

ОБЗОРЫ

УДК 616.24-008.811.6-036.12:571.27]616-002.2

DOI: 10.12737/article_5b9858ead1b5e3.93619630

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИН-6 СИГНАЛИНГА В РАЗВИТИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Т.И.Виткина, К.А.Сидлецкая

Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская 73г

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен рассмотрению роли интерлейкин-6 (IL-6) сигналинга в развитии системного воспалительного процесса при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Большая часть исследований акцентирует внимание на локальном воспалении при ХОБЛ. Однако известно, что для этой патологии характерно формирование системного воспалительного процесса, который проявляется в повышенном уровне провоспалительных медиаторов в кровяном русле, и исследование молекулярных механизмов его развития имеет большое значение для терапии этого заболевания. Одним из ключевых медиаторов системного воспаления является цитокин IL-6, обладающий про- и противовоспалительными свойствами. Его действие на клетки определяется типом сигналинга. В настоящее время выделяют три типа IL-6 сигналинга – трансигналинг, классический и кластерный сигналинг, описанный сравнительно недавно. В обзоре представлены известные патофизиологические механизмы развития системного воспаления при ХОБЛ с участием IL-6. В качестве провоспалительного цитокина IL-6 осуществляет следующие функции: передача сигнала о повреждении легочной ткани, инициация миграции лейкоцитов в очаг воспаления, ингибирование апоптоза Т-клеток на участке воспаления, влияние на дифференцировку Т-хелперов, участие в патофизиологических реакциях развития эмфиземы и фиброза. Кроме того, IL-6 проявляет себя как противовоспалительный цитокин по отноше-

нию к дендритным клеткам и макрофагам легких. Значение IL-6 трансигналинга для развития воспаления при ХОБЛ подтверждено многочисленными исследованиями, в то время как работ, посвященных изучению классического IL-6 сигналинга при ХОБЛ, практически нет. Данные, представленные в обзоре, свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований роли различных типов IL-6 сигналинга, в особенности классического, в регуляции системного воспаления при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, системное воспаление, интерлейкин-6, классический сигналинг, трансигналинг.

SUMMARY

THE ROLE OF INTERLEUKIN-6 SIGNALING IN DEVELOPMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

T.I.Vitkina, K.A.Sidletskaia

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

The review focuses on the role of interleukin-6 (IL-6) signaling in the development of a systemic inflammatory process in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In most researches the attention is paid to local inflammation in COPD. However, it is known that

the pathology is characterized by a systemic inflammatory process, which is manifested in the increased levels of proinflammatory mediators in blood flow, and the study of the molecular mechanisms of its development is very important for the therapy of the disease. One of the key mediators of systemic inflammation is cytokine IL-6 which has pro- and antiinflammatory properties. Its effect on the cells is determined by the type of signaling. Nowadays three types of IL-6 signaling are identified: transsignaling, classical and cluster signaling. The review presents the known pathophysiological mechanisms of the development of systemic inflammation in COPD involving IL-6. As a proinflammatory cytokine, IL-6 performs the following functions: transmission of a signal on lung tissue damage, initiation of leukocyte migration into the inflammation site, inhibition of T-cell apoptosis into the inflammation site, influence on T helper differentiation, participation in pathophysiological reactions of development of emphysema and fibrosis. The significance of IL-6 transsignaling for the development of inflammation in COPD has been confirmed by many studies, while there are practically no works devoted to the study of classical IL-6 signaling in COPD. The data presented in the review indicate the need for further study of the role of different types of IL-6 signaling, especially classical signaling, in the regulation of systemic inflammation in COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation, interleukin-6, classic signaling, transsignaling.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является важной проблемой здравоохранения во всем мире. Заболеваемость ХОБЛ неуклонно растет, что вызывает огромные опасения в связи с ранней инвалидизацией и высокой смертностью населения в результате этой патологии. В России темп прироста заболеваемости ХОБЛ взрослого населения за период 2005–2012 гг. составил 27,7% и, согласно прогнозам, в ближайшие десятилетия он продолжит увеличиваться [11]. Главной причиной развития ХОБЛ в большинстве случаев является курение. К другим факторам риска относят сжигание твердого топлива внутри помещений для приготовления пищи и обогрева (распространено в развивающихся странах), вредные условия труда и загрязнение воздуха [3, 17, 18, 26].

ХОБЛ характеризуется хроническим воспалением легочной ткани, возникающим в ответ на воздействие сигаретного дыма или других повреждающих частиц, газов [26]. Помимо локального воспаления патогенез ХОБЛ связан с системным воспалительным процессом. По мере прогрессирования патологии интенсивность системной воспалительной реакции возрастает, о чем свидетельствует увеличение уровня провоспалительных медиаторов и активированных иммунных клеток в крови больных при утяжелении течения ХОБЛ [13, 46]. Многие специалисты считают, что системное воспаление служит основой для развития сопутствующих заболеваний, не связанных с дыхательной системой, и влияет на развитие коморбидности [8, 30]. Не

смотря на очевидную значимость системного воспалительного процесса при ХОБЛ, механизмы его развития все еще недостаточно изучены.

Регуляция системного воспаления при ХОБЛ обеспечивается большим количеством растворимых медиаторов. Среди них особо выделяют группу цитокинов – регуляторных белков, образующих сложную сеть [14]. Одним из ключевых цитокинов, вовлеченных в патогенез ХОБЛ, является интерлейкин-6 (IL-6). Согласно многочисленным отечественным и зарубежным исследованиям, уровень IL-6 в крови пациентов с ХОБЛ значительно повышается по сравнению со здоровыми людьми [1, 12, 24, 44, 46]. Следует отметить, что этот показатель растет по мере прогрессирования легочной патологии и коррелирует со степенью воспаления нижних дыхательных путей и снижением легочной функции [2, 12, 22, 42, 46]. Таким образом, в настоящее время уровень IL-6 в крови рассматривается в качестве маркера системного воспаления при ХОБЛ.

