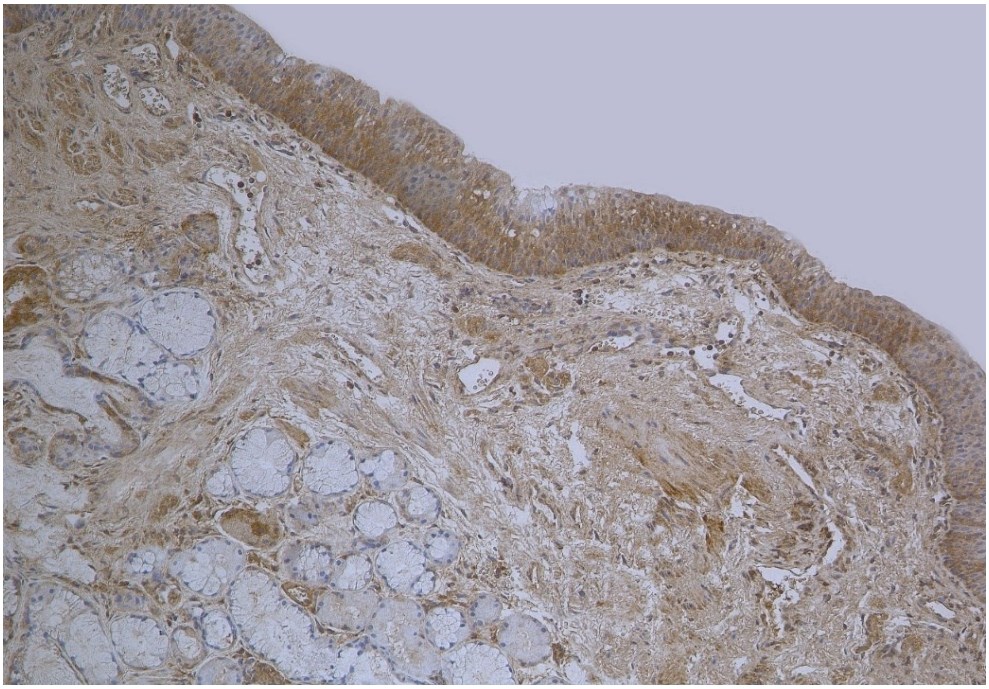
3.52. attēls. **Ļoti daudz (++++) *TGF-β1* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā, daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) – gļotādas saistaudos, kā arī vidēji daudz (++) vāji iekrāsotu tādu bronhu dziedzeros 73 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS).**
***TGF-β1 IHĶ*, ×200**



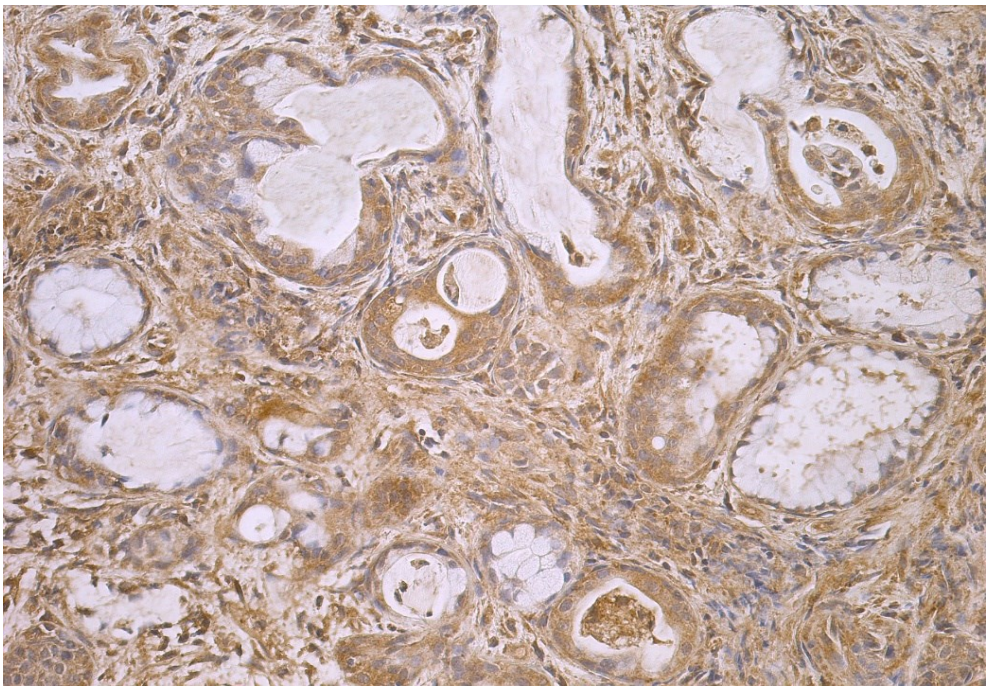
3.53. attēls. **Daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu metaplāzijas pārmainītā bronhu epitēlijā un daudz (+++) tādu šūnu gļotādas saistaudos, kā arī maz līdz vidēji daudz (+/++) tādu šūnu gļotādas asinsvados un bronhu gludajā muskulatūrā 64 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS). *MMP-2 IHĶ*, ×200**



