

## РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ОЖИРЕНИИ



© А.Ю. Благов<sup>1</sup>, О.А. Ефремова<sup>1\*</sup>, Э.М. Ходош<sup>2,3</sup>, К.С. Алейникова<sup>1</sup>, В.А. Дуброва<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

<sup>3</sup>Городская клиническая больница №13, Харьков, Украина

Для больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) характерны разнообразные коморбидные состояния, включающие как соматические (артериальная гипертония, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, злокачественные новообразования, сахарный диабет, ожирение и т.д.), так и психические (депрессивные расстройства, попытки суицида). На фоне различных хронических заболеваний дыхательной и эндокринной систем, метаболических нарушений повышаются риски обострений ХОБЛ.

Ведущим, объединяющим механизмом этих состояний является системное субклиническое воспаление. Его избыточная активность ведет к утрате физиологических функций воспаления, что сопровождается дисбалансом эндокринной системы и выбросом высоких концентраций гормонов и нейромедиаторов. Результатом такого ответа является разобщение цитокиновых механизмов, что приводит к дисбалансу системы про- и противовоспалительных цитокинов. В статье описывается роль провоспалительного хемокина IL-8 (интерлейкина-8), ответственного за миграцию нейтрофилов в очаг воспаления. Так формируется нейтрофильный тип воспаления. Рассматриваются IL-4 и IL-10, занимающие ведущую позицию в формировании CD4+ типа иммунореактивности, которая наблюдается при бронхиальной астме. Акцентируется внимание на значимости IL-6, т.к. он является неотъемлемым компонентом местного и системного воспаления. Увеличение его концентрации и, как следствие, потенциального риска повреждения респираторного эпителия приводит к ремоделированию бронхиального дерева, в результате чего снижается эластичность эпителия дыхательных путей. Этот механизм обуславливает формирование эмфиземы легких и дальнейшее потенцирование патофизиологических процессов у пациентов с ХОБЛ.

Поскольку IL-6 является цитокином, обладающим, помимо про-, еще и противовоспалительными свойствами, его молекулярная активность достигается путем взаимодействия со специальным рецепторным комплексом, состоящим из двух субъединиц: IL-6R и gp130. Первая обуславливает связывание IL-6, а вторая запускает пути сигнального каскада JAK/STAT или MAPK. Результат реакции IL-6 с эффекторной клеткой напрямую зависит от типа сигналинга.

В работе описываются три механизма передачи сигнала в клетку-мишень: классический, кластерный и трансигналинг. Таким образом, изучая роль цитокинов в системном воспалительном ответе, мы показали перекрестные механизмы между жировой тканью и легкими при ожирении, выделив основные медиаторы воспаления, что может обозначить новые терапевтические мишени для предотвращения легочной дисфункции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** цитокины; воспаление; хроническая обструктивная болезнь легких; интерлейкин-6; ожирение, коморбидность.

## THE ROLE OF CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND OBESITY

© Aleksey Yu. Blagov<sup>1</sup>, Olga A. Efremova<sup>1\*</sup>, Eduard M. Khodosh<sup>2,3</sup>, Ksenia S. Aleinikova<sup>1</sup>, Vladislav A. Dubrova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belgorod Research University, Belgorod, Russia

<sup>2</sup>Kharkov medical academy of postdegree education, Kharkov, Ukraine

<sup>3</sup>City clinical hospital № 13, Kharkov, Ukraine

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are characterized by a variety of comorbid conditions, including both somatic (arterial hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease, bronchial asthma, malignant neoplasms, diabetes mellitus, obesity, etc.) and mental (depressive disorders, suicide attempts). Against the background of various chronic diseases of the respiratory system, endocrine, metabolic disorders, the risks of exacerbations of COPD increase.

The leading unifying mechanism of these conditions is systemic subclinical inflammation. Its excessive activity leads to the loss of the physiological functions of inflammation, which is accompanied by an imbalance in the endocrine system and the release of high concentrations of hormones and neurotransmitters. The result of this response is the uncoupling of cytokine mechanisms, which leads to an imbalance in the system of pro- and anti-inflammatory cytokines.

The article describes the role of the pro-inflammatory chemokine IL-8 (interleukin 8), which is responsible for the migration of neutrophils to the site of inflammation. This is how the neutrophilic type of inflammation is formed. IL-4 and IL-10 are considered, which occupy a leading position in the formation of CD4+ type of immunoreactivity, which is observed in bronchial asthma. Attention is focused on the significance of IL-6, because it is an integral component of local and systemic

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



inflammation. An increase in its concentration and, as a result, a potential risk of damage to the respiratory epithelium is the remodeling of the bronchial tree, resulting in a decrease in the elasticity of the epithelium of the respiratory tract. This mechanism leads to the formation of pulmonary emphysema and further potentiation of pathophysiological processes in patients with COPD.