IL-6 – плейотропный цитокин, обладающий как про-, так и противовоспалительными свойствами [38]. Он продуцируется иммунными (макрофаги, нейтрофилы, дендритные и тучные клетки, В- и Т-лимфоциты) и неиммунными клетками (фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки и др.) [29, 38]. Биологическая активность IL-6 опосредована специфическим рецепторным комплексом, который состоит из субъединицы IL-6R, отвечающей за связывание цитокина, и субъединицы gp130, обеспечивающей запуск JAK/STAT (janus kinase/signal transducer and activator of transcription protein) или MAPK (mitogen-activated protein kinase) сигнального каскада. Действие IL-6 на клетку-мишень зависит от типа передачи сигнала (сигналинга). Учитывая недавно опубликованные результаты, в настоящее время выделяют три типа IL-6 сигналинга: классический, кластерный и транс-сигналинг (рис.) [28, 37, 43, 48].

Классический сигналинг происходит в клетках, которые имеют IL-6R и gp130 на своей мембране, и опосредует регенеративную и противовоспалительную активность IL-6. Следует отметить, что gp130 производится большинством клеток организма, в то время как экспрессия IL-6R ограничена гепатоцитами, нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, В- и Т-лимфоцитами. Таким образом, классическая передача IL-6 сигнала может происходить только в этих клетках, они же являются источником растворимой формы IL-6R (sIL-6R), необходимой для инициирования транссигналинга [43, 48]. При транссигналинге IL-6 связывается с молекулой sIL-6R, образовавшейся в результате ограниченного протеолиза или альтернативного сплайсинга, после чего комплекс IL-6/sIL-6R взаимодействует с gp130 на поверхности клетки-мишени и индуцирует в ней воспалительные сигналы. Необходимо отметить, что в случае транссигналинга IL-6 способен действовать на клетки, на поверхности которых присутствует только рецептор gp130, что значительно расширяет спектр вовлекаемых клеток [21, 40, 48].

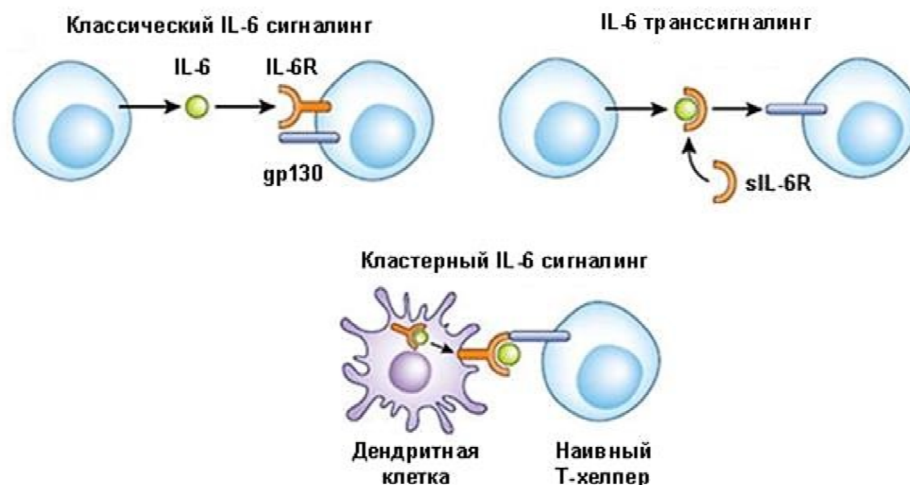


Рис. Типы передачи IL-6 сигнала в клетку (по F.J.Quintana [37]).

Недавно S.Heink et al. [28] описали еще один тип передачи IL-6 сигнала, который был назван кластерным сигналингом. Его механизм заключается в связывании IL-6 с IL-6R во внутриклеточных компартментах дендритной клетки и выведении полученного комплекса на мембрану, где он взаимодействует с молекулой gp130, экспрессированной на поверхности Т-клетки, в момент представления антигена. Предполагается, что описанный тип сигналинга важен для дифференцировки наивных Т-хелперов (Th0) [28, 37].

Для предотвращения гиперактивности или неадекватной реакции иммунной системы цитокиновый IL-6 сигналинг подвержен контролю на разных уровнях передачи сигнала в клетку. На внеклеточном уровне действие IL-6 регулируется за счет ингибирования активности комплекса IL-6/IL-6R посредством его связывания с растворимой формой gp130 (sgp130). Контроль внутри клетки происходит при участии белков-ингибиторов цитокинового сигналинга из семейства SOCS (suppressor of cytokine signalling) и PIAS (protein inhibitor of activated STAT), а также путем протеасомной деградации белков рецепторного комплекса [48].

На сегодняшний день накоплено достаточно большое количество сведений об участии IL-6 в патофизиологических реакциях при ХОБЛ и о разнообразии его функций при этой патологии, которое обусловлено типом клетки-мишени и механизмом передачи сигнала (табл.).

На начальных стадиях воспаления IL-6 функционирует как медиатор, передающий сигнал о повреждениях тканей организма. При ХОБЛ повреждения локализуются в тканях легких и малых дыхательных путей. При попадании патогенов или компонентов сигаретного дыма в респираторный тракт происходит активация Toll-like рецепторов (TLR), расположенных на эпителиальных клетках легких и макрофагах. Показано, что наиболее важную роль в развитии воспаления при ХОБЛ играют TLR2 и TLR4 [27]. Запуск TLR сигнального пути приводит к усилению транскрипции мРНК провоспалительных цитокинов, в том числе и IL-6, в этих клетках. Помимо эпителиальных клеток,

другие структурные клетки легких (эндотелиальные клетки, фибробласты) также участвуют в продуцировании IL-6 в ответ на раздражение. После того, как IL-6 синтезируется при локальном поражении легочной ткани, он перемещается в кровотоки, оказывая системное воздействие на организм [45, 49].

