

Виткина Т.И., Сидлецкая К.А.

Диагностические критерии прогрессирования хронической обструктивной болезни лёгких в условиях повышенной техногенной нагрузки

Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Владивосток

Введение. Широкая распространённость и рост заболеваемости хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) обуславливает необходимость поиска новых подходов к диагностике прогрессирования этого заболевания. Загрязнение воздуха вызывает дополнительную нагрузку на больных ХОБЛ, способствуя утяжелению течения патологии. Исследование механизмов его воздействия на развитие воспалительного ответа при ХОБЛ является весьма актуальной задачей.

Цель – установить динамику экспрессии интерлейкина-4 (IL-4), IL-6 и их мембранных рецепторов (IL-4R, IL-6R) на Т-хелперах крови при прогрессировании ХОБЛ у пациентов, живущих на территории с высоким техногенным прессингом.

Материал и методы. Владивосток был выбран в качестве региона со значительным техногенным загрязнением воздушной среды – количество веществ, загрязняющих воздушную среду, составляет 59,9 тыс. тонн в год, 80% из которых составляют автомобильные выбросы; приземный слой воздуха характеризуется преобладанием частиц менее 10 мкм, оказывающих наиболее патогенное воздействие на респираторную систему. Были обследованы больные ХОБЛ лёгкой (36 человек), средней (52 человека), тяжёлой (24 человека) степени тяжести стабильного течения, проживающих в г. Владивостоке не менее 5 лет. Контрольную группу составили здоровые добровольцы, проживающие на той же территории (32 человека). Уровни IL-4, IL-6 в плазме крови и количество Т-хелперов, экспрессирующих IL-4R и IL-6R, определяли методом проточной цитометрии.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что у больных ХОБЛ, подверженных постоянному влиянию загрязнения воздуха, происходит снижение концентрации IL-4 и повышение уровня IL-6. Установлено снижение экспрессии IL-4R на Т-хелперах крови на всех стадиях ХОБЛ и повышение экспрессии IL-6R на Т-хелперах крови по мере прогрессирования заболевания.

Заключение. Данные об экспрессии IL-6R и IL-4R на циркулирующих Т-хелперах могут быть использованы для диагностики прогрессирования ХОБЛ у пациентов, живущих в условиях урбанизированной территории.

К л ю ч е в ы е с л о в а : хроническая обструктивная болезнь лёгких; урбанизированная территория; мембранный рецептор к интерлейкину-4; мембранный рецептор к интерлейкину-6; Т-хелперы.

Для цитирования: Виткина Т.И., Сидлецкая К.А. Диагностические критерии прогрессирования хронической обструктивной болезни лёгких в условиях повышенной техногенной нагрузки. *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (2): 140-144. DOI: <http://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-2-140-144>

Для корреспонденции: Сидлецкая Каролина Андреевна, аспирант лаборатории медицинской экологии и рекреационных ресурсов Владивостокского филиала ДНЦ ФГД – НИИМКВЛ, 690105, Владивосток. E-mail: d-karolina-a@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке ДВО РАН в рамках научного проекта № 18-5-056 (2018 г.) «Потенциал здоровья населения как важнейший элемент безопасности регионов Тихоокеанской России в условиях трансформации окружающей среды (раздел 6)».

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Виткина Т.И.; сбор и обработка материала – Виткина Т.И., Сидлецкая К.А.; статистическая обработка – Виткина Т.И.; написание текста – Виткина Т.И., Сидлецкая К.А.; редактирование – Сидлецкая К.А.; утверждение окончательного варианта статьи – Виткина Т.И.; ответственность за целостность всех частей статьи – Сидлецкая К.А.

Поступила: 27.02.19

Принята к печати: 12.12.19

Опубликована: 23.03.2020

Vitkina T.I., Sidletskaya K.A.

Diagnostic criteria for the progression of the chronic obstructive pulmonary disease under a high technogenic load

Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok, 690105, Russian Federation

Introduction. The prevalence and gain in the incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a reason to search for new approaches to the diagnosis of its progression. Air pollution causes an additional burden on COPD patients, contributing to the progression of this pathology. The study of mechanisms of its impact on the inflammatory response in COPD is an urgent task.

