

ВЛАДИВОСТОКСКИЙ ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ
И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ» – НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКОЙ КЛИМАТОЛОГИИ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

На правах рукописи

Кнышова Вера Васильевна

**ИММУННО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

специальность 3.3.3 – Патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант

доктор биологических наук, профессор

Новгородцева Татьяна Павловна

Благовещенск, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Современные взгляды на патогенез хронической обструктивной болезни легких	15
1.2. Патофизиология нарушения легочной функции при хронической обструктивной болезни легких.....	20
1.3. Роль системного воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких.....	23
1.4. Липидные медиаторы в регуляции системного воспаления.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1. Материалы и методы исследования.....	31
2.1.1. Общеклинические методы исследования.....	32
2.1.2. Функциональные методы исследования.....	34
2.1.3. Лабораторные методы исследования.....	36
2.1.3.1 Иммунологические методы исследования.....	36
2.1.3.2 Биохимические методы исследования.....	37
2.2. Клиническая характеристика обследуемого контингента.....	38
2.3. Методы информационно-аналитической обработки материала.....	41
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ.....	43
3.1. Состояние легочной функции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких	43
3.2. Цитокиновый статус пациентов с хронической обструктивной болезнью легких	49

3.3.	Типы ответа иммунной системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких	52
3.4.	Особенности цитокинового статуса у пациентов с Th1-, Th17- и Th1/Th17 - типами ответа иммунной системы.....	60
3.5.	Экспрессия рецептора к интерлейкину- 6 на мембране иммунокомпетентных клеток у больных с Th-типами ответа иммунной системы.....	67
3.6.	Экспрессия эндогенных каннабиноидных рецепторов у больных с Th- типами ответа иммунной системы.....	73

ГЛАВА 4. РОЛЬ ЛИПИДНЫХ МЕДИАТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ.....

4.1	Состав жирных кислот мембраны лейкоцитов у пациентов с Th-типами иммунного ответа.....	76
4.2.	Метаболические превращения и оксигеназные производные жирных кислот у пациентов с Th-типами ответа иммунной системы.....	83
4.3.	Взаимосвязь системного воспаления и модификации состава жирных кислот иммунокомпетентных клеток при хронической обструктивной болезни легких.....	87

ГЛАВА 5 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С Т- ХЕЛПЕРНЫМИ ТИПАМИ ОТВЕТА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ	103
5.1. Особенности клинико-функциональных нарушений у пациентов с Т – хелперными типами иммунного ответа.....	104
5.2. Статические легочные объемы у пациентов с Т – хелперными типами иммунного ответа	110
5.3. Взаимосвязь нарушений легочной функции и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	138
ВЫВОДЫ.....	152
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	155
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	156
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в связи с широкой распространенностью заболевания, неуклонно прогрессирующим течением и возрастающей смертностью остается в центре внимания исследователей. В мире около 300 миллионов человек страдают ХОБЛ [81], в Российской Федерации ХОБЛ диагностируется у 21,8 % лиц с респираторными симптомами, а в общей популяции – у 15,3 % [48]. В 2020 г. ХОБЛ являлась третьей причиной смерти во всем мире [81], в Российской Федерации занимает 4-е место после причин смертности от хронических неинфекционных заболеваний [34, 82]. В 50 -80 % случаев причиной смертности являются респираторные причины [49].

С современных позиций ХОБЛ рассматривают как гетерогенное заболевание, включающее несколько патофизиологических и клинико-функциональных фенотипов [21, 23, 29, 38, 51, 52, 65, 66]. Основным патофизиологическим критерием ХОБЛ является экспираторное ограничение скорости воздушного потока, а важным звеном патогенеза последнего - легочная гиперинфляция (ЛГИ) [49, 57, 72, 90, 164]. С гиперинфляцией связано прогрессирование патологического процесса, развитие эмфизематозного фенотипа заболевания и нарастающее явление хронической дыхательной недостаточности [21, 92, 93, 98]. Стойкое и прогрессирующее снижение скорости воздушного потока связывают с хроническим воспалением не только локального, но и системного характера [34, 187].

Важными участниками системного воспаления являются цитокины, их мембранные и растворимые рецепторы, которые регулируют силу, продолжительность иммунной реакции и воспалительного процесса. Определяя форму иммунологической конституции, можно прогнозировать предрасположенность к определенным типам иммунного ответа, иммунной адаптации и развитию различных видов имму-

нопатологии при заболеваниях органов дыхания. В развитии системного воспаления у больных ХОБЛ важную роль играет адаптивный иммунитет, ведущими участниками которого являются Т-хелперные (Th или CD4+) лимфоциты, и врожденный иммунитет, участниками которого являются макрофаги/моноциты (моноциты CD14⁺) и нейтрофильные гранулоциты [11, 12, 26, 27, 28, 46, 76, 125, 145, 182, 193]. Т-хелперы после активации антигеном формируют разные иммунорегуляторные пути с определенным профилем секретируемых цитокинов и эффекторных клеток [178, 179, 200, 214]. Предполагается, что клинико-функциональные различия у больных ХОБЛ определяются характером иммунного ответа, связанного с направлением поляризации CD4⁺-клеток [138, 182, 212].

Важным условием формирования Т-хелперного иммунного ответа является цитокиновое микроокружение, в котором особую роль играет интерлейкин-6 (IL-6), обладающий широким спектром иммунорегуляторных свойств [37, 97, 102, 119]. Для ХОБЛ характерно увеличение уровня IL-6, коррелирующего с тяжестью воспаления нижних дыхательных путей и нарушением функции внешнего дыхания [59]. Интерлейкин-6 реализует свое биологическое действие через рецептор IL-6 (IL-6R), который экспрессируется на клетках врожденного (нейтрофилы, моноциты/макрофаги) и адаптивного (Т-лимфоциты) иммунитета. В связи с этим актуально изучение молекулярных механизмов реализации действия IL-6 при системном воспалении у больных ХОБЛ.

Регуляция системного воспаления осуществляется большим количеством медиаторов воспаления и нарушение способности клеток синтезировать цитокины и медиаторы липидной природы является важным фактором развития системной воспалительной реакции. Изменение синтеза эйкозаноидов обусловлено модификацией профиля ЖК липидов клеточной мембраны. С модификацией состава ЖК связаны нарушения физико-химических свойств, понижение жидкостности и изменение экспрессии рецепторов плазматических мембран [133, 162, 173.] Можно предположить, что модификация состава ЖК мембраны иммунокомпетентных клеток играет важную роль в нарушении регуляции системного воспаления, развитии и

прогрессировании ХОБЛ. В связи с этим актуально изучение у больных ХОБЛ липидома лейкоцитов, которые рассматриваются в качестве модели иммунокомпетентных клеток.

Прогрессирование ХОБЛ традиционно связывают с активностью воспаления дыхательных путей. В то же время спирометрия используется для оценки тяжести патологического процесса, а не активности заболевания [19, 198]. В свете этого, важное значение имеет поиск новых местных или системных биомаркеров ХОБЛ, которые можно использовать для прогнозной оценки течения патологического процесса и формирования фенотипа заболевания.

Степень разработанности темы.

Исследования, посвященные изучению механизмов прогрессирования ХОБЛ, в одних случаях сосредоточены на выявлении биомаркеров специфичных для ХОБЛ, воспроизводимых и легкооцениваемых, в других случаях – на установлении фенотипов и эндотипов (патогенетические варианты) заболевания. Так, в ряде исследований в качестве биомаркеров ХОБЛ рассматриваются провоспалительные цитокины TNF- α , IL-1 β , IL-6, которые коррелируют с постбронходилатационным объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), со степенью тяжести и частотой обострения заболевания [44, 51, 198]. В ряде исследований приводятся данные о повышении уровня С-реактивного белка у больных ХОБЛ, связи фибриногена с резким снижением ОФВ1, но специфичность этих биомаркеров для данного заболевания не доказана [4, 22, 44]. Результаты исследований механизмов прогрессирования заболевания с использованием фенотипического подхода показали неоднородность фенотипов ХОБЛ [204]. К общепризнанным фенотипам относят бронхитический, эмфизематозный, ХОБЛ с частыми обострениями, смешанный ХОБЛ - астма [38, 41, 84, 204]. Патогенез ХОБЛ представлен несколькими взаимосвязанными компонентами с различной степенью выраженности у разных больных. В связи с этим актуальны исследования по изучению уникального иммуно-метаболического профиля, что имеет важное значение для оптимизации диагно-

стики и лечения. Имеются данные об иммунологических механизмах бронхитического и эмфизематозного фенотипов ХОБЛ, которые рассматривают, соответственно, как иммунодефицитный и аутоиммунный [29]. Также S. Singh et al. идентифицировали системный воспалительный фенотип ХОБЛ, в основу которого положены изменения цитокинового профиля и связь TNF- α , IL-1 β , IL-6 со степенью снижения ОФВ1 [198].

Имеющиеся на сегодняшний день данные не в полной мере отражают механизмы прогрессирования заболевания. Мало изучены характер системного воспаления при ХОБЛ и механизмы его регуляции, а также их связь с клинико-функциональными изменениями.

Цель исследования: изучить иммуно-метаболические механизмы регуляции системного воспаления у лиц с хронической обструктивной болезнью легких по состоянию иммунного ответа, липидома, рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток и определить их роль в развитии легочной гиперинфляции; разработать концепцию прогрессирования течения хронической обструктивной болезни легких.

Задачи исследования:

1. Оценить характер функционирования иммунной системы и установить особенности Т-хелперного иммунного ответа у больных ХОБЛ разной степени тяжести.
2. Установить особенности иммунорегуляторных механизмов системной воспалительной реакции на основе изучения экспрессии рецепторов к интерлейкину-6 (IL-6R) и эндогенных каннабиноидных рецепторов на мембране иммунокомпетентных клеток у пациентов с разными типами Т-хелперного иммунного ответа и степенью тяжести ХОБЛ.
3. Изучить состав жирных кислот иммунокомпетентных клеток и актив-

ность синтеза оксигенных производных полиненасыщенных жирных кислот у пациентов с разными типами Т-хелперного иммунного ответа.

4. Установить взаимосвязь между модификацией состава жирных кислот, экспрессией мембранных рецепторов иммунокомпетентных клеток и характером системной воспалительной реакции у пациентов с разными типами Т-хелперного иммунного ответа.

5. Выявить особенности клинического течения ХОБЛ, состояния функции внешнего дыхания и статических объемов легких у пациентов с разными типами Т-хелперного иммунного ответа.

6. Установить взаимосвязь функционального состояния респираторной системы с иммуно-метаболическими нарушениями у пациентов с разными типами Т-хелперного иммунного ответа.

7. Разработать концепцию утяжеления течения ХОБЛ.

Научная новизна исследования.

Получены новые знания о клеточно-молекулярных механизмах развития системной воспалительной реакции при ХОБЛ. Выявлена мультитипность иммунорегуляторных путей при ХОБЛ стабильного течения, которая характеризуется развитием воспаления по Th 1, смешанному Th 1/Th 17 и Th 17 иммунорегуляторному пути. Доказано, что механизмом прогрессирования патологического процесса в бронхолегочной системе является развитие Th 17 иммунорегуляторного пути, способствующего хронизации воспалительного процесса. Установлены клеточно-опосредованные механизмы реполяризации Th 1 типа иммунного ответа в сторону Th17 при прогрессировании ХОБЛ, связанные увеличением провоспалительных цитокинов IL-6 и TGF- β , экспрессии CB2 рецепторов на мононуклеарных лейкоцитах, с активацией классического IL-6R сигнального пути на периферических CD4⁺-клетках и нейтрофильных гранулоцитах.