Исследования показали, что IL-6 имеет решающее значение для привлечения лейкоцитов в область воспаления при ХОБЛ, так как приводит к синтезу необходимых хемокинов эндотелиальными клетками в результате трансигналинга. При этом, источником sIL-6R, необходимого для инициации трансигналинга, являются нейтрофилы, макрофаги и CD4⁺-клетки (Т-хелперы или Th-клетки). Th-клетки производят растворимый рецептор с помощью ограниченного протеолиза после активации Т-клеточного рецептора [16]. Физиологическим стимулом для выделения sIL-6R макрофагами и нейтрофилами является апоптоз. На место воспаления привлекается большое число нейтрофилов, которые после фагоцитирования чужеродных частиц погибают путем апоптоза, выделяя при этом sIL-6R, что облегчает формирование IL-6/sIL-6R комплексов, направленных на IL-6 трансигналинг в эндотелиальных клетках. Сигнал стимулирует эти клетки к секреции хемокинов, вызывающих усиление миграции мононуклеарных фагоцитов и Т-клеток в участок воспаления. Кроме того, было показано, что IL-6 сохраняет Т-клетки на участке воспаления, усиливая в них синтез антиапоптотических регуляторов (Bcl-2, Bcl-XL), модулирующих экспрессию Fas-рецептора. Таким образом, IL-6 обеспечивает переход от врожденного к адаптивному иммунитету путем активации трансигналинга в эндотелиальных клетках легких и способствует хронизации воспаления при ХОБЛ, подавляя апоптоз в Т-клетках [20, 38]. При наличии достаточных уровней растворимой формы рецептора IL-6 может непосредственно воздействовать на функцию структурных клеток легких (фибробласты, эпителиальные, эндотелиальные и гладкомышечные клетки) [38].

Несколько исследовательских групп сообщают о патологической роли IL-6 в развитии эмфиземы, как одного из клинических синдромов ХОБЛ. Этот факт

подтверждается рядом наблюдений. Во-первых, было установлено, что уровень IL-6 в крови пациентов с ХОБЛ сильно коррелирует с развитием эмфиземы [15]. Во-вторых, генетическая блокада gp130 – субъединицы рецептора к IL-6, передающей сигнал в клетку, у мышей, страдающих эмфиземой, вызванной сигарет-

ным дымом, привела к снижению выраженности симптомов заболевания. Предполагается, что повышенное производство IL-6 клетками легких вызывает усиление апоптоза альвеолярных клеток, приводящее к развитию эмфиземы [40].

Таблица

Роль различных типов IL-6 сигналинга в развитии системного воспаления при ХОБЛ

Клетки-мишени	Тип IL-6 сигналинга	Действие IL-6	Патофизиология	Ссылки
Эндотелиальные клетки легочных сосудов	Транссигналинг	Синтез хемокинов, необходимых для привлечения макрофагов и Т-клеток в очаг воспаления	Воспаление в легочной ткани	[38, 45]
Фибробласты легких	Транссигналинг	Усиление пролиферации и синтеза белков внеклеточного матрикса	Фиброз легких	[25, 33]
Гладкомышечные клетки легких	Транссигналинг	Экспрессия генов, участвующих в регуляции иммунного ответа и ремоделировании дыхательных путей	Ремоделирование дыхательных путей	[39]
Альвеолярные клетки	?	Усиление апоптоза	Легочная эмфизема	[15, 41]
Наивные Т-хелперы (Th0)	Кластерный сигналинг	Развитие Th17-клеток	Срыв иммунологической толерантности и прогрессирование ХОБЛ	[19, 20, 28, 29, 31, 32, 34, 37, 47]
	Классический сигналинг	Ингибирование развития Т-регуляторных клеток (Treg)		
Т-клетки	?	Подавление апоптоза	Хронизация воспаления в легочной ткани	[20, 38]
Дендритные клетки легких	?	Ингибирование экспрессии NF-κB	Запуск противовоспалительных процессов	[49]
Альвеолярные макрофаги	?	Активация альтернативно активированных макрофагов (M2 макрофаги)	Запуск регенеративных и противовоспалительных процессов	[23, 36]

Было показано, что IL-6 вовлечен в развитие фиброза легочной ткани при ХОБЛ. Этот процесс вызван хроническим воспалением, которое является следствием сохранения популяций активированных Т-клеток и нейтрофилов в пределах легкого вследствие рецидивирующего воспаления [38]. Следует отметить, что к свойствам IL-6 относится способность привлекать эти клетки в очаг воспаления. С.А.Fielding et al. показали, что ингибирование IL-6 с помощью моноклональных антител у мышей приводит к блокированию фиброза легких [25]. В другом исследовании было продемонстрировано, что нейтрализация IL-6 транссигналинга путем блокирования sIL-6R субъединицы приводила к сокращению числа фибробластов в легочной ткани и снижению интенсивности синтеза белков внеклеточного матрикса (коллагена и фибронектина), и, как следствие, к уменьшению фиброза легких [33]. Эти исследования свидетельствуют о том, что IL-6 оказывает профибротическое действие в легких у больных ХОБЛ путем привлечения активированных Т-клеток и нейтрофилов в легкие и путем активации пролиферации фибробластов посредством транссигналинга.

В недавнем исследовании M.V.Robinson et al. продемонстрировали, что IL-6 может влиять на функцию легких, оказывая воздействие на гладкомышечные клетки дыхательных путей. В этом исследовании человеческие гладкомышечные клетки дыхательных путей обрабатывали IL-6 (для активации классического сигналинга) или IL-6/sIL6R (для запуска транссигналинга) и затем определяли в них экспрессию генов. Результаты исследования показали, что IL-6 транссигналинг индуцирует экспрессию генов, участвующих в регуляции иммунного ответа и ремоделирования дыхательных путей [39].