The aim is to establish the dynamics of expression of interleukin-4 (IL-4), IL-6 and their membrane receptors (IL-4R, IL-6R) in blood T-helpers during COPD progression in patients living in areas with the high technogenic load.

Material and methods. Vladivostok was chosen as a region with significant technogenic air pollution – the amount of air pollutants is 59.9 thousand tons per year, with 80% related to vehicle emissions; the surface layer of air is characterized by a

predominance of particles less than 10 μm , which are the most pathogenic for the respiratory system. Patients with stable mild (36), moderate (52) and severe COPD (24) patients living in Vladivostok for at least 5 years were examined. The control group consisted of healthy volunteers living in the same area (32 cases). The levels of IL-4, IL-6 in plasma and the number of T-helper cells expressing IL-4R and IL-6R were determined by flow cytometry.

Results. A decline in serum IL-4 concentration and an increase in serum IL-6 level in COPD patients living under constant air pollution has been found. A decrease in IL-4R expression in blood T-helpers at all COPD stages and the gain in IL-6R synthesis in blood T-helpers during the progression of COPD were established.

Conclusion. Data on the expression of IL-6R and IL-4R on circulating T-helpers can be used to diagnose the progression of COPD in patients living in urbanized areas.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; urbanized territory; membrane receptor to interleukine-4; membrane receptor to interleukine-6; T-helper cells.

For citation: Vitkina T.I., Sidletskaia K.A. Diagnostic criteria for the progression of the chronic obstructive pulmonary disease under a high technogenic load. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020; 99(2): 140-144. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-2-140-144>

For correspondence: Karolina A. Sidletskaia, MD, postgraduate student of the Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources of the Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: d-karolina-a@mail.ru

Information about authors:

Sidletskaia K.A., <https://orcid.org/0000-0003-4201-9167>; Vitkina T.I., <http://orcid.org/0000-0002-1009-9011>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study was carried out with the financial support of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences as part of the scientific project No. 18-5-056 (2018) "The health potential of the population as an essential element of the security of the regions of Pacific Russia in the context of environmental transformation (Section 6)".

Contribution: Concept and design of the study – Vitkina T.I.; Collection and processing of material – Vitkina T.I., Sidletskaia K.A.; Statistical processing – Vitkina T.I.; Writing text – Vitkina T.I., Sidletskaia K.A.; Editing – Sidletskaia K.A.; Approval of the final version of the manuscript – Vitkina T.I.; Responsibility for the integrity of all parts of the manuscript – Sidletskaia K.A.

Received: February 27, 2019

Accepted: December 12, 2019

Published: March 23, 2020

Введение

Широкая распространённость и рост заболеваемости хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) вызывают серьезные опасения [1] и обуславливают необходимость выделения диагностических критериев прогрессирования этого заболевания. Согласно современным представлениям, в условиях высокого уровня загрязнения атмосферного воздуха возникает дополнительная нагрузка на респираторную систему больных ХОБЛ, что способствует утяжелению течения патологии. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что этот неблагоприятный фактор ассоциирован со снижением функции лёгких и возрастанием случаев госпитализации и смертности от заболеваний органов дыхания [2–8]. В связи с ростом уровня загрязнения атмосферного воздуха в крупных городах [2] необходимо уделять внимание исследованию механизмов его воздействия на развитие воспалительного процесса при ХОБЛ.

В ряде исследований сообщается, что постоянное воздействие на организм человека воздушных загрязнителей, основным из которых являются твёрдые взвешенные частицы (ТВЧ), приводит к развитию воспалительного ответа в лёгких [2, 6, 8]. Кроме того, существуют данные, указывающие на изменение уровня системных маркёров воспаления, таких как цитокины, под воздействием загрязнения воздуха как у детей [4], так и у взрослых [3, 7]. Показано, что ксенобиотики воздушной среды оказывают влияние на цитокиновый сигналинг посредством активации транскрипционного фактора NF- κ B, который регулирует экспрессию многих генов, участвующих в воспалении, в том числе генов цитокинов и их рецепторов [2]. Несмотря на накопленный массив данных о вкладе воздушных загрязнителей в развитие бронхолегочной патологии, точный механизм их влияния на прогрессирование ХОБЛ всё ещё не установлен.