Впервые установлена связь характера системного воспаления при ХОБЛ с модификацией состава жирных кислот. В развитии системного воспаления по Th1 иммунорегуляторному пути большое значение имеет накопление насыщенной

пальмитиновой и дигомо- γ -линоленовой ПНЖК, поддерживающие дифференцировку Th1-клеток через регуляцию синтеза INF- γ . Развитие системного воспаления по Th17 иммунорегуляторному пути связано с дисбалансом насыщенных ЖК - увеличением миристиновой и стеариновой, снижением арахидоновой, накоплением в клеточной мембране октадекамоноеновой ЖК, предшественников эйкозаноидов, дефицитом n-3 ПНЖК и усилением синтеза лейкотриена B₄, тромбоксана B₂. Выявленные эффекты поддерживают дифференцировку Th17 клеток через регуляцию синтеза интерлейкина-17A, интерлейкина-21, повышение экспрессии IL-6R на поверхности Т-хелперов (CD4⁺) и нейтрофильных гранулоцитов.

Впервые установлены иммуно-метаболические механизмы развития легочной гиперинфляции при ХОБЛ. Прогрессирование ограничения скорости воздушного потока, обусловленное формированием легочной гиперинфляции, коррелирует с увеличением провоспалительных цитокинов IL-21, IL-17A; активацией классического IL-6R сигналинга, способствующего поляризации Т-хелперного иммунного ответа в сторону Th17 и изменению функциональной активности нейтрофилов; модификацией состава насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных ЖК с накоплением в мембране иммунокомпетентных клеток n-6 ПНЖК и истощения пула n-3 ПНЖК.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость исследования заключается в раскрытии иммуно-метаболических механизмов снижения воздушного потока и прогрессирования патологического процесса у больных ХОБЛ. Определено патогенетическое значение типа Т-хелперного иммунорегуляторного пути, экспрессии IL-6R и эндогенных каннабиноидных рецепторов 2-го типа на иммунокомпетентных клетках, модификации состава ЖК лейкоцитов и их метаболитов в формировании легочной гиперинфляции и прогрессировании бронхиальной обструкции у лиц с ХОБЛ.

Практическое значение имеет способ оценки риска развития хронической обструктивной болезни легких (Патент РФ № 2545740 RU от 26.02.2015), разработанный на основании данных диссертационного исследования. Способ прогнозной

оценки риска развития ХОБЛ внедрен в научно-практическую деятельность клинического подразделения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» - Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения (Владивостокский филиал ДНЦ ФПД - НИИМКВЛ) (акт внедрения 20 марта 2017 г.), в учебный процесс подготовки кадров высшей квалификации в аспирантуре в учебном центре Владивостокского филиала ДНЦ ФПД - НИИМКВЛ (акт внедрения 22 апреля 2019 г.). Полученные новые данные послужат основой для разработки персонифицированного подхода к терапии и восстановительному лечению заболевания и повышения качества прогноза развития ХОБЛ. Разработана методика оценки влияния климато-техногенных факторов на иммуно-метаболические параметры у лиц с бронхолегочной патологией (Информационно-методическое пособие «Оценка влияния климата и загрязнения среды обитания на иммуно-метаболические параметры крови жителей г. Владивостока с бронхолегочной патологией»), внедрена в учебный процесс кафедры общественного здоровья и профилактической медицины Школы биомедицины ФГБАОУ ВО ДВФУ (акт внедрения 16 июня 2014 г.). По результатам диссертационного исследования получено 3 свидетельства о государственной регистрации электронных баз данных.

Положения, выносимые на защиту:

1. Степень тяжести ХОБЛ обусловлена формированием Th1-, Th1/Th17-, Th 17 иммунорегуляторных путей, которым соответствуют разные цитокиновые профили.
2. Нарушение бронхиальной проходимости I степени у больных ХОБЛ с Th1 типом иммунного ответа, ассоциированного с высокой концентрацией INF- γ и низким уровнем IL-4, связано с бронхитическим фенотипом заболевания; активацией сигнального пути, опосредованного мембранным рецептором к IL-6 на моно-

цитах/макрофагах и нейтрофилах; дисбалансом состава насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот; усилением метаболических превращений ПНЖК в эйкозаноидном цикле.

3. Прогрессирование бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ сопровождается переключением Th1 иммунорегуляторного пути на Th17, для которого характерно высокое содержание про- и противовоспалительных цитокинов IL-21, IL-6, IL-17A, TGF- β 1, IL-10 в периферической крови.

4. Формирование Th17 иммунорегуляторного пути обусловлено активацией классического IL-6R сигнального пути, снижением экспрессии эндогенных каннабиноидных рецепторов 2 типа, модификацией состава жирных кислот иммунокомпетентных клеток и усиления синтеза провоспалительных лейкотриена B4, тромбоксана B2.

5. Ведущим механизмом прогрессирования ХОБЛ является формирование Th 17 иммунорегуляторного пути; активация сигнального пути, опосредованного мембраносвязанным рецептором к IL-6 на Т-хелперах и нейтрофильных гранулоцитах; модификация состава насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных ЖК с накоплением в мембране иммунокомпетентных клеток n-6 ПНЖК и истощения пула n-3 ПНЖК связанные с развитием легочной гиперинфляции и эмфизематозного фенотипа заболевания.

Степень достоверности и апробация работы.

Представленные научные положения и выводы получены на достаточном объеме материала, выборка пациентов с ХОБЛ была однородной, использовались современные методы исследования и адекватные методы медицинской статистики, позволяющие получить теоретически обоснованные результаты.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на V Международном научном Конгрессе «Современная курортология: проблемы, решения, перспективы» (Санкт-Петербург, 2011), XX Межрегиональной научно-практической конференции реабилитологов Дальнего Востока "Развитие медицинской реабилитации на Дальнем Востоке» (г. Хабаровск, 2019 г.), Международной

научной конференции Здоровье нации – XXI век; XXIII Международной научной конференции по онкологии (г. Баку, Азербайджанская республика, 2019 г.), VIII и X съездах врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (г. Благовещенск, 2019, 2023), Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации» (г. Ялта, республика Крым, 2022).

Внедрение

Результаты проведенного исследования внедрены в научно-практическую деятельность профильных структурных подразделений и в учебный процесс в учебном центре Владивостокского филиала ДНЦ ФПД - НИИМКВЛ.

По материалам диссертации разработан и внедрен в клиническую практику «Способ оценки риска развития хронической обструктивной болезни легких» (Патент № 2545740 RU от 26.02.2015). Разработана медицинская технология «Прогнозирование течения хронической обструктивной болезни легких» // Владивосток. 2018. 16 с. Утв. Ученым Советом 23.04.2018, протокол № 7. Сформировано информационно-методическое пособие «Оценка влияния климата и загрязнения воздушной среды на иммуно-метаболические параметры крови населения г. Владивостока с бронхолегочной патологией» // Утв. на ученом совете НИИ МКВЛ 30.06.2014 г. утверждено Управлением Роспотребнадзора по Приморскому краю 09.07.14.

Личное участие автора

Личный вклад автора состоит в проведении информационного поиска и обработки литературных данных, теоретическом обосновании научной проблемы и постановке задач, организации клинического исследования и непосредственном участии в получении исходных данных, статистической обработке, интерпретации полученных данных и подготовке научных публикаций по теме диссертационной работы, в написании и оформлении диссертационного исследования. Планирование научного исследования, разработка общей концепции и дизайна исследования,

автором осуществлялись совместно с научным консультантом д.б.н., профессором Т.П. Новгородцевой.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 38 печатных работ, из них 1 монография, 19 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 1 патент на изобретение, 3 свидетельства о государственной регистрации патентных продуктов.

Благодарности

Автор выражает благодарность сотрудникам клинического подразделения Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ (заведующий клиническим подразделением к.м.н. Л.А. Белик), к.м.н. Е.Е. Минеевой, сотрудникам лаборатории биомедицинских исследований (заведующий д.б.н. Ю.К. Денисенко), д.б.н., профессору РАН Т.И. Виткиной за консультативную помощь в выполнении отдельных фрагментов диссертационного исследования.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, главы заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертационное исследование содержит 17 рисунков и 43 таблицы. Список литературы включает 237 источников, из них 177 – зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные взгляды на патогенез хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких в связи с широкой распространенностью заболевания, неуклонно прогрессирующим течением и возрастающей смертностью остается в центре внимания исследователей. В мире по отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) около 300 миллионов человек страдают ХОБЛ, в основном в странах с низким и средним уровнем дохода [81]. Результаты многоцентрового международного исследования BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) в котором участвовали 14 стран, показали наиболее частую диагностику ХОБЛ II и выше среди лиц старше 40 лет (в 10% случаев) [142, 186]. Результаты эпидемиологического исследования в 12 регионах Российской Федерации (по программе GARD (Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases), 2010 - 2011 гг.) показали, что среди лиц с респираторными симптомами распространенность ХОБЛ составила 21,8 %, а в общей популяции – 15,3 % [48]. Согласно официальным данным Министерства здравоохранения Российской Федерации среди причин смертности от неинфекционных заболеваний ХОБЛ занимает 4-е место после заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета и травм [34]. диагностируется в 10 % случаев

По данным ВОЗ в 2019 году ХОБЛ стала третьей ведущей причиной смерти во всем мире [207]. Смертность от этого заболевания доходит до 3 миллионов человек в год, что составляет 4,8 % в структуре всех причин смерти [207]. Ведущей причиной смерти является прогрессирование ХОБЛ. В 50–80 % случаев пациенты

умирают от легочно-сердечной недостаточности, хронической дыхательной недостаточности, гнойной интоксикации при выраженной бронхопневмонии и плевритах во время обострения ХОБЛ [49].

ХОБЛ со стойким и прогрессирующим снижением скорости воздушного потока, рассматривают как патогенетически гетерогенное заболевание. Его развитие связывают с воздействием вредных факторов внешней среды и внутренних факторов организма [111]. Доказано, что наиболее важным фактором риска развития ХОБЛ является курение [219]. В тоже время в недавних исследованиях показано, что среди больных ХОБЛ 25% - 70% лиц никогда не курили [60, 124, 181, 188, 206]. Развитие ХОБЛ так же связывают с воздействием других экзогенных факторов риска, таких как атмосферные и производственные аэрополлютанты [166, 169, 206]. В экономически развитых странах среди больных ХОБЛ в 10-20 % случаев появление симптомов и нарушение функции внешнего дыхания вызвано контактом с производственными аэрополлютантами [53, 166].

Среди эндогенных факторов риска ХОБЛ наиболее значимыми считают генетическую предрасположенность, нарушение нормального формирования дыхательной системы и старение [49, 68, 103, 203]. Известным генетически обусловленным эндогенным фактором является дефицит альфа 1- антитрипсина. Активно изучается роль полиморфизма генов в патогенезе ХОБЛ. Приводятся данные о связи полиморфизма генов с никотиновой зависимостью, ремоделированием легких и прогрессированием нарушений функции легких [74, 122, 203]. По мнению Хотко Е.А. с соавт. патогенетически значимыми при ХОБЛ могут быть гены, кодирующие цитокины и их рецепторы [43]. Количественные или структурные изменения белков, как результат полиморфизма генов, могут влиять на вероятность развития, течения и исход ХОБЛ [21, 74].