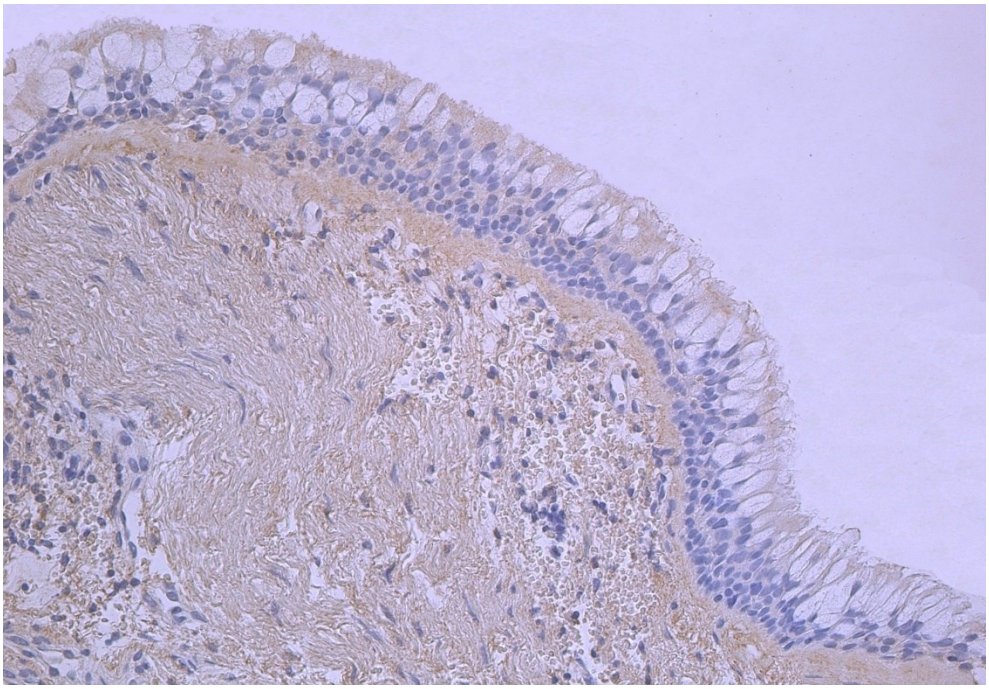
3.54. attēls. **Daudz (+++) *MMP-2* imūnreaktīvo šūnu bronhu dziedzeros 78 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS). *MMP-2 IHĶ*, ×200**



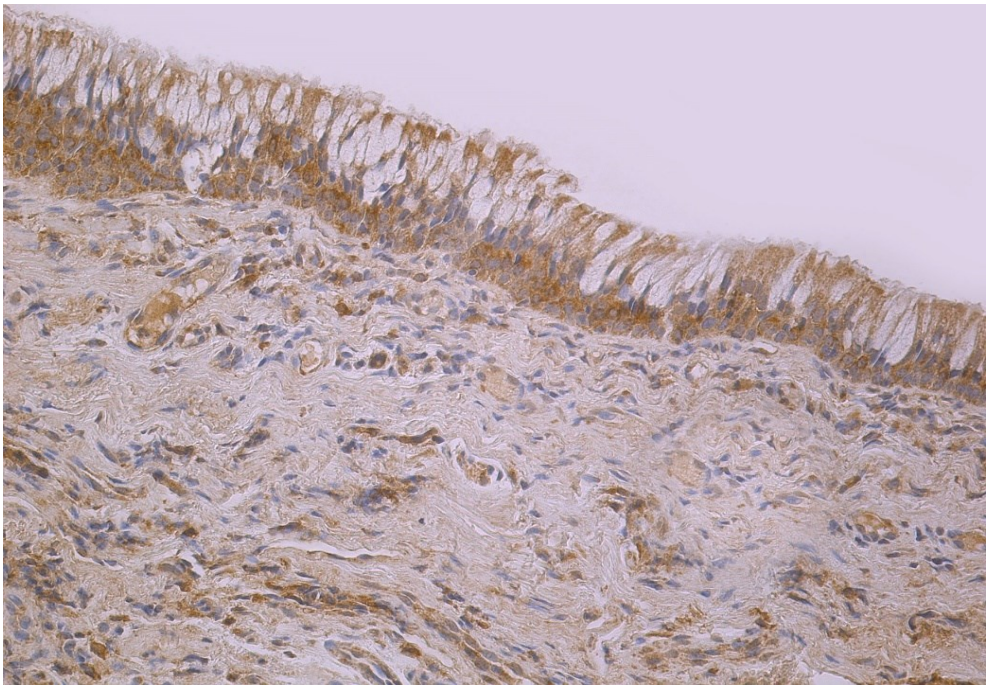
3.55. attēls. **Daudz (+++) *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā, kā arī vidēji daudz (++) tādu šūnu gļotādas asinsvados un bronhu dziedzeros 68 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS).**
***TIMP-2 IHĶ*, ×100**