Одним из механизмов прогрессирования ХОБЛ может являться нарушение регуляции системного воспалительного процесса под действием ТВЧ. Важными участниками цитокинового звена регуляции при ХОБЛ являются интерлейкин-4 (IL-4) и IL-6 [9–11]. Показано, что повышение концентрации IL-6 в крови коррелирует со снижением лёгочной функции у пациентов с ХОБЛ [12–17]. Установлено, что IL-6 вовлечён в развитие фиброза и эмфиземы при ХОБЛ, а также влияет на функцию лёгких, воздействуя на гладкомышечные клетки дыхательных путей [18–20]. В ряде исследований отмечается повышение си-

стемного уровня IL-4 при ХОБЛ [21, 22]. Иммунорегуляторные свойства цитокинов реализуются путём активации Jak/STAT сигнального пути в клетках, несущих на мембране специфические рецепторы [23]. Особый интерес представляет изучение экспрессии специфических рецепторов к IL-4 и IL-6 (IL-4R и IL-6R) на Т-хелперных (CD4⁺) лимфоцитах, клетках, определяющих направление развития иммунного ответа.

Цель исследования – установить динамику экспрессии интерлейкина-4 (IL-4), IL-6 и мембранных рецепторов к этим цитокинам (IL-4R, IL-6R) на Т-хелперах крови при прогрессировании ХОБЛ у пациентов, живущих на территории с высоким техногенным прессингом.

Материал и методы

Исследование осуществлялось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.) с одобрения локального Этического комитета.

Исследование проводилось в г. Владивостоке – одном из крупнейших городов Дальнего Востока России. Приземный слой атмосферного воздуха города характеризуется высоким уровнем техногенного загрязнения. Согласно статистике, количество веществ, загрязняющих воздушную среду города, составляет 59,9 тыс. тонн в год, 80% из которых составляют автомобильные выбросы. Помимо автомобильного транспорта воздух города загрязняют промышленные предприятия, тепловые электростанции, мусоросжигательный завод и котельные (около 200) [24, 25].

Были обследованы 36 пациентов с ХОБЛ лёгкой степени тяжести, 52 пациента с ХОБЛ средней степени тяжести и 24 пациента с ХОБЛ тяжёлой степени тяжести стабильного течения, проживающих в городе Владивостоке не менее 5 лет [1]. Средний возраст пациентов составил $57,5 \pm 4,8$ года. От каждого из пациентов, включённых в исследование, было получено добровольное информированное согласие. Группу контроля составили 32 здоровых добровольца, живущих в том же регионе, с нормальной функцией внешнего дыхания, средний возраст: $42 \pm 3,4$ года. Критерием исключения являлись сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения. Концентрацию IL-4 и IL-6 в сыворотке крови (пг/мл) определяли методом проточной цитометрии (тест-система «Cytometric Bead Array», BD, США; цитометр «BD FACSCantoII», США).

Уровни IL-4, IL-6 и количество Т-хелперов, экспрессирующих IL-4R и IL-6R, в крови здоровых лиц и пациентов с ХОБЛ, проживающих в условиях повышенной техногенной нагрузки

Показатель	Группа контроля	ХОБЛ степени тяжести		
		лёгкой	средней	тяжёлой
IL-4, пг/мл	77,9 (66,2–81,0)	71,8 (63,2–76,4)	61,1 (52,7–69,1)	46,6 (41,2–51,0) $p < 0,01$
IL-6, пг/мл	38,2 (35,7–39,9)	65,4 (54,8–69,5) $p < 0,001$	54,9 (47,2–61,3) $p < 0,01$	62,5 (56,7–72,4) $p < 0,01$
CD4 ⁺ CD124 ⁺ , %	6,1 (5,8–6,7)	1,9 (1,8–2,3) $p < 0,01$	2,0 (1,83–2,47) $p < 0,01$	2,2 (1,9–2,56) $p < 0,01$
CD4 ⁺ CD126 ⁺ , %	1,8 (1,6–1,8)	2,8 (2,5–3,1)	3,5 (3,2–3,8) $p < 0,05$	8,2 (7,4–9,2) $p < 0,001$

Примечание. Данные представлены в виде медиан и диапазона квартильных значений. Статистическую значимость различий показателей между группой контроля и группами пациентов с ХОБЛ определяли с помощью критерия Манна–Уитни.