Since IL-6 is a cytokine with anti-inflammatory properties, its molecular activity is achieved by interacting with a special receptor complex consisting of two subunits: IL-6R and gp130. The former mediates IL-6 binding, while the latter triggers the JAK/STAT or MAPK signaling cascade pathways. The result of the reaction of IL-6 with the effector cell directly depends on the type of signaling.

The paper describes three mechanisms of signal transduction into the target cell: classical, cluster, and transsignaling.

Thus, by studying the role of cytokines in the systemic inflammatory response, we have shown the cross-talk between adipose tissue and the lungs in obesity, highlighting the main inflammatory mediators, which may indicate new therapeutic targets for preventing pulmonary dysfunction.

**KEYWORDS:** cytokines; inflammation; chronic obstructive pulmonary disease; interleukin-6; obesity; comorbidity.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема коморбидности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ожирения изучается долгие годы, однако по настоящее время данная тема сохраняет за собой высокую актуальность, и, вероятнее всего, в обозримом будущем внимание к проблеме будет только расти.

В нашей стране проживают около 11 млн людей с ХОБЛ. В течение последних 20 лет отмечается рост заболеваемости на 68,9%, а всего в мире на сегодняшний день 384 млн больных ХОБЛ. Общая распространенность этого заболевания составляет 11,7%. При этом в России официальный диагноз поставлен лишь 2,4 млн пациентов [1]. Причиной данного заболевания являются профессиональные вредности, загрязнение воздуха в промышленно развитых городах, наследственные и врожденные заболевания респираторного тракта, и, наконец, лидирующее место занимает табакокурение. Курение особенно способствует развитию болезней дыхательных путей. Так, даже заядлые курильщики, снизившие интенсивность курения вполнину, по-прежнему имеют значительный риск развития ХОБЛ [2, 3].

Усугубить течение ХОБЛ могут лишний вес, который наблюдается у более чем миллиарда человек на нашей планете, частые аденовирусные инфекции, плохое социально-экономическое положение населения и его неосведомленность об этиологии заболевания, несоблюдение пациентами регулярности лечения и обследований и многие другие факторы [2–4]. Согласно статистическим данным, в Российской Федерации процент больных ожирением от общего количества больных с заболеваниями эндокринной системы достигает 42,3% [1]. Все это объясняет высокую частоту заболеваемости и низкую частоту выявлений заболевания, что приводит к преждевременной смертности, инвалидизации и нанесению экономического ущерба стране. Больные ХОБЛ зачастую имеют коморбидные патологии, такие как остеопороз, сахарный диабет, анемия, ожирение, метаболический синдром, которые тесно связаны единым патогенезом с ХОБЛ [5–7]. Ожирение значительно повышает риск многих заболеваний внутренних органов, сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9]. Коморбидные заболевания негативным образом влияют на общее состояние больных ХОБЛ и исход заболевания [10, 11]. Тем не менее механизмы, лежащие в основе сочетанной патологии ХОБЛ и ожирения, раскрыты не полностью.

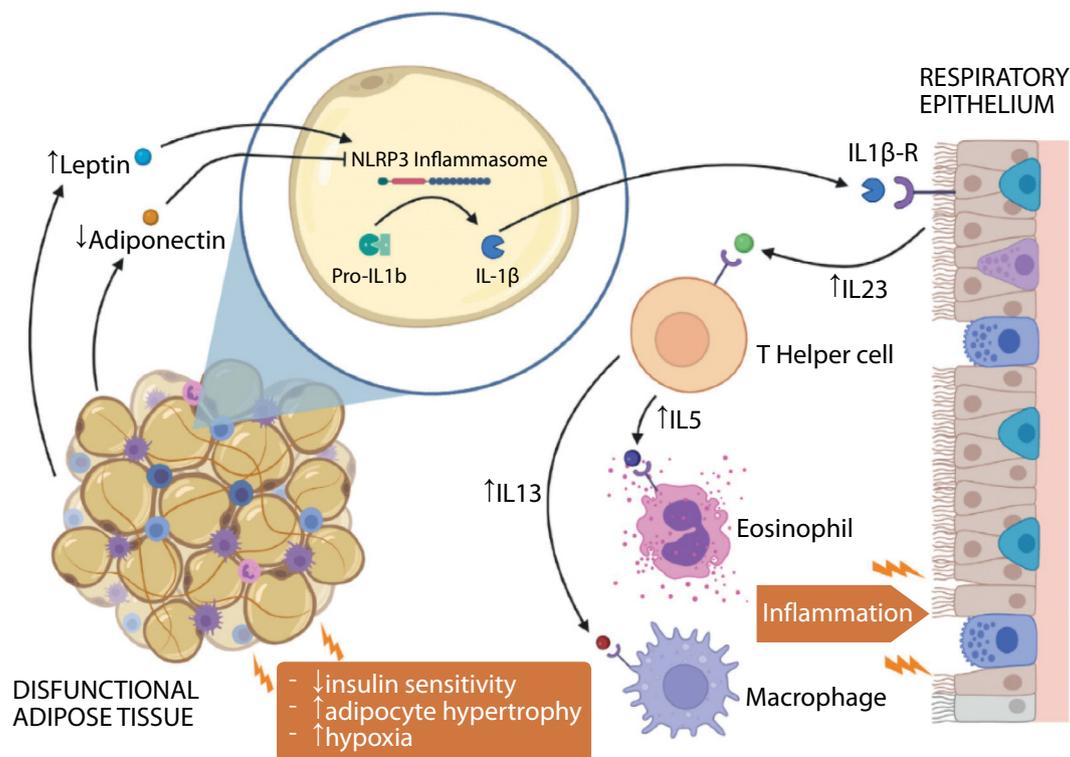
В данном обзоре представлена информация о роли цитокинов в развитии системного воспаления при ХОБЛ и ожирении. Был проведен поиск научных публикаций по ключевым словам: цитокины, воспаление, хроническая обструктивная болезнь легких, интерлейкин-6, ожирение, коморбидность (на русском и английском языках), с использованием полнотекстовых и реферативно-библиографических баз данных: PubMed, Google Scholar, научные электронные библиотеки eLIBRARY.RU и cyberleninka.ru. Сайты издательств Springer и Elsevier использовались для доступа к полному тексту статей. Временной диапазон поиска с 2012 по 2022 гг. Было найдено более 23 000 статей. Далее, используя сортировки по датам и точным совпадениям, сузили результат поиска до 102 статей, которые были нами проанализированы, из них отобрали 36 с учетом цели статьи.

## ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ ХОБЛ И ОЖИРЕНИЯ

ХОБЛ является мультифакторным респираторным заболеванием, характеризующимся воспалением дыхательных путей, ремоделированием и ограниченным движением воздуха в легких. К патологическим нарушениям в легочной ткани присоединяются значительные внелегочные изменения: дисфункция скелетных мышц, потеря массы тела, остеопороз, депрессия, приводящие к снижению качества жизни и увеличению риска смерти этих пациентов [5, 7]. ХОБЛ часто прогрессирует на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома и аутоиммунных нарушений. На фоне различных хронических заболеваний дыхательной и эндокринной систем, метаболических нарушений повышаются риски обострений ХОБЛ [10–13].

Многие публикации свидетельствуют о том, что у больных в коморбидном статусе основное заболевание протекает более тяжело, увеличиваются количество и тяжесть обострений, используемая терапия обладает меньшей эффективностью. Как результат такие больные подлежат более частой и длительной госпитализации [12, 14–16].

Основываясь на данных многочисленных исследований, можно сделать вывод, что ХОБЛ является полиэтиологическим заболеванием, в ходе выяснения истинных причин которого необходимо учитывать те факты, что большая часть пациентов с ХОБЛ подвергалась в течение жизни воздействию различных патогенных факторов,



**Рисунок 1.** Перекрестные взаимодействия между дисфункциональной жировой тканью и респираторным эпителием в легких. Инсулинорезистентность, гипертрофия адипоцитов и гипоксия изменяют секрецию адипокинов дисфункциональной жировой ткани, способствуя активации воспалительных процессов [22].

**Figure 1.** Crosstalk between dysfunctional adipose tissue and respiratory epithelium in the lungs. Insulin resistance, adipocyte hypertrophy, and hypoxia alter the secretion of adipokines from dysfunctional adipose tissue, contributing to the activation of inflammatory processes [22].

которые действовали на организм с разной интенсивностью и продолжительностью [2–4, 17, 18].

Однако, имея столь множественные и сильные патогенные факторы, которые ежедневно оказывают на каждого из нас негативное влияние, мы сталкиваемся с проблемой коморбидности одних из наиболее распространенных состояний — ожирения и ХОБЛ. Ведущим объединяющим механизмом этих состояний является системное субклиническое воспаление [7, 12, 15, 16], которое сопровождается дисбалансом эндокринной системы и выбросом высоких концентраций гормонов и нейромедиаторов. Результатом такого ответа является разобщение цитокиновых механизмов, что приводит к дисбалансу системы про- и противовоспалительных цитокинов [7, 12, 19].

### РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В ГЕНЕЗЕ ХОБЛ И ОЖИРЕНИЯ

В дополнение к механическим вентиляционным ограничениям избыток жировой ткани при ожирении может привести к эктопическому отложению жира в висцеральных депо, способствуя метаболическим нарушениям и изменяя профиль секреции адипокинов. В частности, адипокины лептин и адипонектин, по-видимому, играют роль в возникновении легочных заболеваний, вызванных ожирением, воздействуя на системное воспаление, активность иммунных Treg и ответы Th17 и Th2. Было показано, что эти адипокины могут также модулировать активность инфламмосомы NLRP3, мультимерного комплекса, играющего ключевую роль в воспалительных процессах, который активируется как в жировой ткани, так и в легких у людей с ожирением (рис. 1). Более того, цитокины,

производные NLRP3 (например, IL-1 $\beta$ , IL-18), по-видимому, являются основными индукторами цитокинового каскада (с участием IL-23, -17, -26, -6, -13) [14, 20, 21]. Стоит остановиться более подробно на влиянии провоспалительных цитокинов на организм всецело и легочную ткань, их концентрациях при этих состояниях.