Одним из важных звеньев патогенеза является оксидативный стресс. С усилением выделения в бронхолегочной системе свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие, связывают необратимые изменения дыхательных путей, легочной паренхимы и сосудов вследствие снижения активности сурфактанта, повышения проницаемости эпителия и эндотелия [140].

Не менее важное значение в развитии ХОБЛ имеет дисбаланс системы «протеиназы - антипротеиназы» вследствие генетически обусловленной недостаточности α 1-антитрипсина или повышения содержания матричных металлопротеиназ, что приводит к разрушению структурных элементов альвеол и развитию эмфиземы [34, 74].

Существенный прирост заболеваемости в возрасте после 60 лет позволили рассматривать ХОБЛ в рамках болезней старения. Показано, что у больных ХОБЛ в отличие от здоровых лиц усиливаются возрастные изменения вследствие укорочения теломер, преждевременного старения клеток, активации универсального сигнального пути PI3K/mTOR (фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR)), нарушения репарации ДНК, аномальных паттернов микроРНК, эпигенетических изменений, снижения количества антивозрастных молекул, формирования митохондриальной дисфункции, нарушения аутофагии, иммуносенесценции и истощения стволовых клеток [67, 68, 153]. Усиление возрастных изменений у больных ХОБЛ связывают с активацией процессов перекисного окисления и неконтролируемой гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК), что приводит к остановке клеточного цикла и старению клеток за счет активации белка-супрессора p53 [140, 153, 155]. Стареющие клетки в отличие от апоптотических клеток продуцируют большее количество воспалительных белков, которые могут поражать другие ткани и клетки. Активация стареющих клеток белком p21 приводит к активации митоген-активируемой протеинкиназы p38, Janus-активируемой киназы и в последующем к повышению секреции воспалительных цитокинов IL-6I, L-1 β и TNF- α , факторов роста (фактор роста эндотелия сосудов, TGF- β 1), хемокинов и активации NF- κ B [66]. Была предложена концепция некроптоза, согласно которой гибель клеток рассматривается как Receptor-interacting protein kinase 3 (RIPK 3) -зависимый и независимый от каспазы запрограммированный некроз с выделением большого количества продуктов клеточного распада - DAMP (damage associated molecular pattern) и развитием воспалительной реакции [146, 155].

За последнее десятилетие накоплены некоторые данные о роли аутоиммунных процессов в патогенезе ХОБЛ. В исследованиях было показано наличие в сыворотке крови больных ХОБЛ антител к легочной ткани, к эпителиальным клеткам бронхов, эндотелиальным клеткам легочных артерий и другим клеточным антигенам. Также была показана корреляция некоторых из этих антител с фенотипами заболевания, например антител к легочной ткани с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ. Развитием аутоиммунных процессов исследователи объясняют факт сохранения нерегулируемого воспалительного процесса, который продолжается после прекращения курения [60, 78, 226].

Ведущую роль в патогенезе ХОБЛ отводят хроническому воспалению локального и системного характера. С хроническим воспалением дыхательных путей и легочной ткани связывают стойкое и неуклонно прогрессирующее ограничение скорости воздушного потока. В ответ на воздействие ингалируемых веществ происходит активация клеток слизистой оболочки бронхов липополисахаридами, содержащимися в сигаретном дыме, и опосредованная активация клеток продуктами клеточного распада DAMP - белок HMGB1 (High mobility group box 1), РНК, ДНК, мочевая кислота и др. [9, 141, 217, 219]. DAMP через активацию на эпителиальных клетках и макрофагах паттерн - распознающих рецепторов инициируют воспалительный ответ, обусловленный усилением экспрессии транскрипционного фактора NFκB, секреции медиаторов воспаления и клеточной дифференцировки - IL-6, IL-8, IL-1b, TNF-α, TGF-β [54, 174, 175]. В случае отсутствия на данном этапе разрешения локального воспаления происходит его дальнейшее развитие с презентацией аутоантигенов Т-клеткам и вовлечением в процесс системы адаптивного иммунитета [60, 100, 106]. В последующем иммунофенотипированные лимфоциты, продуцирующие IFNγ и спектр хемокинов, поддерживают обновление пула лимфоцитов и макрофагов, способных за счет экспрессии тканеспецифичных хемокиновых рецепторов (CXCR3, CCR5, CXCR6) мигрировать в легкие [15, 16, 95, 179].

Исследователями отмечаются связь между эффективностью презентации антигенов Т-клеткам и тяжестью формирующейся бронхиальной обструкции. Чрезмерная презентация антигенов макрофагами и дендритными клетками или наоборот неспособность регуляторных Т - клеток подавлять активацию адаптивного иммунитета имеет важное патофизиологическое значение в утяжелении патологического процесса [165, 179, 236]. С усилением экспрессии FOXP 3 и увеличением количества Т – регуляторных лимфоцитов отдельные исследователи связывают ухудшение вентиляционной функции легких [99, 100]. Немаловажную роль в развитии воспалительного процесса в бронхах играют Т-супрессоры (CD8⁺). Выявленную связь между увеличением количества клеток CD8⁺ и усилением активности локального воспаления рассматривают как один из механизмов ремоделирования дыхательных путей и прогрессирования бронхиальной обструкции [200, 222]. Т-супрессоры, высвобождая перфорины и гранзимы, индуцируют апоптоз клеток эпителия дыхательных путей [27, 51, 54, 61]. Исследователи отмечают выраженный гетерогенный характер воспалительного процесса при ХОБЛ, который может привести к развитию эмфиземы с паренхиматозным поражением или хронического бронхита с преимущественным поражением мелких дыхательных путей [131]. Патологический процесс при ХОБЛ характеризуется развитием системного воспаления и связанных с ним системных эффектов. У больных прогрессирование патологического процесса сопровождается развитием коморбидных состояний - кахексии, дисфункции скелетных мышц, остеопороз, сердечно-сосудистых событий, анемии, депрессии и др. Механизмы развития системного воспаления и системных эффектов многообразны и недостаточно изучены.

1.2. Патопфизиология нарушения легочной функции при хронической обструктивной болезни легких

В патогенезе ХОБЛ основным патопфизиологическим нарушением является экспираторное ограничение воздушного потока. В литературе достаточно широко освещена роль локального воспаления в развитии бронхообструктивного синдрома (БОС) и ремоделировании бронхов. Хроническое воспаление бронхов проявляется гиперсекрецией слизи клетками в результате стимуляции их лейкотриенами, протеиназами и нейропептидами [9, 34, 74, 219]. С этими процессами связаны основные клинические симптомы ХОБЛ: кашель, выделение мокроты и одышка. Нарушение вентиляционной функции легких обусловлено одновременным развитием патологического процесса на уровне мелких бронхов и деструкцией легочной ткани с формированием эмфиземы [76, 103, 202]. Для ХОБЛ также характерна дисфункция мукоцилиарной системы, развивающаяся задолго до появления клинических симптомов [116, 112].

Развитие обратимого компонента БОС, включающего спазм гладкой мускулатуры, отек слизистой бронхов и гиперсекрецию слизи, обусловлено влиянием большого спектра провоспалительных медиаторов - IL-8, фактор некроза опухоли, нейтрофильные протеазы и свободные радикалы [59, 61, 103, 127, 141]. Общеизвестно, что под влиянием флогогенных факторов и провоспалительных медиаторов происходит раздражение блуждающего нерва. Высвобождение ацетилхолина и активация мускариновых холинорецепторов на клетках бронхов вызывает бронхоконстрикцию и гиперсекрецию бронхиальной слизи. Усиление деструктивных процессов в легочной ткани при прогрессировании заболевания приводит к доминированию необратимого компонента обструктивного синдрома [60, 85].

Неоднородность клинических проявлений, различие уровня поражения бронхолегочной системы и степени тяжести патологического процесса определили необходимость выделения фенотипов заболевания.

По определению MeiLan K. Han et al. (2010): "Единственный отличительный признак заболевания или их комбинация, которые описывают различия между пациентами с ХОБЛ, это те которые ассоциируются с клинически значимыми исходами болезни - симптомами, обострениями, ответом на терапию, скоростью прогрессирования заболевания или смертью" [151, 152]. В соответствии с особенностями клинических проявлений и течения заболевания много лет назад были выделены бронхитический фенотип ХОБЛ преимущественно с продуктивным кашлем, рецидивирующими респираторными инфекциями и эмфизематозный фенотип преимущественно с одышкой. В последние годы перечень фенотипов увеличился. Описываются фенотипы с учетом количества обострений за год [120], данных компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения и магнито-резонансной томографии органов грудной клетки [10, 91, 117, 136]. Также рассматривают фенотипы с гендерными особенностями течения заболевания [30, 36], по степени эозинофилии [66, 161, 197]. В последние годы обратили внимание на фенотип ХОБЛ с бронхиальной астмой [41]. Согласно литературным данным только фенотипы ХОБЛ с учетом частоты обострений, с эмфиземой и с астмой имеют значение в определении течения патологического процесса, прогноза заболевания и ответа на терапию [21, 22, 23, 134, 115]. Также описаны другие фенотипы ХОБЛ по показателям спирометрии (быстро прогрессирующий со стремительным снижением функции легких) [154], по характеру нарушения иммунного статуса (иммунодефицитный и аутоиммунный) [29]. Понимание их терапевтической и прогностической значимости, воспроизводимости в клинической практике требует дальнейшего изучения. Выделение отдельных фенотипов имеет важное значение в разработке персонализированных подходов к диагностике и лечению пациентов с ХОБЛ.

Согласно современным представлениям важным звеном патогенеза функциональных нарушений ХОБЛ является формирование легочной гиперинфляции (ЛГИ). Причиной развития ЛГИ считается неполное опорожнение альвеол во время выдоха и потеря эластической тяги легких или недостаточный временной интервал для выдоха в условиях выраженного снижения экспираторного воздушного потока с формированием воздушной ловушки [49, 57, 72, 164]. В соответствии с причиной

развития воздушной ловушки различают статическую и динамическую ЛГИ [49]. Развитию эмфиземы вследствие деструкции альвеол предшествует сужение просвета и уменьшение числа бронхиол [57, 72]. Легочная гиперинфляция проявляется изменением легочных объемов – увеличение общей емкости легких (ОЕЛ), функциональной остаточной емкости (ФОЕ), остаточного объема легких (ООЛ) и снижение емкости вдоха ($E_{вд}$) [35, 62, 72, 164]. С формированием ЛГИ связывают развитие эмфизематозного фенотипа заболевания, для которого характерны сниженная масса тела и преобладание дыхательной недостаточности, а также неблагоприятный прогноз заболевания [89, 92, 98, 129]. Для бронхитического фенотипа ХОБЛ характерны слабо выраженная гиперинфляция, но резко выражена обструкция и развитие легочной гипертензии [45, 56].