Данные обрабатывали с использованием программы FCAP 3.0 (BD, США). Процентное содержание CD4⁺-клеток, экспрессирующих мембранные рецепторы IL-4R (CD124⁺) и IL-6R (CD126⁺), определяли в цельной крови методом проточной цитометрии с использованием меченых моноклональных антител (BD, США). Статистический анализ данных проводили с помощью программы «Statistica 6.0 для Windows». Результаты представляли в виде медианы и квартильного размаха. Для решения проблемы множественных сравнений использована поправка Бонферрони. Для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,001$; 0,01; 0,05.

Результаты

В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с ХОБЛ, проживающих на урбанизированной территории, происходит снижение уровня IL-4 в периферической крови. Статистически значимое уменьшение концентрации IL-4 на 40% ($p < 0,01$) было отмечено при ХОБЛ тяжёлой степени тяжести относительно контрольной группы (см. таблицу). Наряду с низким содержанием IL-4 было выявлено снижение уровня экспрессии специфического IL-4R на мембране Т-хелперов крови. При ХОБЛ лёгкой степени тяжести число циркулирующих CD4⁺-клеток, экспрессирующих мембранный IL-4R, было ниже контрольного значения на 69% ($p < 0,01$). При ХОБЛ средней степени тяжести количество CD4⁺CD124⁺-клеток было снижено на 67% ($p < 0,01$) относительно контроля. У пациентов с ХОБЛ тяжёлого течения уровень этих клеток был понижен на 64% ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой (см. таблицу).

Было установлено, что у пациентов с ХОБЛ, подверженных постоянному воздействию загрязнённого воздуха, повышена концентрация IL-6 в периферической крови. При ХОБЛ лёгкого течения отмечалось возрастание уровня IL-6 в крови на 71,2% ($p < 0,001$) относительно контроля. У больных ХОБЛ средней степени тяжести сывороточная концентрация была повышена на 43,7% ($p < 0,01$) по сравнению с группой здоровых лиц. При ХОБЛ тяжёлой степени тяжести системный уровень IL-6 превышал контрольное значение на 63,6% ($p < 0,01$) (см. таблицу). В ходе исследования экспрессии мембранной формы рецептора к IL-6 на Т-хелперах было показано, что происходит возрастание этого показателя по мере утяжеления течения ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ лёгкого течения наблюдалась тенденция к увеличению количества CD4⁺CD126⁺-клеток в кровяном русле на 55% относительно контрольной группы. При ХОБЛ средней степени тяжести число этих клеток повышалось в 2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольным значением. ХОБЛ тяжёлой степени тяжести характеризовалась возрастанием количества CD4⁺CD126⁺-клеток на 368,6% ($p < 0,001$) относительно здоровых добровольцев (см. таблицу).

Обсуждение

Город Владивосток характеризуется высоким уровнем загрязнения воздушной среды, который в среднем превышает ПДК в 2–3 раза. Загрязнение связано с техногенными выбросами промышленных предприятий, котельных и мусоросжигательного завода, но в наибольшей степени со значительной транспортной нагрузкой (3-е место в России по количеству автомобилей на 1000 жителей) [24]. Результаты оценки загрязнения приземного слоя атмосферного воздуха г. Владивостока ТВЧ показали наличие ультратонких частиц (0–0,1 мкм) (0,6 (0; 5,5) мкг/м³), концентрация частиц в диапазоне 0,1–1 мкм составила 1,5 (0; 6,7) мкг/м³, от 1 до 2,5 мкм – 9,8 (3,8; 12,7) мкг/м³, от 2,5 до 10 мкм – 41 мкг/м³ [26]. Источники техногенного загрязнения г. Владивостока обуславливают качественный состав ТВЧ: уголь, спеки, шлаки, мелкодисперсная сажа, резина, металлосодержащие частицы (Fe, Cr, Pb, Zn, Au, Pt, Ir) [25].