В исследовании по изучению системного воспаления у больных ХОБЛ и ожирением показаны особенности про- и противовоспалительного цитокинового профиля, уровни биомаркеров легочного повреждения, а также количество адипокинов у больных [23]. Выборка из 88 больных ХОБЛ (GOLD 2–4, группа D), вошедших в исследование, составляла 2 группы испытуемых. Первая группа включала 44 больных ХОБЛ без ожирения, а во 2-й группе было 44 больных ХОБЛ с ожирением. Полученные результаты указали на однозначно более активное системное воспаление в группе больных с ХОБЛ и сопутствующим ему ожирением. Данный факт основывался на имеющихся различиях в концентрациях С-реактивного белка, интерферона- $\gamma$ , факторов некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ , ФНО-R1, ФНО-R2). В то же время уровни IL-4, -6, -8, -10 значимых различий не имели, и причину в данном исследовании установить не удалось [23].

В другом исследовании 2019 г. была создана группа из 80 больных, разделенная на две подгруппы. В 1-й подгруппе оказались 40 человек с ХОБЛ и нормальной массой тела, а во второй — с ХОБЛ и ожирением, из них 31 мужчина и 9 женщин. Результаты исследования свидетельствовали о выраженности системного воспаления в подгруппе больных ХОБЛ и ожирением. У них были значимо повышены в крови концентрации С-реактивного белка, ФНО- $\alpha$ , интерферона. Однако и в этом исследовании уровни

IL-6, -4, -8 и -10 каких-либо различий между двумя подгруппами не продемонстрировали [24].

При анализе литературы по изучению отдельных цитокинов, причин их повышения и роли в поддержании системного воспаления удалось установить следующее:

- IL-6 является неотъемлемым компонентом местного и системного воспаления. Увеличение его концентрации и, как следствие, потенциального риска повреждения респираторного эпителия является причиной ремоделирования бронхиального дерева. В результате чего снижается эластичность эпителия дыхательных путей. Этот механизм приводит к формированию эмфиземы легких и дальнейшему потенцированию патофизиологических процессов у больных с ХОБЛ [13, 25]. Под ремоделированием следует понимать любые изменения в дыхательной системе, не свойственные для нормальной ткани [26–28]. Однако при ХОБЛ присутствует свой спектр изменений, который коррелирует с тяжестью заболевания: увеличиваются плотность кровеносных сосудов, количество подслизистых и слизистых желез, с последующей гиперсекрецией слизи, происходит метаплазия эпителиальных клеток, разрушаются терминальные и респираторные бронхиолы, стенки альвеол, а также повышается нейтрофильное воспаление и инфильтрация CD8+ Т-лимфоцитами [26, 29];
- провоспалительный хемокин IL-8 ответственен за миграцию нейтрофилов в очаг воспаления. Так формируется нейтрофильный тип воспаления. Интерес к IL-8 обусловлен активацией нейтрофилов в ответ на токсические и инфекционные агенты. Токсическим фактором выступает также табачный дым как значимый фактор развития ХОБЛ [25];
- IL-4 и IL-10 занимают ведущую позицию в формировании CD4+ типа иммунореактивности, которая наблюдается при бронхиальной астме. Результатом этого является воспаление по эозинофильному типу. IL-4 также ведет к ремоделированию бронхиального дерева путем синтеза факторов роста [25].

В исследовании Трушиной Е.Ю. и соавт. на основании анализа 50 больных установлено, что IL-4 и IL-10 не являются ведущими в развитии воспаления при ХОБЛ. CD4+ тип иммунного ответа также не столь значим. По мнению автора, именно IL-8, и в особенности IL-6, являются значимыми компонентами ремоделирования бронхов [25, 27]. Данное положение разделяют Т.И. Виткина и К.А. Сидлецкая [30].

### **РОЛЬ IL-6 В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХОБЛ И ОЖИРЕНИИ**

Повышенная концентрация IL-6 у больных ХОБЛ имеет тенденцию к неуклонному росту по мере прогрессирования ХОБЛ. Именно поэтому IL-6 является маркером системного воспаления [30, 31]. Поскольку IL-6 является цитокином, обладающим, помимо про-, еще и противовоспалительными свойствами, его молекулярная активность достигается путем взаимодействия со специальным рецепторным комплексом, состоящим из двух субъединиц: IL-6R и gp130. Первая обуславливает связывание IL-6, а вторая запускает пути сигнального каскада JAK/STAT или MAPK. Результат реакции IL-6 с эф-

фекторной клеткой напрямую зависит от типа сигналинга. В настоящее время известно три механизма передачи сигнала в клетку мишень: классический, кластерный и трансигналинг [29–33].