Еще одной важной провоспалительной функцией IL-6 в иммунопатогенезе ХОБЛ является участие в дифференцировке CD4⁺-клеток (Th-клеток), определяющих направление развития адаптивного иммунного ответа. Наличие TGF-β и IL-6 в микро среде во время антигенной стимуляции Th0-клеток способствует формированию лимфоцитов, продуцирующих IL-17 (Th17) [20]. Согласно последним исследованиям, в этом процессе задействован кластерный IL-6 сигналинг, приводящий к активации экспрессии транскрипционного

фактора ROR γ t (retinoic acid-related orphan receptor γ), который считается ключевым фактором транскрипции для Th17. Кластерный IL-6 сигналинг происходит в зоне взаимодействия дендритной клетки и Т-клетки в момент взаимодействия Т-клеточного рецептора (TCR) и основного комплекса гистосовместимости (МНС). Таким образом, патогенный Th17 фенотип приобретают только те Т-клетки, которые прореагировали с антигеном, представленными дендритными клетками [28, 37]. При ХОБЛ наблюдается усиление Th17 иммунного ответа, что подтверждается увеличением числа Th17-клеток и уровня IL-17 в периферической крови больных ХОБЛ и корреляцией между этими параметрами и обструкцией нижних дыхательных путей [19, 46, 47]. Опосредуемый Th17-лимфоцитами иммунный ответ при ХОБЛ характеризуется вовлечением в воспалительный процесс клеток, обладающих фагоцитарной и протеолитической активностью (нейтрофилов и макрофагов) [18]. С другой стороны, IL-6 оказывает ингибирующее влияние на развитие Т-регуляторных клеток (Treg), подавляющих воспалительный процесс, через классический путь сигналинга [28, 29, 32, 35, 37]. Более того, есть свидетельства в пользу того, что IL-6 способен преобразовывать Treg, образовавшиеся в тимусе (естественные Treg), в провоспалительные Th17-клетки [28, 31, 50]. По отношению к Treg, сформировавшимся на периферии под влиянием воспалительных факторов (индуцибельные Treg), такого эффекта не наблюдается [50]. Таким образом, IL-6 вносит вклад в нарушение баланса между Th17-клетками и Treg-клетками. В свою очередь, дисрегуляция Th17/Treg баланса приводит к срыву иммунологической толерантности и способствует прогрессированию ХОБЛ [13, 34, 47].

При определенных условиях IL-6 проявляет себя как противовоспалительный цитокин по отношению к миелоидным клеткам, таким как дендритные клетки и макрофаги. Он способен препятствовать активации в дендритных клетках транскрипционного фактора NF- κ B, одного из главных участников сигнальных каскадов, отвечающего за развитие воспалительных реакций [49]. Недавно было показано, что IL-6 индуцирует альтернативную активацию макрофагов. В отличие от классически активированных макрофагов (M1 макрофаги), отвечающих за усиление воспалительной реакции, альтернативно активированные макрофаги (M2 макрофаги) обеспечивают регенеративные процессы в поврежденных тканях, продуцируя противовоспалительные цитокины IL-10 и TGF- β . Активация M2 макрофагов происходит при воздействии IL-4. Было установлено, что IL-6 является мощным индуктором экспрессии альфа цепи рецептора IL-4 (IL-4R) в макрофагах, сенсibiliзируя эти клетки к IL-4-опосредованной активации. Важно отметить, что при воспалении усиление экспрессии IL-4R, по-видимому, ограничивается нейтрофилами и моноцитами, поскольку экспрессия IL-4R на лимфоцитах оставалась неизменной [23, 36]. Таким образом, IL-6 участвует не только в инициации воспалительных реакций, но и в

их ингибировании.

Анализируя современные данные, касающиеся роли IL-6 в развитии системного воспаления при ХОБЛ, можно заключить, что большее внимание уделяется изучению роли IL-6 трансигналинга. В наших исследованиях установлено, что по мере прогрессирования ХОБЛ происходит усиление экспрессии мембранной формы IL-6R на циркулирующих Т-лимфоцитах, Т-хелперах, гранулоцитах и моноцитах, что указывает на важную роль классического IL-6 сигналинга в регуляции системного воспалительного процесса при ХОБЛ. В наибольшей степени экспрессия IL-6R возрастает на гранулоцитах (нейтрофилах) и Th-клетках, делая их мишенями для воздействия IL-6 посредством классического сигналинга. Основываясь на результатах исследований последних лет [29, 38, 43], мы предполагаем, что классический путь передачи IL-6 сигнала может являться компенсаторным механизмом, направленным на подавление системной воспалительной реакции при ХОБЛ [4, 5, 7]. В связи с тем, что на всех стадиях ХОБЛ наблюдалась повышенная экспрессия IL-6R на Th-клетках, авторы оценили влияние IL-6 на формирование Т-хелперного иммунного ответа у пациентов с данной патологией. Результаты исследования показали, что уровень экспрессии мембранной формы рецептора к IL-6 на CD4⁺-клетках возрастает в наибольшей степени у больных с Th17 типом иммунного ответа, который характеризуется выраженными нарушениями бронхиальной проходимости, рецидивирующим течением и высоким риском инфекционных осложнений заболевания. По-видимому, IL-6 участвует в регуляции Th17-зависимого иммунного ответа при ХОБЛ путем классического сигналинга на CD4⁺-клетках [6, 9, 10].

Таким образом, на сегодняшний день IL-6 рассматривается в качестве биомаркера системного воспалительного процесса при ХОБЛ, обладающего довольно широким спектром действия. Плейотропный характер действия IL-6 при ХОБЛ обеспечивается различными механизмами, направленными как на развитие, так и на подавление воспаления, в зависимости от пути передачи сигнала и типа клетки-мишени. Несмотря на накопленный массив данных, эти механизмы все еще остаются недостаточно изученными. В ближайшем будущем необходимо уделить больше внимания изучению молекулярных механизмов действия IL-6 при ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атякшин Д.А., Цветикова Л.Н., Лобеева Н.В., Будневский А.В., Овсянников Е.С. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких // Успехи современного естествознания. 2015. №9-2. С.195–197. URL: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35558> (дата обращения: 15.02.2018).
2. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В., Дробышева Е.С. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструк-

тивной болезни легких // Клиническая медицина. 2014. Т.92, №9. С.16–21.

3. Васильева О.С., Кравченко Н.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как профессиональное заболевание: факторы риска и проблема медико-социальной реабилитации больных // Российский медицинский журнал. 2015. Т.21, №5. С.22–26.

4. Виткина Т.И., Денисенко Ю.К., Сидлецкая К.А. Изменение экспрессии рецептора к IL-6 на поверхности иммунокомпетентных клеток при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких // Медицинская иммунология. 2017. Т.19. №2. С.191–196. doi: 10.15789/1563-0625-2017-2-191-196

5. Виткина Т.И., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Сидлецкая К.А. Экспрессия рецептора к IL-6 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких разной степени тяжести // Материалы XIV международного конгресса «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии». Российский аллергологический журнал. 2017. №1. С.134–136.