Органы дыхания человека особенно чувствительны к воздействию автомобильных выбросов, которые формируют патологические изменения в бронхолёгочной системе и способствуют росту общей заболеваемости. Наиболее вредным действием обладают ряд компонентов выхлопных газов – твёрдые нано- и микрочастицы сажи, угарный газ, оксиды серы, формальдегид и тяжёлые металлы [24].

В ряде более ранних исследований авторов статьи убедительно показано, что техногенное загрязнение воздуха г. Владивостока вызывает ответный отклик со стороны основных триггерных систем организма (функции внешнего дыхания, системы перикисного окисления липидов – антиоксидантной защиты, показателей иммунной системы) как здоровых лиц, так и пациентов с респираторной патологией [25, 27, 28].

С воздействием микрочастиц связывают увеличение заболеваемости и смертности пациентов с заболеваниями респираторной системы, а также ухудшение симптомов заболевания, более частые обострения и обращения за медицинской помощью и значительное снижение качества жизни [29–32]. Микроразмерные ТВЧ способны проникать не только в дыхательные пути и лёгкие, но и системное кровообращение. Основным механизмом действия этих частиц заключается в индукции окислительного стресса в клетках. В свою очередь продукты окислительного стресса запускают MAPK-сигнальный каскад с участием JNK, ERK, p38 киназ, приводящий к активации редокс-чувствительного фактора транскрипции NF-κB, который регулирует экспрессию многих провоспалительных генов, включая гены цитокинов и их рецепторов [33].

В работах последних лет сообщалось о повышении системного уровня IL-6 в связи с длительным [3, 7] и кратковременным [8] воздействием ТВЧ атмосферного воздуха, что указывает на взаимосвязь между загрязнением воздуха и уровнем этого цитокина в крови. Кроме того, существуют данные, указывающие на способность микроразмерных ТВЧ индуцировать экспрессию гена IL-6R [34]. В исследовании, ранее проведённом авторами данной статьи, было получено экспериментальное

доказательство переключения сигнального пути IL-6 под воздействием микротоксикантов атмосферного воздуха наноразмерного ряда [35].

В наших более ранних исследованиях было показано, что Т-хелперы являются одними из основных клеток-мишеней для действия IL-6 при ХОБЛ [36]. Результаты данного исследования показали, что по мере утяжеления течения ХОБЛ у пациентов, проживающих на урбанизированной территории, происходит усиление синтеза IL-6 и экспрессии IL-6R на Т-хелперах, что свидетельствует об участии этого сигнального пути в прогрессировании заболевания в условиях высокого уровня загрязнения воздуха. Согласно литературным данным, IL-6R участвует в передаче IL-6 сигнала в клетку по классическому пути в отличие от транссигналинга, опосредуемого растворимой формой этого рецептора. Классический путь передачи IL-6 сигнала в клетку приводит к фосфорилированию транскрипционных факторов STAT1 (signal transducer and activator of transcription) и STAT3, участвующих в процессах коммитирования и апоптоза Т-клеток. Показано, что через классический IL-6 сигналинг реализуются антиапоптотические и противовоспалительные свойства цитокина [37]. Следует отметить важную роль IL-6 в регулировании баланса Th17 и Т-регуляторных клеток (Th17/Treg). Сдвиг этого баланса ведёт к нарушению иммунологической толерантности и рассматривается как один из основных факторов прогрессирования ХОБЛ [38, 39].

Основываясь на полученных результатах и литературных данных, можно предположить, что ТВЧ микроразмерных фракций способствуют модуляции IL-6 сигнального пути в сторону классической передачи сигнала на Т-хелперах крови у пациентов с ХОБЛ для регуляции воспалительного процесса и компенсации апоптотических изменений.

Механизмы влияния PM2.5 на IL-4 сигналинг в большей степени были исследованы при бронхиальной астме. Так, в экспериментах на мышинной модели бронхиальной астмы было показано повышение производства IL-4 в ответ на воздействие PM2.5 [40].