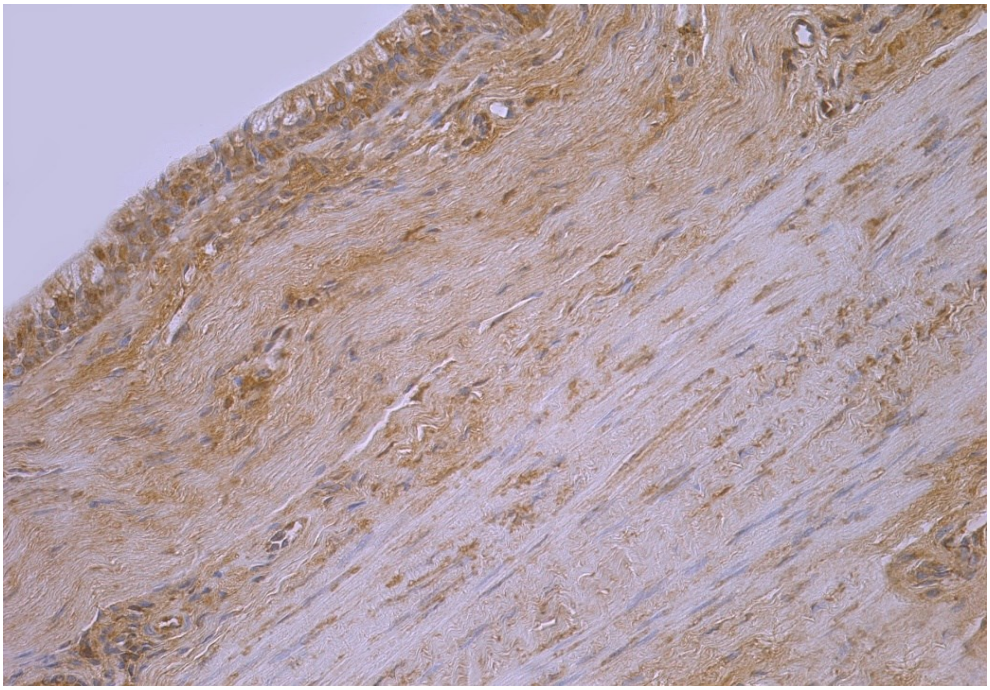
3.56. attēls. **Daudz (+++) *TIMP-2* imūnreaktīvo šūnu bronhu dziedzeros 57 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS).**
***TIMP-2 IHĶ*, ×200**



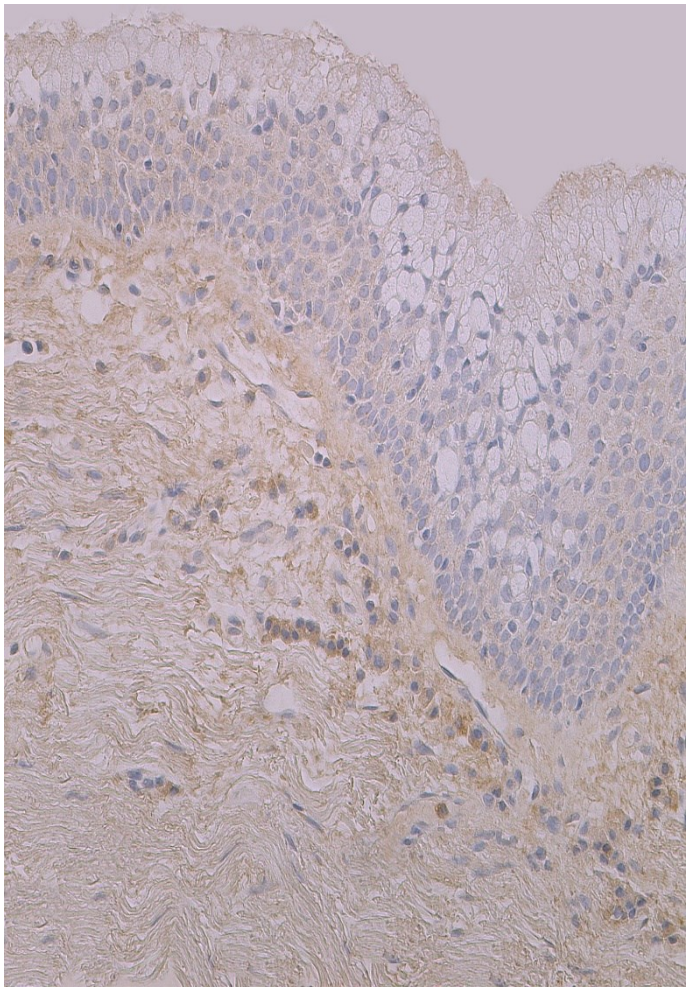
3.57. attēls. **Retas (0/+) perēkļveidīgi izvietotas un vāji pozitīvas *Hsp-70* imūnreaktīvās šūnas bronhu epitēlijā, bet neviena (0) tāda gļotādas saistaudos un asinsvados 60 gadus veca vīrieša plaušu audos (HOPS). *Hsp-70 IHĶ*, ×200**