Золотым стандартом диагностики ХОБЛ считается спирометрия. Наличие не полностью обратимого ограничения воздушного потока на выдохе подтверждается снижением $< 70\%$ индекса Генслера (постбронходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ую секунду (ОФВ₁)/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)). В качестве объективного критерия состояния бронхиальной проходимости и степени выраженности бронхиальной обструкции выбран показатель ОФВ₁. В то же время приводятся данные, что у пациентов с одинаковыми показателями ОФВ₁ может быть разная степень выраженности эмфиземы и изменения калибра мелких бронхов [38, 136, 157]. В этом случае важное значение приобретает поиск параметров, позволяющих оценить выраженность воспаления в бронхах и прогнозирующих прогрессирование заболевания.

Патофизиологические механизмы заболевания недостаточно изучены. Знания о воспалении дыхательных путей, окислительном стрессе, дисбалансе системы «протеиназы-антипротеиназы», клеточном старении не объясняют в полной мере клеточно-молекулярные аспекты патогенеза ХОБЛ и недостаточную эффективность терапии [49, 53, 116, 216]. Актуальным является определение характера системного воспаления, изучение механизмов регуляции системного воспаления и выявление их взаимосвязи с нарушением дыхательной функции у больных ХОБЛ.

1.3. Роль системного воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких

Ассоциация ХОБЛ с системным воспалением является общепризнанным фактом. Замечено, что воспаление приобретает системный характер с утяжелением течения ХОБЛ и приводит к развитию системных эффектов [34]. Однако механизмы формирования системного воспаления изучены недостаточно. Считается, что системное воспаление формируется в результате секреции цитокинов иммунными клетками и активации клеток врожденного иммунитета.

Достаточно большое количество исследований посвящено изучению роли цитокинов в иммунопатогенезе ХОБЛ [6, 7, 14, 59, 64, 110, 127, 160, 189, 194]. Биологически активные медиаторы участвуют в формировании местного и системного воспаления [88, 106, 109, 176], в развитии патофизиологических эффектов внесистемных проявлений при респираторной патологии [56, 68, 79, 131]. В проведенных исследованиях показано, что нарушение про- и противовоспалительного баланса цитокинов в бронхолегочной ткани и в сыворотке крови отражает формирование очагового и системного воспаления [2, 50, 61].

Ключевым медиатором на всех стадиях воспаления является фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), который участвует в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток. Его провоспалительные эффекты связаны с активацией NF- κ B. Через этот транскрипционный фактор TNF- α индуцирует несколько процессов: экспрессию самого себя, усиление секреции IL-6, IL-8, IL-18, циклооксигеназы-2 и др. [7, 127, 167]. По данным исследований у больных ХОБЛ увеличение концентрации TNF α локально в очаге воспаления ассоциируется с апоптозом альвеолярных клеток, а высокое содержание в системном кровотоке – с развитием кахексии и аутоиммунных реакций [50, 127, 137, 232]. Исследуя роль отдельных цитокинов в патогенезе ХОБЛ, одни исследователи рассматривают IL-6 в качестве предиктора потенциального повреждения эпителия легких с ремоделированием бронхиального дерева и потерей эластичности эпителиальной ткани и связывая с

этим его существенную значимость в развитии эмфиземы легких и прогрессировании патофизиологических процессов у больных с ХОБЛ [39, 194, 205]. Другие исследователи на основе метанализа 33 исследований указывают на отсутствие доказательств о положительной или отрицательной связи между концентрациями IL-6 и тяжестью нарушения функции легких [225]. Но показывают взаимосвязь высокого уровня IL-6, как и TNF α , с внелегочными проявлениями (кахексия, анорексия, атеросклероз, легочная гипертензия), утяжеляющими течение заболевания [32, 225]. С высоким уровнем TGF- β в очаге воспаления связывают качественные изменения структуры легочной ткани [199]. Интерлейкину 4, который является плейотропным цитокином, отводят ключевую роль в развитии аллергических реакций. Этот цитокин регулирует секрецию иммуноглобулинов через дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и переключение синтеза на Ig E. Через IL-4/STAT6 сигнальный каскад он ингибирует дифференцировку Th1-лимфоцитов, синтез IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 и цитотоксическую активность Т-лимфоцитов [1, 2, 16, 39, 201]. В результате снижается противовирусная и противобактериальная защита организма [1]. Несмотря на значительный прорыв в области изучения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при развитии ХОБЛ некоторые из них остаются малоизученными, такие как IL-17. Являясь мощным регулятором нейтрофилов при развитии воспалительных респираторных заболеваний, IL-17 наряду с TNF- α обладает профибротической активностью и регулирует фиброзные процессы во всех структурах бронхолегочной ткани и сосудов [109, 110]. В ряде исследований выявлено участие IL-17 в развитии воспалительных заболеваний и фиброзных изменений в легких [114, 125, 143, 221]. Высокие концентрации IL-17 в крови и биопсийном материале легких были обнаружены у больных с распространенным легочным фиброзом [114].

В развитии системного воспаления у больных ХОБЛ особую роль отводят Т-хелперным лимфоцитам, которые являются компонентом адаптивного иммунитета. Мембрана клеток экспрессирует не только свойственный всем лимфоцитам Т-клеточный рецепторный комплекс (TCR), но и корецепторные молекулы CD4

(CD4⁺-клетки), которые участвуют в распознавании антигена. К основным функциям Т-хелперных лимфоцитов относят регуляцию межклеточного взаимодействия путем синтеза цитокинов и биологически активных молекул [96, 165, 179, 235]. В ряде работ проанализировано состояние клеточного иммунитета и было показано резкое подавление эффекторной функции клеточного звена иммунитета с дефицитом активных Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, HLADR⁺ и нарушением регуляторного потенциала (CD4/CD8 < 1) при тяжелых формах ХОБЛ [165, 190].

Известно, что в идентификации чужеродной структуры и ее уничтожении путем фагоцитоза или эндогенных антибактериальных пептидов участвуют клетки врожденного иммунитета. При отсутствии элиминации патогена клетки врожденного иммунитета подготавливают чужеродные клетки к взаимодействию с Т-лимфоцитами для последующего развития адаптивного иммунного ответа [2, 3]. В зависимости от природы антигена, его количества и других факторов зависит поляризация Т-хелперного иммунного ответа. Данные исследований типа Т-хелперного иммунного ответа при ХОБЛ неоднозначны. Приводятся сведения о преобладании у больных ХОБЛ Th1 типа иммунного ответа, для которого характерно увеличение концентрации IFN- γ и активности альвеолярных макрофагов [67, 73, 190]. Также имеются сведения о развитии Th2 типа иммунного ответа, обусловленного высоким уровнем IL-4 и количеством эозинофилов [201]. В ряде исследований показано активация Th17 иммунного ответа, сопровождающаяся высокой экспрессией IL-17 и инфильтрацией легочной ткани нейтрофилами, способными снижать функцию легких путем разрушения паренхимы протеолитическими ферментами [86, 235].

Известно, что в реализации ответа врожденного иммунитета на воздействие флоготических факторов и повреждение эпителия в тканях бронхолегочной системы ключевую роль играют макрофаги, образовавшиеся в периферической ткани из моноцитов. Эти, так называемые резидентные макрофаги, при активации секретуют цитокины, хемокины и другие медиаторы воспаления, которые в свою очередь способствуют привлечению новых макрофагов для реализации эффекторной фазы иммунного ответа [15, 28, 46, 54]. При развитии системного воспаления

наблюдаются изменения в тканевой резидентной популяции моноклеарных фагоцитов и вклада в них дифференцированных циркулирующих моноцитарных клеток. Имеется мнение, что при системном воспалении за счет классических моноцитов (M1) периферической крови пополняется пул резидентных макрофагов, а неклассических моноцитов (M2) – пул провоспалительных макрофагов [156, 193]. Предполагается, что существует несколько последовательных волн мобилизации моноцитов в ткани к месту воспаления. Как показали экспериментальные исследования *in vitro*, при попадании в ткань на разных этапах воспалительного процесса моноциты подвергаются действию микроокружения с разными сигналами. Под воздействием сигналов на ранних стадиях моноциты поляризуются клетки в M1, на поздних - в M2 [28, 105, 156]. В этом случае ключевую роль в поляризации макрофагов отводят цитокинам. Также высказывается мнение, что поляризованные популяции макрофагов способны в разных условиях переключаться из одного фенотипа в другой. Например, макрофаги M2 после обработки лигандами TLR или IFN- γ могут быть перепрограммированы в M1 [28, 42, 46]. Влияние ИЛ-6 на модуляцию моноцитов, осуществляющих иммунное взаимодействие с Т-лимфоцитами и активно синтезирующих провоспалительные цитокины у больных ХОБЛ, изучено недостаточно [1, 63, 85, 95].

Другой участник клеточного иммунного ответа - нейтрофильные гранулоциты. Они являются компонентом врожденного иммунитета и мультипотентной популяцией иммунных клеток. Обладая большими функциональными возможностями, нейтрофильные гранулоциты участвуют в полноценной реализации адаптивного иммунитета путем секреции большого спектра провоспалительных (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, 7, 9, 17A, 17F, 16, 18), противовоспалительных (IL-1RA, 4, 10, TGF β 1, TGF β 2), иммунорегуляторных цитокинов (IFN α , IFN γ , IL-12, 23) и опосредованного или прямого влияния на Т-клеточные популяции [8, 25, 26, 27, 76]. Свои широкие функциональные возможности нейтрофильные гранулоциты реализуют благодаря широкому спектру мембраносвязанных рецепторов к цитокинам, иммуноглобулинам, мембранным молекулам других клеток и т.д. У клинически здоро-

вых лиц рецепторным путем под влиянием ФНО α , лиганда sTRAIL и ИЛ-4 индуцируется апоптоз нейтрофильных гранулоцитов [27, 31, 132]. В результате активации нейтрофильных гранулоцитов через ITAM - Syk - CARD9 сигналинг запускается синтез цитокина IL-23, индуцирующего образование Th17-клеток [132]. В исследовании И.В. Нестеровой показана возможность ремоделирования фенотипа нейтрофильных гранулоцитов, одновременно экспрессирующих CD64, CD32, CD11b и CD16 рецепторы, которые имеют функциональное значение при инфекционно-воспалительных заболеваниях [25, 27]. В тоже время, особенности фенотипа нейтрофильных гранулоцитов при ХОБЛ мало изучены.

Большой интерес представляют исследования сигнальных систем, как участников системного воспаления. Известна не только роль цитокинов, но и роль эйкозаноидов, ферментов и рецепторов сигнальных систем в развитии многих хронических заболеваний [24, 54, 80, 94, 139, 158]. Имеются немногочисленные данные об участии эндогенной каннабиноидной системы в регуляции системного воспаления [24, 80]. Однако попытки ученых провести анализ функций и взаимодействий этих сигнальных систем в реализации системной воспалительной реакции имеют неоднозначный вывод. Поэтому изучение характера и механизмов иммунорегуляции системного воспаления при бронхолегочной патологии имеет важное для понимания иммунопатогенеза утяжеления течения ХОБЛ и поиска системных биологических молекул-биомаркеров.

1.4. Липидные медиаторы в регуляции системного воспаления

В регуляции системной воспалительной реакции принимает участие большой спектр клеток и медиаторов. При многих воспалительных заболеваниях, в том числе и при ХОБЛ, липидные медиаторы рассматриваются как основные участники индукции и разрешения воспаления [139, 140, 158]. Большинство клеточных про-

цессов, в том числе пролиферация, апоптоз, метаболизм и миграция клеток контролируется сигнальными липидами, к которым относятся жирные кислоты (ЖК), эйкозаноиды, фосфоинозитиды и сфинголипиды.