В нашем исследовании, нацеленном на пациентов с ХОБЛ, живущих в условиях высокого уровня загрязнения атмосферного воздуха, также выявлено повышение продукции IL-4, но вместе с тем наблюдалось подавление экспрессии IL-4R на Т-хелперах крови, что говорит о снижении ответности этих клеток на IL-4 сигнал. Известно, что взаимодействие IL-4 с IL-4R на мембране клетки-мишени индуцирует его противовоспалительное действие [41]. Таким образом, уменьшение экспрессии IL-4R на Т-клетках свидетельствует о снижении противовоспалительного эффекта IL-4 при ХОБЛ.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании выявлено изменение экспрессии IL-4, IL-6 и их рецепторов на Т-хелперах крови больных ХОБЛ, подверженных постоянному влиянию загрязнения воздуха. По мере утяжеления течения ХОБЛ при высокой техногенной нагрузке на циркулирующих Т-хелперах происходит снижение экспрессии IL-4R и усиление синтеза IL-6R, что говорит об ингибировании противовоспалительной активности IL-4 и активации противовоспалительного и антиапоптотического действия IL-6 на эти клетки. Данные об экспрессии IL-6R и IL-4R на циркулирующих Т-хелперах могут быть использованы для диагностики прогрессирования ХОБЛ у пациентов, живущих в условиях урбанизированной территории.

Литература (пп. 1–10, 12–20, 23, 25–35, 38–41 см. References)

- Калинина Е.П., Виткина Т.И., Кнышова В.В., Федосеева Е.А., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А. Клинико-иммунологическое сопоставление при Th-зависимых механизмах иммунного ответа у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *Медицинская иммунология*. 2018; 20 (6): 855–64. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-855-864>.
- Конопля Е.Н., Мансимова О.В., Шелухина А.Н., Дорофеева С.Г. Фармакологическая коррекция иммунных нарушений у пациентов с ХОБЛ. *Научный медицинский вестник*. 2015; (2): 18–24. DOI: 10.17117/nm.2015.02.018.
- Павленко В.И. Роль цитокинов в формировании иммунологической недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *International Journal of Immunorehabilitation*. 2010; 12 (2): 116.
- Веремчук Л.В., Минеева Е.Е., Виткина Т.И., Гвозденко Т.А., Ракитский В.Н., Голохваст К.С. Методология интегральной оценки влияния факторов окружающей среды на функциональное состояние органов дыхания здоровых лиц и больных с бронхологической патологией. *Гигиена и санитария*. 2018; 97 (3): 269–73. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-3-269-273.
- Виткина Т.И., Денисенко Ю.К., Сидлецкая К.А. Изменение экспрессии рецептора к IL-6 на поверхности иммунокомпетентных клеток при прогрессировании хронической обструктивной болезни лёгких. *Медицинская иммунология*. 2017; 19 (2): 191–6. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-2-191-196>.
- Виткина Т.И., Сидлецкая К.А. Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни лёгких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018; 69: 96–106. DOI: 10.12737/article_5b9858ead1b5e3.93619630.