Классический способ свойственен клеткам, несущим на своей поверхности обе субъединицы. Данный тип сигналинга опосредует противовоспалительные и регенераторные свойства IL-6. Отдельно стоит указать тот факт, что gp130 продуцируется многими клетками, а IL-6R — нейтрофилами, гепатоцитами, макрофагами, моноцитами, Т- и В-лимфоцитами [34]. Таким образом, реализация классического механизма сигналинга IL-6 возможна только в указанных клетках, и эти же клетки являются источником sIL-6R (растворимая форма IL-6R). Обязательным условием для реализации подобного механизма является наличие растворимой формы IL-6R [29, 30, 33].

Во время трансигналинга IL-6 образует комплекс с растворимой формой IL-6R (sIL-6R) посредством ограниченного протеолиза или альтернативного сплайсинга. Затем расположенная на мембране клетки эффектора субъединица p130 взаимодействует с образовавшимся комплексом, запуская активацию воспалительных сигналов. Таким образом, в результате трансигналинга плейотропный цитокин IL-6 оказывает воздействие на все клетки, на поверхности которых располагается рецептор gp130. Именно поэтому вовлечение в процесс новых клеток имеет резко прогрессивный характер [30, 34].

В 2017 г. S. Heink и соавт. описали механизм кластерного сигналинга. Он заключается в образовании комплекса IL-6 с sIL-6R во внутриклеточных компартментах дендритной клетки и последующим выходом комплекса на мембрану, где происходит контакт с субъединицей gp130. Молекула gp130 располагается на поверхности Т-лимфоцита в момент антигенпрезентации. Есть предположения, что представленный вид сигналинга является необходимым компонентом в дифференцировке наивных Т-хелперов [32].

Необходимо отметить, что передача сигнала посредством IL-6 подлежит строгому контролю на различных этапах сигналинга. Это осуществляется для поддержания баланса между реакциями иммунной системы и избегания гиперреактивности. На внеклеточном уровне это достигается путем инактивации комплекса IL-6 и его растворимой формы посредством связывания с растворимой формой gp130 (sgp130). Подобный механизм контроля достигается благодаря наличию белков из семейства SOCS (suppressor of cytokine signalling) и PIAS (protein inhibitor of activated STAT), способных инактивировать цитокиновый сигналинг. А также при помощи протеасомной деградации белков рецепторного комплекса [29, 32].

В самом начале системного воспаления роль цитокина IL-6 заключается в передаче сигнала о повреждении ткани. У больных ХОБЛ это легочная ткань и дыхательные пути, начиная с 8-й генерации и диаметром менее 2 мм [20, 33].

Табачный дым, попадая на слизистую оболочку дыхательных путей, реагирует с Toll-like рецепторами (TLR). Наиболее значимыми из них являются TLR2 и TLR4, активация которых приводит к развитию воспаления [35]. Такой ответ обусловлен увеличением транскрипции мРНК IL-6. Стоит отметить, что IL-6 данный процесс не ограничивается и вовлекаются IL-4, -8, -10 и т.д.

Однако в контексте наиболее значимых цитокинов особое значение имеют IL-6 и IL-8. Результатом локального синтеза IL-6 в ответ на повреждение является его выход в кровоток с последующим системным эффектом [30]. IL-6 в результате трансигналинга и последующего синтеза эндотелиальными клетками хемокинов привлекает лейкоциты в очаг воспаления. Источником растворимой формы IL-6R могут выступать CD4+ клетки, макрофаги, нейтрофилы и Т-хелперы. Т-хелперы способны синтезировать sIL-6R посредством ограниченного протеолиза после активации Т-клеточного рецептора. Апоптоз выступает в роли стимула для выделения макрофагами и нейтрофилами растворимой формы IL-6R. Затем в очаг воспаления мигрируют нейтрофилы. Фагоцитируя патогены, они подвергаются апоптозу, при этом после их гибели освобождается растворимая форма IL-6R, что приводит к облегченному и ускоренному формированию комплекса IL-6 с растворимой формой IL-6R–IL-6/IL-6R. И как результат трансигналинга комплекса в эндотелиальных клетках секретируются хемокины и усиливается миграция мононуклеарных фагоцитов и Т-клеток в очаг. Более того, IL-6 способен удерживать Т-клетки в очаге воспаления, таким образом потенцируя или синтез антиапоптотических регуляторов (Bcl-2, Bcl-XL), модулирующих экспрессию Fas-рецептора [20].