6. Виткина Т.И., Новгородцева Т.П., Сидлецкая К.А. Роль рецептора к интерлейкину-6 в формировании Т-клеточного ответа при хронической обструктивной болезни легких // Материалы XXII Международной научной конференции «Онкология – XXI век», VIII Итало-российской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии, XXII Международной научной конференции «Здоровье нации – XXI век». Подгорица, Черногория. 2018. С.33–35.

7. Виткина Т.И., Янькова В.И., Гвозденко Т.А., Кузнецов В.Л., Красников Д.В., Сидлецкая К.А., Чайка В.В., Голохваст К.С. Механизм патологического действия многослойных углеродных нанотрубок с различным уровнем металлических примесей // Сибирский научный медицинский журнал. 2017. Т.37, №2. С.5–11.

8. Никитин В.А., Васильева Л.В., Толстых Е.М., Ноговицына А.С. Роль системного воспаления в развитии коморбидности при хронической обструктивной болезни легких // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т.95, №6. С.61–66. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-61-66>

9. Сидлецкая К.А. Исследование экспрессии рецепторов к интерлейкину 4 и 6 на Т-хелперах периферической крови при хронической обструктивной болезни легких // Материалы XIV Тихоокеанского медицинского конгресса с международным участием. Владивосток. Тихоокеанский медицинский журнал: приложение. 2017. №3. С.100–101.

10. Сидлецкая К.А. Экспрессия рецептора к интерлейкину-6 на Т-хелперах при разных типах иммунного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких // Тезисы докладов XIX Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины». Владивосток, 2018. С.402–404.

11. Стародубов В.И., Леонов С.А., Вайсман Д.Ш.

Анализ основных тенденций изменения заболеваемости населения хроническими обструктивными болезнями легких и бронхоэктатической болезнью в Российской Федерации в 2005–2012 годах // Медицина. 2013. Т.1, №4. С.1–31. URL: <http://www.fsmj.ru/015131.html>

12. Bade G., Khan M.A., Srivastava A.K., Khare P., Solaiappan K.K., Guleria R., Palaniyar N., Talwar A. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. COPD. 2014. Vol.9. P.759–773. doi: 10.2147/COPD.S61347

13. Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD // Clin. Sci. 2017. Vol.131, №13. P.1541–1558. doi: 10.1042/CS20160487

14. Barnes P.J. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2009. Vol.41, №6. P.631–638. doi: 10.1165/rcmb.2009-0220TR

15. Bradford E., Jacobson S., Varasteh J., Comellas A.P., Prescott Woodruff, O’Neal W., DeMeo D.L., Li X., Kim V., Cho M., Castaldi P.J., Hersh C., Silverman E.K., Crapo J.D., Kechris K., Bowler R.P. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD // Respir. Res. 2017. Vol.18, №1. P.180. doi: 10.1186/s12931-017-0662-2

16. Briso E., Dienz O., Rincon M. Cutting edge: soluble IL-6R is produced by IL-6R ectodomain shedding in activated CD4 T cells // J. Immunol. 2008. Vol.180, P.7102–7106. doi: 10.4049/jimmunol.180.11.7102

17. Burney P.G.J., Patel J., Newson R., Minelli C., Naghavi M. Global and regional trends in COPD mortality, 1990–2010 // Eur. Respir. J. 2015. Vol.45, №5. P.1239–1247. doi: 10.1183/09031936.00142414

18. Caramori G., Casolari P., Barczyk A., Durham A.L., Stefano A., Adcock I. COPD immunopathology // Semin. Immunopathol. 2016. Vol.38, №4. P.497–515. doi: 10.1007/s00281-016-0561-5

19. Cosmi L., Liotta F., Annunziato F. Th17 regulating lower airway disease // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol.16, №1. P.1–6. doi: 10.1097/ACI.0000000000000227

20. Dienz O., Rincon M. The effects of IL-6 on CD4 T cell responses // Clin. Immunol. 2009. Vol.130, №1. P.27–33. doi: 10.1016/j.clim.2008.08.018

21. Durham A.L., Caramori G., Chung K.F., Adcock I.M. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease // Transl. Res. 2016. Vol.167, №1. P.192–203. doi: 10.1016/j.trsl.2015.08.004

22. Emami Ardestani M., Zaerin O. Role of Serum Interleukin 6, albumin and C-reactive protein in COPD patients // Tanaffos. 2015. Vol.14, №2. P.134–140.

23. Fernando M.R., Reyes J.L., Iannuzzi J., Leung, G., McKay D.M. The pro-inflammatory cytokine, interleukin-6, enhances the polarization of alternatively activated macrophages // PLoS One. 2014. Vol.9, №4. e94188. doi: 10.1371/journal.pone.0094188. eCollection 2014