References

- Global initiative for chronic obstructive lung disease: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2014. [Electronic resource]. Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf. 2.
- Berend N. Contribution of air pollution to COPD and small airway dysfunction. *Respirology*. 2016; 21 (2): 237–44. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.12644>.
- Calderon-Garciduenas L., Mora-Tiscareno A., Francolira M., Torres-Jardon R., Pena-Cruz B., Palacios-Lopez C. et al. Exposure to Urban Air Pollution and Bone Health in Clinically Healthy Six-year-old Children. *Arch Hig Rada Toksikol*. 2013; 64 (1): 23–34. DOI: 10.2478/10004-1254-64-2013-2219.
- Gruzdeva O., Merid S.K., Gref A., Gajulapuri A., Lemonnier N., Ballereau S. et al. Exposure to traffic-related air pollution and serum inflammatory cytokines in children. *Environ Health Perspect*. 2017; 125 (6): 067007-1-067007-8. DOI: 10.1289/EHP460.
- Heinrich J., Schikowski T. COPD Patients as Vulnerable Subpopulation for Exposure to Ambient Air Pollution. *Curr Environ Health Rep*. 2018; 5 (1): 70–6. DOI: 10.1007/s40572-018-0178-z.
- Khafae M.A., Yajnik C.S., Salvi S.S., Ojha A. Critical review of air pollution health effects with special concern on respiratory health. *J Air Pollut Health*. 2016; 1 (2): 123–36.
- Klumper C., Kramer U., Lehmann I., von Berg A., Berdel D., Herberth G. et al. Air pollution and cytokine responsiveness in asthmatic and non-asthmatic children. *Environ Res*. 2015; 138: 381–90. DOI: 10.1016/j.envres.2015.02.034.
- Tsai D., Amyai N., Marques-Vidal P., Wang J., Riediker M., Mooser V. et al. Effects of particulate matter on inflammatory markers in the general adult population. *Part Fibre Toxicol*. 2012; 9: 1–24. DOI: 10.1186/1743-8977-9-24.
- Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci*. 2017; 131 (13): 1541–58. DOI: 10.1042/CS20160487.
- Caramori G., Casolari P., Barczyk A., Durham A.L., Stefano A. et al. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2016; 38 (4): 497–515. DOI: 10.1007/s00281-016-0561-5.
- Kalinina E.P., Vitkina T.I., Knyshova V.V., Fedoseeva E.A., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A. Clinical and immunological comparison in patients with chronic obstructive pulmonary disease with Th-dependent mechanisms of the immune response. *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2018; 20 (6): 855–64. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-855-864>. (in Russian)
- Ardestani M.E., Zaerin O. Role of serum interleukin 6, albumin and C-reactive protein in COPD patients. *Tanaffos*. 2015; 14 (2): 134–40.
- Bradford E., Jacobson S., Varasteh J., Comellas A.P., Woodruff P., O'Neal W. et al. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD. *Respir Res*. 2017; 18 (1). DOI: 10.1186/s12931-017-0662-2.
- Emami A.M., Zaerin O. Role of Serum Interleukin 6, albumin and C-reactive protein in COPD patients. *Tanaffos*. 2015; 14 (2): 134–40.