Недавно группе ученых удалось доказать причастность IL-6 к развитию эмфиземы. Это подтверждается связью уровня IL-6 в крови больных ХОБЛ с развитием эмфиземы и тем фактом, что генетическая блокада gp130 ведет к облегчению проявлений болезни [30, 36]. Также усиление синтеза IL-6 легочной тканью ведет к апоптозу альвеолярных клеток и, как следствие, к развитию эмфиземы. Установлено, что IL-6 принимает участие в формировании легочного фиброза у больных ХОБЛ. Объясняется это развитием хронического субклинического воспаления как следствия персистенции активированных Т-клеток и нейтрофилов. Ингибирование IL-6 ведет к замедлению развития фиброза [36].

Измененный профиль секреции адипокинов из дисфункциональной жировой ткани при морбидном ожирении способствует системному слабовыраженному воспалению, ослабляя легочный иммунный ответ и способствуя гиперреактивности дыхательных путей [22]. Потенциальной мишенью этих адипокинов могут быть цитокины, особенно IL-6, вредное провоспалительное

действие которого влияет как на жировую, так и на легочную ткань при ожирении.

В этом обзоре мы показали перекрестные механизмы между жировой тканью и легкими при ожирении, выделив основные медиаторы воспаления, что может обозначить новые терапевтические мишени для предотвращения легочной дисфункции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучая роль цитокинов в системном воспалительном ответе, следует учитывать, что ожирение и дисфункция легких тесно связаны. Поиск оптимального терапевтического решения должен включать множественные воспалительные пути, фокусируясь на общих для дисфункциональной жировой и легочной ткани, чтобы предотвратить как метаболические нарушения, так и легочные заболевания. Поскольку дисфункция жировой ткани негативно влияет на здоровье легких, ожирение может быть важной и подходящей мишенью для профилактики респираторных заболеваний. Следовательно, методы лечения ожирения, способные уменьшить жировую ткань и вызвать потерю массы тела, такие как изменение образа жизни, фармакотерапия и бариатрическая хирургия, могут представлять собой еще один подход к лечению легочных заболеваний.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Благов А.Ю. — разработка концепции, составление плана рукописи, сбор и систематизация данных, написание рукописи; Ефремова О.А. — существенный вклад в концепцию исследования и анализ данных, внесение существенных правок, редактирование рукописи; Ходош Э.М. — редактирование рукописи, внесение важных правок; Алейникова К.С. — анализ публикаций, сбор и систематизация данных; Дуброва В.А. — редактирование рукописи, внесение важных правок. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики. *Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб.* — М.: Росстат; 2019. — 170 с. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. *Zdravoohraneniye v Rossii. 2019: Stat.* Moscow: Rosstat; 2019. 170 p. (In Russ.).]
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017.* [Cited 23.03.2023] Available from: <http://www.goldcopd.com>
3. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). 2021–2022–2023 (23.06.2021). Утверждены Минздравом РФ. [Klinicheskie rekomendacii. Hronicheskaja obstruktivnaja bolezni' legkih (HOBL). 2021–2022–2023 (23.06.2021). Utverzhdeny Minzdravom RF. (In Russ.).] Доступно по: [http://disuria.ru/\\_ld/10/1081\\_kr21J44MZ.pdf](http://disuria.ru/_ld/10/1081_kr21J44MZ.pdf). Ссылка активна на 23.03.2023.
4. Ефименко Е.В., Ефремова О.А., Ходош Э.М. Диагностические признаки для вероятностной оценки риска обострений хронической обструктивной болезни легких // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* — 2016. — Т. 5. — № 226. — С. 15–20. [Efimenko EV, Efremova OA, Khodosh EM. Diagnosticheskie priznaki dlja veroyatnostnoj ocenki riska obostrenij hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih. *Scientific statements of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2016;5(226):15–20. (In Russ.).]
5. Barnes PJ. Senescence in COPD and Its Comorbidities. *Annu Rev Physiol.* 2017;79(1):517–539. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034314>
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. *Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, 2020 GOLD Report.* [Cited 23.03.2023] Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports>