24. Ferrari R., Tanni S.E., Caram L.M.O., Corrêa C.,

- Corrêa C.R., Godoy I. Three-year follow-up of Interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Res.* 2013. Vol.14. P.24. doi: 10.1186/1465-9921-14-24
25. Fielding C.A., Jones G.W., McLoughlin R.M., McLeod L., Hammond V.J., Uceda J., Williams A.S., Lambie M., Foster T.L., Liao C.T., Rice C.M., Greenhill C.J., Colmont C.S., Hams E., Coles B., Kift-Morgan A., Newton Z., Craig K.J., Williams J.D., Williams G.T., Davies S.J., Humphreys I.R., O'Donnell V.B., Taylor P.R., Jenkins B.J., Topley N., Jones S.A. Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation // *Immunity*. 2014. Vol.40, №1. P.40–50. doi: 10.1016/j.immuni.2013.10.022
26. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention, a Guide for Health Care Professionals (2017 edition). URL: <http://www.goldcopd.com>.
27. Hansbro P.M., Haw T.J., Starkey M.R., Miyake K. Toll-like receptors in COPD // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol.49, №5. doi: 10.1183/13993003.00739-2017
28. Heink S., Yogev N., Garbers C., Herwerth M., Aly L., Gasperi C., Husterer V., Croxford A.L., Möller-Hackbarth K., Bartsch H.S., Sotlar K., Krebs S., Regen T., Blum H., Hemmer B., Misgeld T., Wunderlich T.F., Hidalgo J., Oukka M., Rose-John S., Schmidt-Supprian M., Waisman A., Korn T. Trans-presentation of interleukin-6 by dendritic cells is required for priming pathogenic Th17 cells // *Nat. Immunol.* 2017. Vol.18, №1. P.74–85. doi: 10.1038/ni.3632
29. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease // *Nat. Immunol.* 2015. Vol.16, №5. P.448–457. doi: 10.1038/ni.3153
30. Kalinina E., Karaman Yu., Vitkina T., Lobanova E., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Gvozdenko T., Knysheva V., Nazarenko A. The mechanisms of the regulation of immune response in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and asthma // *Can. Respir. J.* 2016. Vol.2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4503267>
31. Kastner L., Dwyer D., Qin F.X.F. Synergistic effect of IL-6 and IL-4 in driving fate revision of natural Foxp3+ regulatory T cells // *J. Immunol.* 2010. Vol.185, №10. P.5778–5786. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901948>
32. Korn T., Mitsdoerffer M., Croxford A.L., Awasthi A., Dardalhon V.A., Galileos G., Vollmar P., Stritesky G.L., Kaplan M.H., Waisman A., Kuchroo V.K., Oukka M. IL-6 controls Th17 immunity in vivo by inhibiting the conversion of conventional T cells into Foxp3+ regulatory T cells // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008. Vol.105, №47. P.18460–18465. doi: 10.1073/pnas.0809850105
33. Le T.T., Karmouty-Quintana H., Melicoff E., Le T.T., Weng T., Chen N.Y., Pedroza M., Zhou Y., Davies J., Philip K., Molina J., Luo F., George A.T., Garcia-Morales L.J., Bunge R.R., Bruckner B.A., Loebe M., Seethamraju H., Agarwal S.K., Blackburn M.R. Blockade of IL-6 trans signaling attenuates pulmonary fibrosis // *J. Immunol.* 2014. Vol.193, №7. P.3755–3768. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302470>
34. Li X.N., Pan X., Qiu D. Imbalances of Th17 and Treg cells and their respective cytokines in COPD patients by disease stage // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014. Vol.7, №12. P.5324–5329.
35. Matera M.G., Page C., Rogliani P., Calzetta L., Cazzola M. Therapeutic monoclonal antibodies for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Drugs*. 2016. Vol.76, №13. P.1257–1270. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0625-9>
36. Mauer J., Denson J.L., Bruning J.C. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer // *Trends Immunol.* 2015. Vol.36, №2. P.92–101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.12.008>
37. Quintana F.J. Old dog, new tricks: IL-6 cluster signaling promotes pathogenic Th17 cell differentiation // *Nat. Immunol.* 2017. Vol.18, №1. P.8–10.
38. Rincon M., Irvin C.G. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases // *Int. J. Biol. Sci.* 2012. Vol.8, №9. P.1281. doi: 10.7150/ijbs.4874
39. Robinson M.B., Deshpande D.A., Chou J., Cui W., Smith S., Langefeld C., Hastie A.T., Bleeker E.R., Hawkins G.A. IL-6 trans-signaling increases expression of airways disease genes in airway smooth muscle // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015. Vol.309, №2. P.L129–L138. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00288.2014>
40. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6 // *Int. J. Biol. Sci.* 2012. Vol.8, №9. P.1237–1247. doi: 10.7150/ijbs.4989
41. Ruwanpura S.M., McLeod L., Miller A., Jones J., Bozinovski S., Vlahos R., Ernst M., Armes J., Bardin P.G., Anderson G.P., Jenkins B.J. Interleukin-6 promotes pulmonary emphysema associated with apoptosis in mice // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011. Vol.45, №4. P.720–730. doi: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2010-0462OC>
42. Selvarajah S., Todd I., Tighe P.J., John M., Bolton C.E., Harrison T., Fairclough L.C. Multiple circulating cytokines are coelevated in chronic obstructive pulmonary disease // *Mediators Inflamm.* 2016. Vol.2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3604842>
43. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 // *Biochim. Biophys. Acta.* 2011. Vol.1813, №5. P.878–888. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034>
44. Singh S., Verma S.K., Kumar S., Ahmad M.K., Nischal A., S.K. Singh R.K., Dixit R.K. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers // *Immunol. Lett.* 2018. Vol.196. P.1–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.01.004>
45. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. Vol.6, №10. doi: 10.1101/cshperspect.a016295
46. 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. Vol.49, №7-3. P.6–8. doi: <https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.49.024>

47. Wang H., Ying S. Wang S., Gu X., Weng Y., Peng W., Xia D., Yu W. Imbalance of peripheral blood Th17 and Treg responses in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Clin. Respir. J.* 2015. Vol.9, №3. P.330–341. doi: <https://doi.org/10.1111/crj.12147>

48. Wolf J., Rose-John S., Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system // *Cytokine.* 2014. Vol.70. №1. P.11–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.05.024>.

49. Yoshimoto T., Yoshimoto T. Cytokine frontiers: regulation of immune responses in health and disease. Springer Science and Business Media, 2013. 389 p.

50. Zheng S.G., Wang J., Horwitz D.A. Cutting edge: Foxp3+CD4+CD25+ regulatory T cells induced by IL-2 and TGF- β are resistant to Th17 conversion by IL-6 // *J. Immunol.* 2008. Vol.180, №11. P.7112–7116. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.11.7112>

REFERENCES

1. Atyakshin D.A., Tsvetkova L.N., Lobeeva N.V., Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S. The immune status in chronic obstructive pulmonary disease. *Advances in current natural sciences* 2015; (9-2):195–197 (in Russian).

2. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Chernov A.V., Drobysheva E.S. The diagnostic value of systemic inflammation biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina* 2014; 92(9):16–21 (in Russian).