ЖК и их окисленные производные играют важную роль в активности иммунных клеток и клеточной сигнализации [118, 139, 140, 184, 192]. Их влияние на основные свойства клеточной мембраны иммунных клеток, включая ее текучесть, эластичность, активность экспрессии рецепторов, функциональность встроенных белков, передачу сигнала через липидные рафты, приводит к изменениям в клеточной передаче сигналов и модификации экспрессии физические и химические свойства клеточных мембран оказывают сильное влияние такие параметры как длина цепи, нечетное содержание углерода, насыщенность ЖК [118, 128]. Являясь лигандами для рецепторов иммунных клеток, таких как гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR γ), и рецептор 120, связанный с G-белком (GPR120), ЖК оказывают непосредственное влияние на активацию и синтез белка [184]. Вследствие модификации состава ЖК плазматической мембраны иммунных клеток может изменяться синтез цитокинов. В исследовании Fan YY, показано увеличение скорости синтеза некоторых цитокинов, в частности ФНО α , ИЛ-6, ИЛ8, ИЛ1 β , ИЛ-2, ИЛ10 и ИФН- γ после обработки культуры Т-клеток полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) [101].

Основными субстратами для синтеза провоспалительных и проразрешающих липидных медиаторов являются n-3 и n-6 ПНЖК фосфолипидов клеточных мембран иммунокомпетентных клеток [121, 139, 228, 229]. Основной представитель n-6 ПНЖК - арахидоновая (20:4n-6) ЖК используется для синтеза провоспалительных эйкозаноидов как по липоксигеназному пути (лейкотриен), так и по циклооксигеназному пути (тромбоксан, простагландин) [121]. А эйкозапентаеновая (20:5n-3) из пула n-3 ПНЖК является субстратом прорезольвиновых липидных медиаторов (марезинов, липоксинов, резольвинов, протектинов) и ключевым участником разрешения воспаления [118]. Баланс между n-3 и n-6 ПНЖК определяет путь воспалительной реакции. Преобладание n-6 ПНЖК и дефицит n-3 ПНЖК может способствовать нарушению разрешения воспаления, что следует рассматривать как

важный механизм обострения и прогрессирования респираторной патологии [118, 121, 228, 229].

Принимая во внимание, что состав ЖК мембраны иммунных клеток может непосредственно влиять на иммунный и воспалительный ответы большое значение имеет изучение липидома клеток у больных ХОБЛ. В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на изучении фосфолипидов, индивидуальных ПНЖК и их окисленных производных в эритроцитах, плазме и сыворотке крови [107, 133, 228]. В литературе имеются данные о составе ПНЖК в мокроте и клетках бронхиального эпителия [213]. В тоже время отсутствуют исследования ЖК профиля иммунокомпетентных клеток при ХОБЛ.

В проводимых исследованиях изучается преимущественно влияние пищевых омега-3 ПНЖК на клинические исходы бронхолегочной патологии [211, 213]. Однако в последние годы появились единичные исследования по изучению влияния насыщенных жирных кислот (НЖК), которые также являются компонентами клеточных мембран, на функционирование иммунных клеток [184, 192]. НЖК имеют важное значение в реализации функций клетки, включая энергетический обмен, передачу сигналов и двухслойную структуру мембраны [229]. Большинство НЖК катаболизируется путем митохондриального бета-окисления, образуя ацетил-КоА в качестве субстрата для цикла трикарбоновых кислот. В результате окисления ЖК образуется аденозинтрифосфат (АТФ), что часто сопровождается окислительным стрессом. Существует прямая связь между нарушением метаболизма НЖК и дисфункцией клеточных митохондрий, что приводит к нарушению энергетических процессов, усилению окислительного стресса и развитию апоптоза [107].

Любая модификация состава ЖК и их метаболизма изменяет состояние плазматической мембраны и ее свойства. Изменение липидома клеток играет важную роль в развитии многих заболеваний, при этом значение модификации состава ЖК иммунокомпетентных клеток в патогенезе ХОБЛ изучено недостаточно.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе клинического подразделения Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМВКЛ в рамках темы НИР государственного задания «Механизмы иммунометаболической регуляции системной воспалительной реакции при хронических заболеваниях органов дыхания» (№ госрегистрации 01201352123). Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г., правилами надлежащей клинической практики в РФ (приказ Министерства здравоохранения РФ № 200н от 01.04.2016). Протокол клинического исследования одобрен этическим комитетом Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМВКЛ (Протокол № 5, 18.09.2018 г.). От каждого пациента получено добровольное информированное согласие на обследование и лечение, данные анамнеза и результаты обследования вносились в разработанную индивидуальную карту тематического пациента.

Под наблюдением находилось 269 человек, в том числе 237 пациентов с ХОБЛ, нарушением бронхиальной проходимости I, II и III степени, стабильного течения (средний возраст $55,9 \pm 4,2$ лет). В соответствии со степенью нарушения бронхиальной проходимости сформированы три группы наблюдения. В 1-ю группу (ХОБЛ I) вошли больные ХОБЛ с нарушением бронхиальной проходимости I степени – 67 чел., во 2-ю группу (ХОБЛ II) вошли больные ХОБЛ с нарушением бронхиальной проходимости II степени – 113 чел. и в 3-ю группу (ХОБЛ III) вошли больные ХОБЛ с нарушением бронхиальной проходимости III степени – 57 чел.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз ХОБЛ I, ХОБЛ II и ХОБЛ III стабильного течения, отсутствие обострения в течении двух месяцев до момента обследования и более.

Критерии исключения из исследования: верифицированный диагноз ХОБЛ IV, обострение ХОБЛ в течение последних 2-х месяцев, overlap-синдрома ХОБЛ и бронхиальная астма, метаболический синдром, обострения хронических заболеваний внутренних органов и острые заболевания, прием препаратов ПНЖК в течение последних 3-х месяцев.

В группу контроля вошли 32 условно здоровых человека с нормальными параметрами функции внешнего дыхания. Критериями включения в контрольную группу являлось отсутствие в анамнезе факта курения, профессиональных вредностей, хронической бронхолегочной патологии, аллергических заболеваний и указаний на наличие острых и обострение хронических воспалительных процессов за месяц до момента обследования и более (средний возраст $52,0 \pm 3,4$ года). Группа была сопоставима по полу и возрасту с группами наблюдения. Результаты лабораторных методов исследования принимались как контрольные величины при условии, что они находились в пределах общепринятых нормативных показателей.

Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, клиники, анамнестических и функциональных методов исследования, с учетом рекомендаций программы Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких (*GOLD 2018*), Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (2018 г.) [49, 111]. Сопутствующую патологию диагностировали, используя МКБ–10. Заболевания характеризовались стабильным течением и не противоречили выбранным критериям включения/исключения.

2.1. Материалы и методы исследования

В качестве медицинской документации использовалась индивидуальная карта тематического пациента, включающая разделы анамнез заболевания и жизни пациента, протоколы спирометрии, бодиплетизмографии, данные компьютерной

томографии высокого разрешения, клинического, иммунологического и биохимического исследования сыворотки и цельной крови.

2.1.1. Общеклинические методы исследования

Общеклинические методы исследования включали анализ жалоб, анамнеза заболевания и жизни, факторов риска и частоты обострений заболевания, данные физикального обследования пациента. Для оценки частоты табакокурения рассчитывали индекс курения в единицах Пачки/Лет = Количество сигарет в день x Число лет/20. Клинические симптомы оценивали с использованием валидизированных опросников и оценочных тестов, рекомендованных GOLD 2018, и авторской балльной системы.

Для оценки степени тяжести одышки использовали модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета (Modified British Medical Research Council questionnaire - mMRC). Количественный результат оценивали в баллах от 0 до 4 (табл 1).

Таблица 1 – Опросник mMRC для количественной оценки одышки (Fletcher SM. BMJ 1960; 2: 1662)

количество баллов	оценка одышки	
0 баллов	одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки	<input type="checkbox"/>
1 балл	одышка беспокоит при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение	<input type="checkbox"/>
2 балла	одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в обычном темпе по ровной поверхности	<input type="checkbox"/>
3 балла	одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 метров или через несколько минут по ровной поверхности	<input type="checkbox"/>
4 балла	одышка делает невозможным выход из дома или появляется при одевании и раздевании	<input type="checkbox"/>

Для оценки выраженности симптомов использовали оценочный COPD Assessment Test (CAT), предназначенный для измерения влияния ХОБЛ на жизнь человека (табл. 2).

Таблица 2 - Оценочный тест CAT

Reference: Jones et al. ERJ 2009; 34(3); 648-54

Я никогда не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я постоянно кашляю
У меня в легких нет мокроты	0	1	2	3	4	5	Мои легкие наполнены мокротой
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0	1	2	3	4	5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке
Когда я иду в гору или поднимаюсь на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0	1	2	3	4	5	Когда я иду в гору или поднимаюсь на один лестничный пролет, возникает сильная одышка
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0	1	2	3	4	5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, выходя из дома	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, выходя из дома
Я сплю очень хорошо	0	1	2	3	4	5	Из-за заболевания я сплю плохо
У меня много энергии	0	1	2	3	4	5	У меня совсем нет энергии

Результаты оценивали в баллах в диапазоне от 0 до 40. Выраженность симптомов считали высокой при 10 баллах и более (табл. 3).

Таблица 3 - Оценка результатов теста САТ

количество баллов	оценка влияния заболевания на качество жизни пациента
0–10 баллов	незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента
11–20 баллов	умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента
21–30 баллов	сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента
31–40 баллов	чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента

Для определения степени выраженности кашля и отделения мокроты использовали балльную шкалу: 0 – отсутствие признака, 1 – легкая выраженность признака, 2 – умеренная выраженность признака, 3 – максимальная выраженность признака.

Обследование пациентов включало клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (аппарат «ABACUS JUNIOR» (Франция)), общий анализ мочи («Clinitec», Великобритания).

2.1.2. Функциональные методы исследования

Состояние функции внешнего дыхания (ФВД) оценивали по данным пикфлоуметрии, спирометрии и бодиплетизмографии. Для оценки суточного изменения максимальной объемной скорости выдоха (л/мин) использовали индивидуальный портативный пикфлоуметр Mini-Wright (фирмы Clement Clark Int., Англия). Проводили спирометрию и бодиплетизмографию (аппарат Master Screen Body (Care Fusion, Германия)). Спирометрию проводили в соответствии с протоколом Европейского респираторного общества «Стандартизация легочных функциональных тестов» [113]; Федеральными клиническими рекомендациями по использованию метода спирометрии [48]. Исследование проводилось в утренние часы натощак или через 2 часа после еды. Определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), пиковую скорость выдоха (ПСВ), резервный объем выдоха, емкость вдоха и расчетные показатели - индекс Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ), индекс

Генслера (ОФВ₁/ФЖЕЛ). Должные значения рассчитывали в соответствии с рекомендациями GLI 2012 (Global Lung function Initiative, ERS Global Lung, 2012). Обратимость бронхиальной обструкции оценивали с помощью бронходилатационного теста с использованием β_2 -агониста короткого действия (сальбутамол 400 мкг). Результат оценивали через 15 мин. Вычисляли отношение абсолютного прироста показателя ОФВ₁ к исходному по формуле $\Delta \text{ОФВ}_1 (\%) = ((\text{ОФВ}_1 \text{ дилат.}, \text{ мл} - \text{ОФВ}_1 \text{ исх.}, \text{ мл}) / \text{ОФВ}_1 \text{ исх.}, \text{ мл}) \times 100 \%$. В случае прироста ОФВ₁ ≥ 200 мл и 12 % от исходного результат считали положительным [48].