7. Chetty U, McLean G, Morrison D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2017;67(658):e321-e328. doi: <https://doi.org/10.3399/bjgp17X690605>
8. Булгакова С.В., Овчинникова Е.А., Захарова Н.О., Тренева Е.В. Состояние микроциркуляторного русла при сочетанном течении ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких у пациентов старческого возраста // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* — 2020. — №1. — С. 1-16. [Bulgakova SV, Ovchinnikova EA, Zakharova NO, Treneva EV. Study the state of microcirculation system in co-morbid coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Current problems of health care and medical statistics.* 2020;(1):1-16. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00001>
9. Ершов Н.Г., Котляров С.Н., Александрова Л.Н., Пимахина Е.В. Оценка функции внешнего дыхания в зависимости от степени морбидного ожирения у пациентов в бариатрической хирургии // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс».* — 2019. — Т. 21. — №8. — С. 47-52. [Ershov NG, Kotlyarov SN, Alexandrova LN, Pimakhina EV. Ocenka funkcii vneshnego dyhaniya v zavisimosti ot stepeni morbidnogo ozhireniya u pacientov v bariatricheskoj hirurgii. *Medical Pharm J «Pulse»* 2019;21(8):47-52. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-8-47-52>
10. Воронкова О.В., Саприна Т.В., Букреева Е.Б., Зима А.П. Этиопатогенетические параллели и нерешенные вопросы патогенеза коморбидности хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома (обзор литературы) // *Ожирение и метаболизм.* — 2020. — Т. 17. — №3. — С. 292-298. [Voronkova OV, Saprina TV, Bukreeva EB, Zima AP. Etiopathogenetic parallels and unresolved issues of pathogenesis of comorbidity COPD and metabolic syndrome (review). *Obesity and metabolism.* 2020;17(3):292-298. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12378>
11. Coats V, Després J-P, Alméras N, et al. Ectopic adiposity and cardiometabolic health in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13(8):3331-3340. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S168963>
12. Кожевникова С.А., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Белов В.Н. Особенности клинического течения и качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне метаболического синдрома // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* — 2017. — Т. 12. — №1. — С. 20-23. [Kozhevnikova SA, Budnevskiy AV, Ovsyannikov ES, Belov VN. Particularity of the clinical course and quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease on the background of the metabolic syndrome. *Med news North Caucasus.* 2017;12(1):20-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12006>
13. Hotamisligil GS. Foundations of immunometabolism and implications for metabolic health and disease. *Immunity.* 2017;47(3):406-420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.009>
14. Ковалёва Ю.А., Ефремова О.А., Шелест Б.А., и др. Дисфункция эндотелия в динамике лечения больных с ишемической болезнью сердца и ожирением // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* — 2014. — Т. 11. — №182. — С. 52-57. [Kovaleva YuA, Efremova OA, Shelest BA, et al. Disfunkcija jendotelija v dinamike lechenija bol'nyh s ishemicheskoj boleznyu serdca i ozhireniem. *Scientific statements of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2014;11(182):52-57. (In Russ.)].
15. Choi HS, Rhee CK, Park YB, et al. Metabolic Syndrome in Early Chroni Obstructive Pulmonary Disease: Gender Differences and Impac on Exacerbation and Medical Costs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14(1):2873-2883. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S228497>
16. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Мальцева Ю.С., и др. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких на фоне метаболического синдрома // *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* — 2020. — Т. 8. — №2. — С. 164-171. [Budnevskiy AV, Ovsyannikov ES, Maltseva YN, et al. Peculiarities of course of chronic obstructive pulmonary disease with underlying metabolic syndrome. *Nauk molodykh (Eruditio Juvenium).* 2020;8(2):164-171. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.23888/HMJ202082164-171>
17. *Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких /* Под ред. Горблянский Ю.Ю., Яковлева Н.В., Пиктушанская Т.Е., и др. — Ростов-на-Дону: ООО «Фонд науки и образования»; 2018. — 312 с. [*Professional'naja hronicheskaja obstruktivnaja bolezny' legkih.* Ed by Gorblyansky YuYu, Yakovleva NV, Piktushanskaya TE, et al. Rostov-on-Don: «Fund for Science and Education»; 2018. 312 p. (In Russ.)].
18. Ефремова О.А., Камышников Л.А., Шелякина Е.В., и др. Роль хронической обструктивной болезни лёгких в развитии полиморбидной патологии. Научный результат // *Медицина и фармация.* — 2016. — Т. 2. — №4. — С. 13-18. [Efremova OA, Kamyshnikova LA, Shelyakina EV, et al. Rol' hronicheskoj obstruktivnoj bolezni lyogkih v razvitii polimorbidnoj patologii. Scientific result. *Medicine and pharmacy.* 2016;2(4):13-18. (In Russ.)].
19. Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic obstructive pulmonary disease biomarkers and their interpretation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(10):1195-1204. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1860SO>
20. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci.* 2017;131(13):1541-1558. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20160487>
21. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017;127(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
22. Palma G, Soric GP, Genchi VA, et al. Adipose tissue inflammation and pulmonary dysfunction in obesity. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7349. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23137349>
23. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением // *Терапевтический архив.* — 2020. — Т. 92. — №3. — С. 13-18. [Ovsyannikov ES, Avdeev SN, Budnevskiy AV. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Therapeutic Archive.* 2020;92(3):13-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000265>
24. Овсянников Е.С., Антакова Л.Н., Перцев А.В. *Параметры воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких с нормальной массой и ожирением / В кн.: Проблема реализации мультидисциплинарного подхода к пациенту в современном здравоохранении: сборник материалов международной научно-практической конференции, Курск, 12 марта 2019 года.* — Курск: Курский государственный медицинский университет, ООО «МедТестИнфо»; 2019. — С. 176-181. [Ovsyannikov ES, Antakova LN, Pertsev AV. *Parametry vospaleniya u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj boleznyu legkih s normal'noj massoj i ozhireniem /* В кн.: *Проблема реализации мультидисциплинарного подхода к пациенту в современном здравоохранении: сборник материалов международной научно-практической конференции, Курск, 12 марта 2019 года.* Kursk: Kurskij gosudarstvennyj medicinskij universitet, ООО «MedTestInfo»; 2019. P. 176-181. (In Russ.)].
25. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотилова Б.А., и др. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких // *Медицинская иммунология.* — 2019. — Т. 21. — №1. — С. 89-98. [Trushina EY, Kostina EM, Molotilova BA, et al. Role of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 cytokines in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Immunol.* 2019;21(1):89-98. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-89-98>
26. Афанасьева Е.Ю., Наумов Д.Е. Механический стресс как фактор ремоделирования дыхательных путей при хронических респираторных заболеваниях, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции (обзор литературы) // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* — 2020. — №75. — С. 104-114. [Afanasyeva EY, Naumov DE. Mechanical stress as a factor of airway remodeling in chronic respiratory diseases with bronchial obstruction syndrome (review). *Bull Physiol Pathol Respir.* 2020;21(75):104-114. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-75-104-114>
27. Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res.* 2017;367(3):551-569. doi: <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2566-8>
28. Boulet L-P. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(1):56-62. doi: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000441>