3. Vasilyeva O.S., Kravchenko N.Yu. The chronic obstructive disease of lungs as occupational illness: risk factors and problem of medical social rehabilitation of patients. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* 2015; 21(5):22–26 (in Russian).

4. Vitkina T.I., Denisenko Y.K., Sidletskaya K.A. Changes in the surface IL-6 receptor expression of distinct immune cells in progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Immunology (Russia) / Meditsinskaya Immunologiya* 2017; 19(2):191–196 (in Russian). doi: 10.15789/1563-0625-2017-2-191-196

5. Vitkina T.I., Denisenko Y.K., Novgorodtseva T.P., Sidletskaya K.A. The expression of IL-6 receptor in patients with chronic obstructive pulmonary disease of different severity. In: Proceedings of the XIV International Congress "Modern problems of immunology, allergology and immunopharmacology". *Russian Allergology Journal* 2017; (1):134–136 (in Russian).

6. Vitkina T.I., Novgorodtseva T.P., Sidletskaya K.A. Role of the receptor for interleukin-6 in the formation of the T cell response in chronic obstructive pulmonary disease. In: Proceedings of the XXII International Scientific Conference "Oncology – XXI Century", the VIII Italian-Russian Scientific Conference in Oncology and Endocrine Surgery and the 22nd International Scientific Conference "Health of the Nation – XXI Century". Podgorica, Montenegro; 2018:33–35 (in Russian).

7. Vitkina T.I., Yan'kova V.I., Gvozdenko T.A., Kuznetsov V.L., Krasnikov D.V., Sidletskaya K.A., Chayka V.V., Golokhvast K.S. Mechanism of pathological effect of multilayer carbon nanotubes with different levels of

metallic impurities. *Siberian Scientific Medical Journal* 2017; 37(2):5–11 (in Russian).

8. Nikitin V.A., Vasilieva L.V., Tolstykh E.M., Nogovitsyna A.S. Role of systematic inflammation in the development of comorbidity in case of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2017. 95(6):61-66 (in Russian). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-61-66>

9. Sidletskaya K.A. The study of the expression of receptors for interleukin 4 and 6 on peripheral blood T-helper cells in chronic obstructive pulmonary disease. In: Proceedings of the XIV Pacific Medical Congress. Vladivostok. *Pacific Medical Journal* 2017; (Suppl.3):100–101 (in Russian).

10. Sidletskaya K.A. The expression of receptor for interleukin-6 on T-helper cells in different types of immune response in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: Proceedings of the XIX Pacific scientific-practical conference "Actual problems of experimental, preventive and clinical medicine". Vladivostok; 2018:402–404 (in Russian).

11. Starodubov V.I., Leonov S.A., Vaisman D.Sh. Modern trends in COPD and bronchiectasis induced morbidity in the Russian Federation in 2005-2012. *Medicine* 2013; 1(4):1–31 (in Russian). Available at: <http://www.fsmj.ru/015131.html>

12. Bade G., Khan M.A., Srivastava A.K., Khare P., Solaiappan K.K., Guleria R., Palaniyar N., Talwar A. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. COPD* 2014; 9:759–773. doi: 10.2147/COPD.S61347

13. Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin. Sci.* 2017; 131(13):1541–1558. doi: 10.1042/CS20160487

14. Barnes P.J. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009; 41(6):631–638. doi: 10.1165/rcmb.2009-0220TR

15. Bradford E., Jacobson S., Varasteh J., Comellas A.P., Prescott Woodruff, O'Neal W., DeMeo D.L., Li X., Kim V., Cho M., Castaldi P.J., Hersh C., Silverman E.K., Crapo J.D., Kechris K., Bowler R.P. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD. *Respir. Res.* 2017; 18(1):180. doi: 10.1186/s12931-017-0662-2

16. Briso E., Dienz O., Rincon M. Cutting edge: soluble IL-6R is produced by IL-6R ectodomain shedding in activated CD4 T cells. *J. Immunol.* 2008; 180:7102–7106. doi: 10.4049/jimmunol.180.11.7102

17. Burney P.G.J., Patel J., Newson R., Minelli C., Naghavi M. Global and regional trends in COPD mortality, 1990-2010. *Eur. Respir. J.* 2015; 45(5):1239–1247. doi: 10.1183/09031936.00142414

18. Caramori G., Casolari P., Barczyk A., Durham A.L., Stefano A., Adcock I. COPD immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2016; 38(4):497–515. doi: 10.1007/s00281-016-0561-5

19. Cosmi L., Liotta F., Annunziato F. Th17 regulating lower airway disease. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*

2016; 16(1):1–6. doi: 10.1097/ACI.0000000000000227

20. Dienz O., Rincon M. The effects of IL-6 on CD4 T cell responses. *Clin. Immunol.* 2009; 130(1):27–33. doi: 10.1016/j.clim.2008.08.018

21. Durham A.L., Caramori G., Chung K.F., Adcock I.M. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease. *Transl. Res.* 2016; 167(1):192–203. doi: 10.1016/j.trsl.2015.08.004

22. Emami Ardestani M., Zaerin O. Role of Serum Interleukin 6, albumin and C-reactive protein in COPD patients. *Tanaffos* 2015; 14(2):134–140.

23. Fernando M.R., Reyes J.L., Iannuzzi J., Leung, G., McKay D.M. The pro-inflammatory cytokine, interleukin-6, enhances the polarization of alternatively activated macrophages. *PLoS One* 2014; 9(4):e94188. doi: 10.1371/journal.pone.0094188. eCollection 2014

24. Ferrari R., Tanni S.E., Caram L.M.O., Corrêa C., Corrêa C.R., Godoy I. Three-year follow-up of Interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2013; 14:24. doi: 10.1186/1465-9921-14-24

25. Fielding C.A., Jones G.W., McLoughlin R.M., McLeod L., Hammond V.J., Uceda J., Williams A.S., Lambie M., Foster T.L., Liao C.T., Rice C.M., Greenhill C.J., Colmont C.S., Hams E., Coles B., Kift-Morgan A., Newton Z., Craig K.J., Williams J.D., Williams G.T., Davies S.J., Humphreys I.R., O'Donnell V.B., Taylor P.R., Jenkins B.J., Topley N., Jones S.A. Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation. *Immunity* 2014; 40(1):40–50. doi: 10.1016/j.immuni.2013.10.022

26. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention, a Guide for Health Care Professionals (2017 edition). Available at: www.goldcopd.com.