Статические легочные объемы и ёмкости легких оценивали методом бодиплетизмографии [35, 62, 93, 177]. Определяли бронхиальное сопротивление на вдохе (R_{IN}) и на выдохе (R_{EX}), общую ёмкость легких (ОЕЛ), функциональную остаточную ёмкость легких (ФОЕ), которая характеризуется как внутригрудной объем газа и включает в себя вентилируемые и плохо вентилируемые объемы. Также определяли остаточный объем легких (ООЛ) и его долю в структуре общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ). Анализ легочных объемов проводился с использованием должных значений, которые рассчитываются по формулам, предложенными ERS и ATS (2005) и результаты выражаются в процентах от должного значения [113, 170, 177, 223]. При оценке результатов использовали показатели нормы и градации отклонений объемов и емкостей легких от нормы, предложенные Каменевой М.Ю. [17, 18]. При наличии обструкции дыхательных путей и увеличения ФОЕ, ООЛ и его доли в ОЕЛ в сочетании с повышенным или нормальным показателем бронхиального сопротивления на выдохе диагностировали гиперинфляцию и преобладание эмфизематозного фенотипа заболевания [47]. При наличии обструкции дыхательных путей и увеличения бронхиального сопротивления на выдохе на фоне нормальных показателей легочных емкостей и объемов диагностировали преобладание у пациента бронхитического фенотипа.

Пациентам проводили рентгенологическое исследование органов грудной клетки (рентген-аппарат «РУМ–20» (Россия), компьютерный томограф «НИТАСНИ SCENARIA» (Япония)) и электрокардиографическое исследование (аппарат «ЭК 4Т–02»).

2.1.3. Лабораторные методы исследования

2.1.3.1. Иммунологические методы исследования

У пациентов определяли содержание в сыворотке крови цитокинов IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- γ , TNF- α . Использовали метод проточной цитометрии, принцип мультиплексного количественного анализа (цитометр «BD FACS Canto II» (тест-система «Cytometric Bead Array – Human Th1/Th2/Th17 Kit», BD, США)). Полученные результаты обрабатывали в программе «FCAP 3.0» (BD, США). Для определения уровня IL-21 и TGF- β 1 использовали метод иммуноферментного анализа (тест-наборы «Human IL-21 DuoSet ELISA» и «Human TGF-beta 1 DuoSet ELISA», «R&D Systems», США). результаты которого учитывали с помощью спектрофотометра «PowerWave» (BioTek, США) на длине волны 540 нм. Полученные величины выражали в пг/мл.

У пациентов с ХОБЛ варианты Т-хелперного ответа иммунной системы выделяли на основании анализа уровней цитокинов, являющихся индукторами дифференцировки Th1 и Th17 субпопуляций лимфоцитов. Для определения типа Т-хелперного иммунного ответа пользовались индексом баланса цитокинов, который характеризует превалирующую направленность поляризации Th-0 лимфоцитов: INF- γ /IL-17A (Th 1/Th 17 пути иммунного ответа).

Проводили анализ клеток, экспрессирующих мембранный рецептор к IL-6: количество Т-хелперов (CD4⁺CD126⁺); циркулирующих Т-лимфоцитов (CD3⁺CD126⁺); моноцитов (моноциты CD14⁺CD126⁺ или mon CD14⁺CD126⁺) и нейтрофильных гранулоцитов (гранулоциты CD126⁺или gran CD126⁺). В качестве маркирующих агентов использовали CD45⁺ (APC-H7), CD3⁺ (FITC), CD4⁺ (PE-Cy7), CD126⁺(APC). Уровень экспрессии поверхностных маркеров измеряли на цитометре («BD FACS CantoII», реагенты фирмы BD (США)). Для обработки результатов использовали программу «FACS Diva» (фирма «BD», США). Количество клеток, экспрессирующих рецепторы, выражали в процентах.

2.1.3.2. Биохимические методы исследования

Хроматографическое исследование липидов. Образцы крови собирали в пробирки Vacutainer с ЭДТА. Лейкоциты периферической крови выделяли градиентом фикоколл-верографин. Путем лизиса клеток в среде выделения (сахароза 0,75М + ЭДТА $5 \cdot 10^{-5}$ М + БСА 0,5% + фосфатный буфер 0,01М) получали мембраны лейкоцитов. Экстракцию липидов из мембран лейкоцитов проводили по методу Bligh, Dyer (1959). Использовали систему растворителей хлороформ-метанол, 1:2 (об/об), затем добавляли хлороформ-метанол (1:1 об/об) и 0,9 % раствор хлорида натрия до полного разделения фаз. Выделяли липидную фазу, из которой получали метиловые эфиры ЖК по методу Carreau, Duback (1978). Для этого добавляли к липидному образцу 1% раствор Na в метаноле. Кислым метанолизом в присутствии 5% HCl в метаноле и при нагревании в течении 15 мин при 50°C проводили метилирование ЖК. Проводили экстракцию метиловых эфиров гексаном и очищали микротонкослойной хроматографией в бензоле. Перерастворенные в гексане метиловые эфиры ЖК анализировали на газожидкостном хроматографе Shimadzu GC-2010 (Япония) с пламенно-ионизационным детектором, капиллярной колонкой (0,25 мм × 30 м) с привитой фазой Supelcowax 10. Температура колонки 210°C, температура детектора 250°C. В качестве газа-носителя использовался гелий. ЖК идентифицировали по относительным временам удерживания и значениям эквивалентной длины цепи. Результаты выражали в процентах от общего количества ЖК.

Исследование эйкозаноидов в крови. В сыворотке крови определяли количество стабильных метаболитов эйкозаноидов – тромбоксана В2 (ТХВ2) и лейкотриена В4 (ЛТВ4). ТХВ2 и ЛТВ4 выделяли с помощью миниколонок (Minicolumns for Sample Preparation, США), количество определяли иммуноферментным методом (тест-система Biotrak EIA system («Amersham Biosciences», Великобритания)). Измерение проводили в плоскодонных 96-луночных планшетах на спектрофотометре («Biotek Power Wave», США).

Исследование эндоканнабиноидных рецепторов на клетках крови. Для оценки экспрессии каннабиноидных рецепторов 2-го типа на мононуклеарных лейкоцитах (МЛ) использовали соответствующие антитела (Santa Cruz Biotechnology,

США). Результаты анализировали методом проточной цитофлюорометрии (цитометр «FACSCalibur» (Becton Dickinson, США)). На основе комбинации прямого и бокового светорассеяния, размера клеток устанавливали гейт (окно) популяции клеток. Результаты учитывали путем подсчета 10 000 клеток в гейте.

2.2. Клиническая характеристика обследованного контингента

Клинико-функциональные параметры обследованных лиц представлены в таблице 4.

У пациентов с ХОБЛ I (1-я группа) (среднее значение ОФВ₁ 88,16%; ОФВ₁/ФЖЕЛ 64,93%) заболевание диагностировано менее 3-х лет назад. В 82 % случаев пациенты указывали на факт курения в настоящее время и 18 % курили в прошлом. Индекс курения среди курящих составил в среднем 16,3 пачки/лет. Пациенты преимущественно отмечали одышку при сильной физической нагрузке. Одышку при быстрой ходьбе отмечали 29 % пациентов.

Результаты САТ-теста свидетельствовали, что пациенты 1-й группы отмечали незначительное влияние болезни на качество их жизни. По данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) в 88% случаев определялась экспираторная воздушная ловушка, в 67% случаев – признаки поражения бронхов (расширение, деформация сегментарных, субсегментарных бронхов; утолщение стенок бронхов), в 40% случаев – единичные участки эмфиземы различных типов. Обострение заболевания 1 раз в год отмечали 40% пациентов.

Среди больных 76% имели 1 или 2 сопутствующих заболевания. Гипертоническая болезнь I-II стадии в анамнезе была у 48 %, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь - 21%, стабильная стенокардия напряжения I-II ФК - 22% больных.

У пациентов с ХОБЛ II (2-я группа) (среднее значение ОФВ₁ 65,44%; ОФВ₁/ФЖЕЛ 57,53%) давность заболевания составила от 4 до 6 лет.

Таблица 4 – Клинико-функциональная характеристика обследованных пациентов

Показатели	Контрольная группа n=32	Пациенты ХОБЛ, n= 237		
		ХОБЛ I, n= 67	ХОБЛ II, n=113	ХОБЛ III, n=57
Возраст, годы	52,0 ± 3,4	53,9 ± 3,7	56,5 ± 4,5	57,5 ± 4,8
Мужчины/женщины, чел.	24/8	45/22	75/38	47/10
Статус курения, чел: курящие/бывшие курящие	0/0	55/12	54/59	14/ 43
Индекс курения: пачек/лет	0	16,33 ± 3,13	29,7 ± 6,21	32,5 ± 5,77
Давность заболевания, годы	0	2,26 ± 0,38	5,16 ± 0,78	6,28 ± 0,96
ОФВ ₁ постбронхо- дилатационный, % от должного	103,84 ± 2,30	88,16 ± 1,46*	65,44 ± 1,70**	45,80 ± 0,73**
ФЖЕЛ постбронхо- дилатационный, % от должного	100,17 ± 2,12	116,28 ± 2,32	94,74 ± 2,17**	77,22 ± 1,97**
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ пост- бронходилатационный, % от должного	83,01 ± 1,80	64,93 ± 1,34	57,53 ± 2,14	43,52 ± 2,76
СО в выдыхаемом воздухе (СО Hb), %	1,04 ± 0,02	1,38 ± 0,38	1,09 ± 0,22	0,96 ± 0,34
mMRC-тест, баллы	0	0,29 ± 0,11	0,88 ± 0,09	1,54 ± 0,16
САТ-тест, баллы	0	7,41 ± 0,31	15,65 ± 0,28	29,45 ± 0,43
Количество обострений в течение года	0	0,4 ± 0,16	1,35 ± 0,09	2,36 ± 0,15
Количество сопутствующих заболеваний на одного пациента	0	1,8 ± 0,36	2,23 ± 0,15	3,27 ± 0,19
КТВР признаки ХОБЛ абс. число/% от числа в группе:				
- признаки поражения bronхов	-	49 / 67,2	78 / 69,0	46 / 81,4
- экспираторная воздушная ловушка;	-	59 / 88,1	113 / 100	57 / 100
- наличие единичных участков эмфиземы различных типов;	-	27 / 40,3	76 / 67,2	41 / 71,9
- наличие зон объемов легких с пониженной плотностью;	-	7 / 10,4	19 / 16,8	16 / 27,4
- «мозаичность» легочной ткани;	-	15 / 22,4	47 / 41,6	31 / 54,5
- симптом «дерева в почках»	-	-	9 / 8,0	10 / 18,4
-наличие бронхоэктазов	-	-	19 / 16,8	26 / 45,5

Примечание: Статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля: ** - p<0,01, *** - p<0,001; статистическая значимость различий между группами пациентов с разными степенями тяжести ХОБЛ: # - p<0,05, ## - p<0,01, ### - p<0,001, (t-критерий Стьюдента).