29. Lee YS, Wollam J, Olefsky JM. An integrated view of immunometabolism. *Cell*. 2018;172(1-2):22-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.025>
30. Виткина Т.И., Сидлецкая К.А. Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2018. — №69. — С. 97-106. [Vitkina TI, Sidleckaya KA. The role of interleukin-6 signaling in development of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Bull Physiol Pathol Respir*. 2018;(69):97-106. (In Russ.)]. doi: [https://doi.org/10.12737/article\\_5b9858ead1b5e3.93619630](https://doi.org/10.12737/article_5b9858ead1b5e3.93619630)
31. Атякшин Д.А., Цветикова Л.Н., Лобеева Н.В., и др. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких // *Успехи современного естествознания*. — 2015. — Т. 9. — №2. — С. 195-197. [Atyakshin DA, Tsvetnikova LN, Lobeeva NV, et al. Pokazateli immunogo statusa pri hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih. *Successes of modern natural sciences*. 2015;9(2):195-197. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35558> Ссылка активна на 20.05.2021.
32. Heink S, Yogev N, Garbers C, et al. Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic TH17 cells. *Nat Immunol*. 2017;18(1):74-85. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3632>
33. Quintana FJ. Old dog, new tricks: IL-6 cluster signaling promotes pathogenic TH17 cell differentiation. *Nat Immunol*. 2017;18(1):8-10. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3637>
34. Durham AL, Caramori G, Chung KF, Adcock IM. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease. *Transl Res*. 2016;167(1):192-203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.08.004>
35. Hansbro PM, Haw TJ, Starkey MR, Miyake K. Toll-like receptors in COPD. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700739. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00739-2017>
36. Bradford E, Jacobson S, Varasteh J, et al. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD. *Respir Res*. 2017;18(1):180. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0662-2>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\***Ефремова Ольга Алексеевна**, д.м.н. [**Olga A. Efremova**, MD, PhD]; адрес: Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85 [address: 85 Pobedy street, Belgorod 308015, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>; Researcher ID: ABB-1749-2021; Scopus Author ID: 56362811400; eLibrary SPIN: 2547-0584; e-mail: [efremova@bsu.edu.ru](mailto:efremova@bsu.edu.ru)

**Благов Алексей Юрьевич** [Aleksey Yu. Blagov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8020-7794>;  
e-mail: [alexei-2012@inbox.ru](mailto:alexei-2012@inbox.ru)

**Ходош Эдуард Михайлович**, к.м.н. [Eduard M. Khodosh, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0572-4932>;  
e-mail: [gen\\_khodosh@mail.ru](mailto:gen_khodosh@mail.ru)

**Алейникова Ксения Сергеевна** [Ksenia S. Aleinikova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6081-9235>;  
e-mail: [aleynikova@bsu.edu.ru](mailto:aleynikova@bsu.edu.ru)

**Дуброва Владислав Александрович** [Vladislav A. Dubrova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3849-1314>;  
e-mail: [dubrova@bsu.edu.ru](mailto:dubrova@bsu.edu.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Благов А.Ю., Ефремова О.А., Ходош Э.М., Алейникова К.С., Дуброва В.А. Роль цитокинов в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких и ожирении // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №4. — С. 442-448. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12847>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Blagov AYu, Efremova OA, Khodosh EM, Aleinikova KS, Dubrova VA. The role of cytokines in the development of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(4):442-448. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12847>