27. Hansbro P.M., Haw T.J., Starkey M.R., Miyake K. Toll-like receptors in COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 49(5). doi: 10.1183/13993003.00739-2017

28. Heink S., Yogev N., Garbers C., Herwerth M., Aly L., Gasperi C., Husterer V., Croxford A.L., Möller-Hackbarth K., Bartsch H.S., Sotlar K., Krebs S., Regen T., Blum H., Hemmer B., Misgeld T., Wunderlich T.F., Hidalgo J., Oukka M., Rose-John S., Schmidt-Supprian M., Waisman A., Korn T. Trans-presentation of interleukin-6 by dendritic cells is required for priming pathogenic Th17 cells. *Nat. Immunol.* 2017; 18(1):74–85. doi: 10.1038/ni.3632

29. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat. Immunol.* 2015; 16(5):448–457. doi: 10.1038/ni.3153

30. Kalinina E., Karaman Yu., Vitkina T., Lobanova E., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Gvozdenko T., Knysheva V., Nazarenko A. The mechanisms of the regulation of immune response in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Can. Respir. J.* 2016; 2016. doi: 10.1155/2016/4503267

31. Kastner L., Dwyer D., Qin F.X.F. Synergistic effect of IL-6 and IL-4 in driving fate revision of natural Foxp3+ regulatory T cells. *J. Immunol.* 2010; 185(10):5778–5786. doi: 10.4049/jimmunol.0901948

32. Korn T., Mitsdoerffer M., Croxford A.L., Awasthi

A., Dardalhon V.A., Galileos G., Vollmar P., Stritesky G.L., Kaplan M.H., Waisman A., Kuchroo V.K., Oukka M. IL-6 controls Th17 immunity in vivo by inhibiting the conversion of conventional T cells into Foxp3+ regulatory T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008; 105(47):18460–18465. doi: 10.1073/pnas.0809850105

33. Le T.T., Karmouty-Quintana H., Melicoff E., Le T.T., Weng T., Chen N.Y., Pedroza M., Zhou Y., Davies J., Philip K., Molina J., Luo F., George A.T., Garcia-Morales L.J., Bunge R.R., Bruckner B.A., Loebe M., Seethamraju H., Agarwal S.K., Blackburn M.R. Blockade of IL-6 trans signaling attenuates pulmonary fibrosis. *J. Immunol.* 2014; 193(7):3755–3768. doi: 10.4049/jimmunol.1302470

34. Li X.N., Pan X., Qiu D. Imbalances of Th17 and Treg cells and their respective cytokines in COPD patients by disease stage. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014; 7(12):5324–5329.

35. Matera M.G., Page C., Rogliani P., Calzetta L., Cazzola M. Therapeutic monoclonal antibodies for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2016; 76(13):1257–1270. doi: 10.1007/s40265-016-0625-9

36. Mauer J., Denson J.L., Bruning J.C. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol.* 2015; 36(2):92–101. doi: 10.1016/j.it.2014.12.008

37. Quintana F.J. Old dog, new tricks: IL-6 cluster signaling promotes pathogenic Th17 cell differentiation. *Nat. Immunol.* 2017; 18(1):8–10.

38. Rincon M., Irvin C.G. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8(9):1281. doi: 10.7150/ijbs.4874

39. Robinson M.B., Deshpande D.A., Chou J., Cui W., Smith S., Langefeld C., Hastie A.T., Bleecker E.R., Hawkins G.A. 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: 10.1152/ajplung.00288.2014

40. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8(9):1237–1247. doi: 10.7150/ijbs.4989

41. Ruwanpura S.M., McLeod L., Miller A., Jones J., Bozinovski S., Vlahos R., Ernst M., Armes J., Bardin P.G., Anderson G.P., Jenkins B.J. Interleukin-6 promotes pulmonary emphysema associated with apoptosis in mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45(4):720–730. doi: 10.1165/rcmb.2010-0462OC

42. Selvarajah S., Todd I., Tighe P.J., John M., Bolton C.E., Harrison T., Fairclough L.C. Multiple circulating cytokines are coelevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:3604842. doi: 10.1155/2016/3604842

43. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim. Biophys. Acta* 2011; 1813(5):878–888. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034

44. Singh S., Verma S.K., Kumar S., Ahmad M.K., Nischal A., S.K. Singh R.K., Dixit R.K. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential

biomarkers. *Immunol. Lett.* 2018; 196:1–10. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.004

45. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014; 6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295

46. 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 (in Russian). doi: <https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.49.024>

47. Wang H., Ying S. Wang S., Gu X., Weng Y., Peng W., Xia D., Yu W. Imbalance of peripheral blood Th17 and Treg responses in patients with chronic obstructive pul-

monary disease. *Clin. Respir. J.* 2015; 9(3):330–341. doi: 10.1111/crj.12147

48. 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: 10.1016/j.cyto.2014.05.024

49. Yoshimoto T., Yoshimoto T. Cytokine frontiers: regulation of immune responses in health and disease. Springer Science and Business Media; 2013.

50. Zheng S.G., Wang J., Horwitz D.A. Cutting edge: Foxp3+CD4+CD25+ regulatory T cells induced by IL-2 and TGF- β are resistant to Th17 conversion by IL-6. *J. Immunol.* 2008; 180(11):7112–7116. doi: 10.4049/jimmunol.180.11.7112

Поступила 28.05.2018

Контактная информация

Татьяна Исааковна Виткина,
доктор биологических наук, профессор РАН,
заведующая лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов,
НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения,
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.

E-mail: vfdnz@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Tat'yana I. Vitkina,
PhD, DSc, Professor RAS, Head of Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources,
Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment,
73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation.

E-mail: vfdnz@mail.ru