Из них 47,7% лиц указывали на факт курения в настоящее время и 52,3 % – на курение в прошлом (табл. 4). Индекс курения составил в среднем 29,7 пачки/лет. Одышку при быстрой ходьбе или при подъеме в горку отмечали 88% больных.

Результаты САТ-теста свидетельствовали, что пациенты 2-й группы (ХОБЛ II) отмечали умеренное влияние болезни на качество их жизни, обострения заболевания были 1-2 раза в год. По данным КТВР в 100 % случаев определялась экспираторная воздушная ловушка, в 60% случаев – признаки поражения бронхов, в 67 % случаев – единичные участки эмфиземы различных типов, в 41 % - поражение бронхиол. У 80% пациентов в анамнезе были 2 или 3 сопутствующих заболевания. В 34% случаев встречалась гипертоническая болезнь II стадии, в 26% - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, в 24% - стабильная стенокардия напряжения I-II ФК, в 18% - недостаточность витамина D, в 14% - атеросклероз брахиоцефальных сосудов, в 11% - сахарный диабет и в 8% - недостаточность питания.

У пациентов с ХОБЛ III (3-я группа) (среднее значение ОФВ₁ 45,80%; ОФВ₁/ФЖЕЛ 43,54%) заболевание диагностировано 6 лет назад и более. Из них 24,5 % случаев указывали на факт курения в настоящее время и 75,4 % – на курение в прошлом. Индекс курения составил в среднем 32,5 пачки/лет. Половина пациентов отмечала одышку при ходьбе по ровному месту в привычном для себя темпе, вторая половина - одышку при быстрой ходьбе.

Пациенты 3-й группы отмечали умеренное влияние болезни на качество их жизни по результатам САТ-теста, но более выраженное, чем у пациентов 2-й группы. Обострения заболевания у пациентов 3-й группы были 2-3 раза в год. По данным КТВР в 100 % случаев определялась экспираторная воздушная ловушка, в 81 % случаев – признаки поражения бронхов, в 71,9 % случаев – единичные участки эмфиземы различных типов, в 54 % - поражение бронхиол. В этой группе на одного пациента приходилось 3 или 4 сопутствующих заболевания. Сопутствующая патология была представлена преимущественно гипертонической болезнью II стадии (35 %), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (28%), стабильной стенокардией напряжения I-II ФК (26%), атеросклерозом брахиоцефальных сосудов (17%).

Недостаточность витамина D (16%), сахарный диабет (14%), недостаточность питания (13%) и остеопороз 1-2 степени (9%).

2.3. Методы информационно-аналитической обработки материала

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета статистических программ «Statistica 6.1». Нормальность эмпирического распределения количественных показателей проверяли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова, гомогенность дисперсии – критерия Левена. Для решения проблемы множественных сравнений использовали поправку Бонферрони.

В случае нормального распределения признаков данные представляли в виде среднего значения (M), стандартной ошибки среднего (m), стандартного квадратичного отклонения (σ). В случае параметров с отличным от нормального распределения, данные представляли в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартиля (LQ-UQ).

Применяли параметрические и непараметрические методы сравнения статистических совокупностей. Оценку различий между выборками проводили с использованием t -критерия Стьюдента (при условии гомогенности дисперсий групп сравнения по критерию Левена). При сравнении несвязанных групп использовали t -критерий Стьюдента для независимых выборок. Проблема множественных сравнений решалась применением поправки Бонферрони. Если закон распределения исследуемых признаков отличался от нормального, применяли непараметрические критерии: U -критерий Манна–Уитни (для парных независимых совокупностей), критерий Краскелла–Уоллиса (для множественных независимых совокупностей).

Взаимосвязь количественных признаков с нормальным распределением изучали, используя корреляционный критерий Пирсона, признаков с распределением, отличным от нормального – корреляционный критерий Спирмена. С целью выявления максимальных корреляционных связей в группах обследуемых и определения информативных признаков для получения наилучших проекций совокупности

точек наблюдения в пространство меньшей размерности использовались корреляционный анализ и метод главных компонент. Для классификации объектов использовался кластерный анализ с применением метода k -средних, позволяющий минимизировать показатель качества, определенный как сумма квадратов всех точек, входящих в кластерную область до центра кластера. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

3.1 Состояние легочной функции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

У больных ХОБЛ проведен анализ параметров общей структуры объемов и емкости легких, бронхиального сопротивления при разной степени нарушения бронхиальной проходимости. Оценивали совокупность таких параметров, как ЖЕЛ, ОФВ₁, соотношение ОФВ₁/ЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ, R_{IN} и R_{EX}, E_{вд}, ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ и соотношение ООЛ/ОЕЛ.

По данным исследования у пациентов с ХОБЛ I в 26% случаев соотношение постбронхиального ОФВ₁/ФЖЕЛ составило 64,5%, средний уровень постбронходилатационного ОФВ₁ - 98,8%. Параметры статических объемов и емкостей легких E_{вд}, ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ и соотношение ООЛ/ОЕЛ, R_{IN} и R_{EX}, находились в пределах должных величин и были сопоставимы с контрольными показателями (табл. 5).

У пациентов с ХОБЛ I в 46% случаев соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ составило 63,9%, средний уровень ОФВ₁ - 89,4%, показатели бронхиального сопротивления были выше границы нормы (табл. 5). Выявлено увеличение R_{IN} в 2 раза ($p < 0,01$) и R_{EX} в 4 раза ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Параметры статических объемов и емкостей легких E_{вд}, ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ и соотношение ООЛ/ОЕЛ находились в пределах должных величин и статистически значимо не различались с контрольной группой. Изменение параметров указывало на преимущественно бронхитический тип нарушений.

Таблица 5 – Показатели легочной функции у больных ХОБЛ I, (Ме, Q25- Q75)

Показатели (% от должного)	Границы нормы (Каменева М.Ю., 2005)	Контрольная группа n=33	Пациенты ХОБЛ I, n= 67		
			Отсутствуют изменения параметров бодиплетизмографии n=17	Бронхитический тип n=31	
ЖЕЛ		103,19 (93,30; 109,70)	100,05 (76,10; 124,00)	118,95 (103,05; 125,00)	Эмфизематозный тип n=19 126,80 (124,00; 129,90)
ОФV1 постбронходилатационный,	-	98,69 (91,00; 106,00)	98,76 (90,50; 106,91)	89,35 (83,45; 95,25)	95,02 (94,70; 98,60)
ОФV1/ЖЕЛ постбронходилатационный		80,62 (71,17; 90,10)	71,87 (66,24; 77,50)	66,43 (60,37; 74,60)	69,02 (62,44; 75,90)
ОФV1/ФЖЕЛ постбронходилатационный		82,80 (77,36; 85,03)	64,48 (61,57; 67,39)	63,90 (60,36; 67,53)	61,59 (59,06; 63,93)
E _{вд}	80-120	98,42 (95,20; 102,30)	107,00 (100,60; 110,45)	105,80 (94,00; 128,10)	113,28 (109,10; 136,50)
R _{in} , kPa*s/L	<0,30	0,16 (0,12; 0,22)	0,15 (0,12; 0,18)	0,34** (0,23; 0,46)	0,40* (0,34; 0,46)
R _{ex} , kPa*s/L	<0,30	0,19 (0,12; 0,26)	0,21 (0,19; 0,22)	0,69** (0,48; 0,91)	0,58** (0,57; 0,67)
ФОЕ	85 - 140	93,28 (80,00; 99,00)	127,50 (112,90; 135,60)	106,20 (83,00; 112,20)	141,98*# (120,95; 157,00)
ООЛ	85 - 140	92,88 (78,50; 106,50)	126,05 (120,95; 128,35)	108,25 (87,45; 127,60)	155,48*# (145,50; 160,70)
ОЕЛ	81 – 125	97,35 (89,60; 102,00)	111,75 (108,55; 116,40)	106,65 (92,80; 113,25)	122,94 (121,10; 128,20)
ООЛ/ОЕЛ	< 140	90,47 (78,00; 100,90)	104,35 (99,25; 104,75)	98,20 (88,75; 104,65)	121,40 (113,20; 123,70)

Примечание: (*) -статистическая значимость различий с группой контроля: * - p<0,05; ** - p < 0,01; (#) - статистическая значимость различий между группами пациентов с эмфизематозным и бронхитическим типами ХОБЛ: # - - p<0,05.

В 28 % случаев соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ составило 61,6%, средний уровень постбронходиляционного ОФВ1 составил 95% от должного, а показатели $E_{вд}$, ФОЕ, ООЛ были выше должных величин. Установлено увеличение ФОЕ и ООЛ на фоне ОЕЛ в пределах должных величин, что говорит о формировании гиперинфляции, характеризующую эмфизематозный тип ХОБЛ. У этих пациентов ФОЕ было выше на 52,2% ($p < 0,01$), ООЛ – на 67,4% ($p < 0,01$) относительно значений контрольной группы. Отмечалось увеличение R_{IN} в 2,5 раза ($p < 0,01$) и R_{EX} в 3 раза ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными значениями.

Следует отметить, что у пациентов с эмфизематозным типом показатели статических объемов легких ФОЕ и ООЛ превышали на 34% ($p < 0,05$) и 43,6% ($p < 0,05$) соответственно аналогичные показатели у больных с бронхитическим типом ХОБЛ.

У пациентов с ХОБЛ II в 8 % случаев соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ составило 55,3%, средний уровень ОФВ1 составил 76,4%, показатели $E_{вд}$, ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, соотношение ООЛ/ОЕЛ, бронхиального сопротивления находились в границах должных величин и статистически значимо не различались с показателями в контрольной группе (табл. 6).

У пациентов с ХОБЛ II в 24 % случаев соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ составило 63,7%, средний уровень ОФВ1 составил 71,8%, показатели $E_{вд}$, ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, соотношение ООЛ/ОЕЛ находились в границах должных величин, статистически значимо не отличаясь от показателей в контрольной группе (табл. 6). Бронхиальное сопротивление на вдохе было выше в 2,4 раза ($p < 0,01$) и на выдохе – в 3,2 раза ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой, что указывало на бронхитический тип ХОБЛ.

У 68 % больных ХОБЛ II соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ составило 55,5%, средний уровень ОФВ1 составил 65,8%, показатели ФОЕ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ бронхиального сопротивления были выше должных величин, что свидетельствовало о развитии гиперинфляции, характерной для эмфизематозного типа.