15. Singh S., Verma S.K., Kumar S., Ahmad M.K., Nischal A., S.K. Singh et al. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers. *Immunol Lett.* 2018; 196: 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.01.004>.
16. Selvarajah S., Todd I., Tighe P.J., John M., Bolton C.E., Harrison T. et al. Multiple circulating cytokines are coelevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 3604842. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3604842>.
17. Vitkina T.I., Denisenko Yu.K., Davydova K.A. The changes in the profile of cytokines in progressing chronic obstructive pulmonary disease. *Int Res J.* 2016; 49 (7–3): 6–8. DOI: <https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.49.024>.
18. Fielding C.A., Jones G.W., McLoughlin R.M., McLeod L., Hammond V.J., Uceda J. et al. Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation. *Immunity.* 2014; 40 (1): 40–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.10.022>.
19. Robinson M.B., Deshpande D.A., Chou J., Cui W., Smith S., Langefeld C. et al. IL-6 trans-signaling increases expression of airways disease genes in airway smooth muscle. *Am J Physiol – Lung Cell Mol Physiol.* 2015; 309 (2): L129–L138. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00288.2014>.
20. Ruwanpura S.M., McLeod L., Miller A., Jones J., Bozinovski S., Vlahos R. et al. Interleukin-6 promotes pulmonary emphysema associated with apoptosis in mice. *Am J Res Cell Mol Biol.* 2011; 45 (4): 720–30. DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2010-0462OC>.
21. Konoplya E.N., Mansimova O.V., Shelukhina A.N., Dorofeeva S.G. Pharmacological correction of immune disorders in patients with COPD. *Nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2015; (2): 18–24. DOI: <https://doi.org/10.17117/nm.2015.02.018>. (in Russian)
22. Pavlenko V.I. The role of cytokines in the formation of immunological failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Immunorehabilitation.* 2010; 12 (2): 116. (in Russian)
23. Wolf J., Rose-John S., Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine.* 2014; 70 (1): 11–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.05.024>.
24. Veremchuk L.V., Mineeva E.E., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Rakitskiy V.N., Golokhvast K.S. The methodology of the integral assessment of the influence of environmental factors on the functional state of the respiratory organs in healthy individuals and patients with bronchopulmonary pathology. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal].* 2018; 97 (3): 269–73. DOI: <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-3-269-273>. (in Russian)
25. Golokhvast K., Vitkina T., Gvozdenko T., Kolosov V., Yankova V., Kondratieva E. et al. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport residents. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015: 412173. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/412173>.
26. Barskova L.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Veremchuk L.V., Golokhvast K.S. Assessment of air pollution by small-sized suspended particulate matter in urbanized territories with various technogenic load (on the example of Vladivostok, Russia). *Russ Open Med J.* 2019; 8 (3). DOI: <https://doi.org/10.15275/rusomj.2019.0304>.
27. Veremchuk L.V., Mineeva E.E., Vitkina T.I., Sidletskaia K.A. The impact of the atmospheric air dust fractions and toxic metals on external respiratory function among chronic obstructive pulmonary disease patients. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci.* 2019; 227 (5). DOI: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/227/5/052012>.
28. Veremchuk L.V., Tsarouhas K., Vitkina T.I., Mineeva E.E., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V. et al. Impact evaluation of environmental factors on respiratory function of asthma patients living in urban territory. *Environ Pollut.* 2018; 235: 489–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.122>.
29. Zheng X., Ding H., Jiang L.N., Chen S.W., Zheng J.P., Qiu M. et al. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2015; 10 (9): e0138146. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138146>.
30. Hansel N.N., Paulin L.M., Gassett A.J., Peng R.D., Neil A., Fan V.S. et al. Design of the Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD (SPIROMICS) AIR Study. *BMJ Open Res.* 2017; 4 (1): e000186. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000186>.
31. Atkinson R.W., Kang S., Anderson H.R., Mills I.C., Walton H.A. Epidemiological time series studies of PM2.5 and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2014; 69 (7): 660–5. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204492>.
32. Wynga R.E., Rohrer A.C. Long-term particulate matter exposure: Attributing health effects to individual PM components. *J Air Waste Manag Assoc.* 2015; 65 (5): 523–43. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204492>.
33. Wang J., Huang J., Wang L., Chen C., Yang D., Jin M. et al. Urban particulate matter triggers lung inflammation via the ROS-MAPK-NF- κ B signaling pathway. *J Thorac Dis.* 2017; 9 (11): 4398–412. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.09.135>.
34. Watterson T.L., Sorenson J., Martin R., Coulombe R.A.Jr. Effects of PM2.5 Collected from Cache Valley Utah in Human Bronchial Epithelial Cells. *J Toxicol Environ Health A.* 2007; 70 (20): 1731–44. DOI: <https://doi.org/10.1080/15287390701457746>.
35. Vitkina T.I., Yankova V.I., Gvozdenko T.A., Nazarenko A.V., Golokhvast K.S., Kuznetsov V.L. et al. The impact of multi-walled carbon nanotubes with different amount of metallic impurities on immunometabolic parameters in healthy volunteers. *Food Chem Toxicol.* 2016; 87: 138–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.11.023>.
36. Vitkina T.I., Denisenko Yu.K., Sidletskaia K.A. Changes in the surface IL-6 receptor expression of distinct immune cells in progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology (Russia)].* 2017; 19 (2): 191–6. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-2-191-196>. (in Russian)
37. Vitkina T.I., Sidletskaia K.A. The role of interleukin-6 signaling in development of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2018; 69: 96–106. DOI: https://doi.org/10.12737/article_5b9858ead1b5e3.93619630. (in Russian)
38. Cosmi L., Liotta F., Annunziato F. Th17 regulating lower airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016; 16 (1). DOI: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000227>.
39. Wang H., Ying S., Wang S., Gu X., Weng Y., Peng W. et al. Imbalance of peripheral blood Th17 and Treg responses in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J.* 2015; 9 (3): 330–41. DOI: <https://doi.org/10.1111/crj.12147>.
40. Zhang X., Zhong W., Meng Q., Lin Q., Fang C., Huang X. et al. Ambient PM2.5 exposure exacerbates severity of allergic asthma in previously sensitized mice. *J Asthma.* 2015; 52 (8): 785–94. DOI: <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1036437>.
41. McCormick S.M., Heller N.M. Commentary: IL-4 and IL-13 receptors and signaling. *Cytokine.* 2015; 75 (1): 38–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.023>.