3.58. attēls. **Vidēji daudz līdz daudz (++/+++) *hBD-2* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā un gļotādas saistaudos 78 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS). *hBD-2 IHĶ*, ×200**



3.59. attēls. **Vidēji daudz (++) *hBD-3* imūnreaktīvo šūnu bronhu epitēlijā, gļotādas saistaudos, asinsvados un gludajā muskulatūrā 61 gadus veca vīrieša plaušu audu materiālā (HOPS). *hBD-3 IHĶ*, ×200**



3.60. attēls. **Neviena (0) *hBD-4* imūnreaktīva šūna bronhu epitēlijā un asinsvados, bet maz (+) tādu gļotādas saistaudos 61 gadus veca vīrieša plaušu audos (HOPS). *hBD-4 IHĶ*, ×400**

2. pielikums

PSKUS Ētikas komitejas lēmums

Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas
Attīstības biedrības
KLĪNISKĀS IZPĒTES ĒTIKAS KOMITEJA

Darbojas saskaņā ar SHK LKP noteikumiem
ATZINUMS Nr.230113-17L

1. **Pētījuma nosaukums: Bronhoskopiski atšķirīgu HOPS skartu audu imūnhistoķīniska un mikrobioloģiska analīze**

2. **Protokola** Nr.: nav

3. **Pētnieka vārds, uzvārds, norises vietas nosaukums un adrese:**
   Projekta vadītāja – Anda Valdovska, RSU AAI asistente pētniecībā, maģistra studiju programmas "Biomedicīna" vadītāja
   Morfoloģijas apakšprojekta vadītāja – Dr.hab. med. M.Pilmane;
   Mikrobioloģijas apakšprojekta vadītāja - Dr med. J.Kroiča;
   Klīniskās bronhoskopijas apakšprojekta vadītāja - Dr. Med. A.Babjoniševa - Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca Pilsoņu iela 13, Rīga, LV-1002, Latvija

4. **Apstiprinātie dokumenti:**
   4.1. Projekta apraksts
   4.2. Pacientu piekrišanas;
   4.3. pacienta datu anketas paraugs;
   4.4. pētnieku CV

5. **Ētikas komitejas atzinums:** ***pozitīvs ar norādījumiem:***
   5.1. **pacienta datu anketā aizstāt ierakstu "vārds uzvārds" ar tādu apzīmējumu, kas neļauj identificēt pacientu;**
   5.2. **ievērot normatīvo aktu prasības par zinātnisko izpēti un datu apstrādi**

6. **Ētikas komitejas locekļi, kuri piedalījās balsošanā:**

Pēteris Stradiņš – kardioķirurgs	Daina Biseniece – ķīmiķe
Ilze Aizsilniece – ģimenes ārsts	Santa Purviņa – farmakologs
Biruta Kupča - psihiatrs	Pēteris Ersts - jurists
Juris Pokrotnieks - gastroenterologs	Inga Štrāle – filologs
Dainis Krieviņš – asinsvadu ķirurgs	Valdis Pīrāgs - endokrinologs
Aigars Pētersons – bērnu ķirurgs	

7. **Ētikas komitejas sēdes datums: 2013.gada 23.janvārī.**

Ētikas komitejas priekšsēdētājs: **Pēteris Stradiņš**

Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Attīstības biedrība
Pilsoņu 13, Rīga, LV- 1002, Tel. +371 67069946; Fakss. +371 26380055, E – pasts: etikas-komiteja@stradini.lv

3. pielikums

Anketa pacienta datu uzskaitei pētījuma ietvaros

Nr.	**Šifrs**	**Vecums**	**Dzimums**	**Biopsijas datums**	**Endoskopiskā aina**
1.					

Nr.	**Šifrs**	**Vecums**	**Dzimums**	**HOPS ilgums**	**Smēķēšana (*p/g*)**	***FEV*$_1$ (L)**	***FEV*$_1$ (%)**	***FVC* (L)**	***FVC* (%)**	***FEV*$_1$*/FVC***
1.										