Таблица 6 – Показатели легочной функции у больных ХОБЛ II, (Ме, Q25- Q75)

Показатели % от должного	Границы нормы (Каменева М.Ю., 2005)	Контрольная группа n=33	Пациенты ХОБЛ II, n= 113		
			Отсутствуют изменения параметров бодиплетизмографии n=9	Бронхитический тип n=27	Эмфизематозный тип n=77
ЖЕЛ		103,19 (93,30; 109,70)	100,05 (76,10; 124,00)	99,42 (93,60; 106,10)	99,65 (90,00; 106,60)
ОФV1 постбронходилатационный	-	98,69 (91,00; 106,00)	76,40 (69,60; 79,20)	71,81 (67,80; 75,80)	65,78 (57,80; 72,08)
ОФV1/ЖЕЛ постбронходилатационный		80,62 (71,17; 90,10)	55,88 (52,90; 58,86)	61,97 (59,49; 63,71)	61,73 (51,40; 69,62)
ОФV1/ФЖЕЛ постбронходилатационный		82,80 (77,36; 85,03)	55,32 (45,49; 65,14)	63,74 (60,71; 68,15)	55,53 (49,17; 61,60)
E _{вд} ,	80-120	98,42 (95,20; 102,30)	74,35 (60,50; 88,20)	85,77 (80,20; 91,80)	84,13 (51,24; 98,46)
R _{IN} , kPa*s/L	>0,30	0,16 (0,12; 0,22)	0,15 (0,12; 0,18)	0,38* (0,25; 0,52)	0,40* (0,32; 0,49)
R _{EX} , kPa*s/L	>0,30	0,19 (0,12; 0,26)	0,21 (0,19; 0,22)	0,61* (0,40; 0,95)	0,67* (0,47; 0,76)
ФОЕ	85 - 140	93,28 (80,00; 99,00)	129,30 (122,70; 135,90)	118,73 (104,89; 137,48)	149,94*# (133,85; 162,35)
ООЛ	85 - 140	92,88 (78,50; 106,50)	123,80 (120,90; 126,70)	111,46 (100,70; 122,40)	178,05*# (149,80; 197,10)
ОЕЛ	81 – 125	97,35 (89,60; 102,00)	100,15 (90,10; 110,20)	96,54 (90,30; 110,50)	119,41 (110,20; 125,00)
ООЛ/ОЕЛ	< 140	90,47 (78,00; 100,90)	112,55 (99,50; 125,60)	113,88 (99,96; 119,35)	147,09* (134,80; 164,97)

Примечание: (*) - статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля: * - p<0,05; ** - p < 0,01; (#) - статистическая значимость различий между группами пациентов с эмфизематозным и бронхитическим типами ХОБЛ: # - - p<0,05.

Установлено увеличение ФОЕ на 60,7% ($p < 0,01$), ООЛ на 91,7% ($p < 0,01$) и соотношения ООЛ/ОЕЛ на 62,6% ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Отмечалось увеличение R_{IN} в 2,5 раза ($p < 0,01$) и R_{EX} – в 3,5 раза ($p < 0,01$) относительно показателей контрольной группы.

Сравнительный анализ показал, что у пациентов с эмфизематозным типом показатель ФОЕ был выше на 26% ($p < 0,05$) и ООЛ – на 59,7% ($p < 0,05$), чем у больных с бронхитическим типом ХОБЛ.

У пациентов с ХОБЛ III в 17,5 % случаев соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ составило 51,8%, средний уровень ОФВ1 составил 46,7%, показатели $E_{вд}$, ФОЕ, ОЕЛ, ООЛ, соотношение ООЛ/ОЕЛ находились в границах должных величин и не отличались от контрольных значений (табл. 7). В этой группе выявлено увеличение R_{IN} в 2,8 раза ($p < 0,01$) и R_{EX} в 6,4 раза ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Изменение параметров указывало на бронхитический тип ХОБЛ.

У 82,5% больных ХОБЛ III соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ составило 45,9%, ОФВ1 до 42,8%. Отмечалось увеличение ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, соотношения ООЛ/ОЕЛ и снижение $E_{вд}$ относительно должных величин, что свидетельствовало о развитии гиперинфляции, характерной для эмфизематозного типа. Установлено увеличение ФОЕ на 99,4% ($p < 0,01$), ООЛ на 150% ($p < 0,01$), ОЕЛ на 37,8% ($p < 0,05$) и доля ООЛ в ОЕЛ на 80,8% ($p < 0,01$). Выявлено увеличение бронхиального сопротивления на вдохе в 3 раза ($p < 0,01$) и на выдохе в 6 раз ($p < 0,01$) относительно показателей контрольной группы.

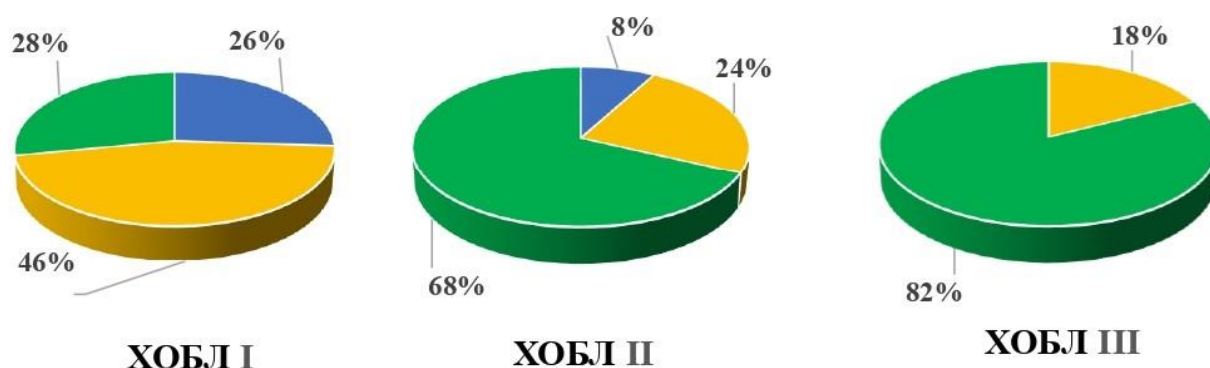
В результате сравнительного анализа установлено, что у больных с эмфизематозным типом ХОБЛ показатель ФОЕ превышал на 51,5% ($p < 0,05$), ООЛ – на 76,6% ($p < 0,05$) и соотношение ООЛ/ОЕЛ – на 43% ($p < 0,05$) аналогичные показатели у больных с бронхитическим типом ХОБЛ.

Таким образом, у больных ХОБЛ I в 46% случаев формируется бронхитический и в 26% - эмфизематозный тип (рис. 1).

Таблица 7 – Показатели легочной функции у больных ХОБЛ III, (Me, Q25- Q75)

Показатели % от должного	Границы нормы (Каменева М.Ю., 2005)	Контрольная группа n=33	Пациенты ХОБЛ III, n= 57	
			Бронхитический тип n=10	Эмфизематозный тип n=47
ЖЕЛ		103,19 (93,30; 109,70)	86,52 (80,40; 98,20)	85,02 (69,80; 95,00)
ОФV1 постбронходилатационный	-	98,69 (91,00; 106,00)	41,68 (37,70; 48,20)	42,77 (38,50; 49,17)
ОФV1/ЖЕЛ		80,62 (71,17; 90,10)	51,77 (48,57; 61,31)	50,86 (40,95; 60,90)
постбронходилатационный		82,80 (77,36; 85,03)	46,70 (40,60; 54,20)	45,90 (39,75; 52,66)
ОФV1/ФЖЕЛ		98,42 (95,20; 102,30)	84,56 (78,46; 90,52)	77,87* (62,70; 96,60)
постбронходилатационный	80-120	0,16 (0,12; 0,22)	0,45** (0,31; 0,58)	0,47** (0,29; 0,52)
R_{IN} , kPa*s/L	>0,30	0,19 (0,12; 0,26)	1,21** (0,58; 1,55)	1,13** (0,48; 1,43)
R_{EX} , kPa*s/L	>0,30	93,28 (80,00; 99,00)	122,76 (108,68; 138,48)	186,03**# (139,30; 228,70)
ФОЕ	85 - 140	92,88 (78,50; 106,50)	131,44 (116,64; 138,44)	232,16**# (172,40; 269,00)
ООЛ	85 - 140	97,35 (89,60; 102,00)	105,36 (92,48; 110,46)	134,17* (107,20; 149,00)
ОЕЛ	81 – 125	90,47 (78,00; 100,90)	114,38 (98,39; 120,35)	163,59*# (151,00; 172,20)
ООЛ/ОЕЛ	< 140			

Примечание: (*) - статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; (#) - статистическая значимость различий между группами пациентов с эмфизематозным и бронхитическим типами ХОБЛ; # - $p < 0,05$.



■ - изменения отсутствуют ■ - эмфизематозный тип (гиперинфляция) ■ - бронхитический тип

Рисунок 1– Распределение бронхитического и эмфизематозного типа среди больных ХОБЛ с различной степенью нарушения бронхиальной проходимости.

По мере прогрессирования ограничения скорости воздушного потока и тяжести заболевания у больных ХОБЛ увеличивается ФОЕ, ООЛ и соотношение ООЛ/ОЕЛ, характеризующие гиперинфляцию и развитие эмфизематозного типа. Так, у пациентов с ХОБЛ II эмфизематозный тип определяется в 68%, с ХОБЛ III – в 82% случаев.

3.2. Цитокиновый статус у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Характер ответа иммунной системы у обследуемых пациентов определяли по уровню провоспалительных цитокинов интерлейкин-6, -17А, -21, IFN- γ и TNF- α , а также противовоспалительных - интерлейкин-4, -10 и TGF- β 1.

Анализ показал различие уровней сывороточных цитокинов у больных ХОБЛ стабильного течения в зависимости от тяжести заболевания (табл. 8).

Таблица 8 – Цитокины сыворотки крови у обследованных больных ХОБЛ

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа n=32 (к)	Пациенты ХОБЛ, n= 237		
		ХОБЛ I, n= 67 (1)	ХОБЛ II, n=113 (2)	ХОБЛ III, n=57 (3)
IL-4	77,86 ± 1,12	50,37 ± 1,08 p _{1-к} < 0,01	53,23 ± 1,07 p _{2-к} < 0,01	86,19 ± 1,33 p ₃₋₁ < 0,01 p ₃₋₂ < 0,05
IL-6	37,96 ± 1,14	51,79 ± 2,10 p _{1-к} < 0,01	67,50 ± 1,99 p _{2-к} < 0,01 p ₂₋₁ < 0,05	81,18 ± 1,08 p _{3-к} < 0,001 p ₃₋₁ < 0,05 p ₃₋₂ < 0,05
IL-10	32,37 ± 1,06	39,27 ± 0,95 p _{1-к} < 0,05	55,78 ± 0,68 p _{2-к} < 0,001 p ₂₋₁ < 0,05	72,48 ± 1,61 p _{3-к} < 0,001 p ₃₋₁ < 0,01 p ₃₋₂ < 0,05
IFN-γ	103,62 ± 1,89	259,71 ± 1,45 p _{1-к} < 0,001	135,42 ± 2,15 p _{2-к} < 0,05 p ₂₋₁ < 0,01	137,99 ± 4,01 p _{3-к} < 0,05 p ₃₋₁ < 0,05
IL-17A	378,25 ± 4,26	469,45 ± 4,99 p _{1-к} < 0,05	506,78 ± 5,20 p _{2-к} < 0,05	596,28 ± 6,67 p _{3-к} < 0,01 p ₃₋₁ < 0,05 p ₃₋₂ < 0,05
IL-21	75,48 ± 1,16	118,68 ± 3,78 p _{1-к} < 0,01	148,78 ± 5,25 p _{2-к} < 0,01 p ₂₋₁ < 0,05	220,26 ± 5,96 p _{3-к} < 0,001 p ₃₋₁ < 0,05 p ₃₋₂ < 0,05
TGF-β	149,85 ± 1,96	167,48 ± 2,78	182,04 ± 2,69 p _{2-к} < 0,05	263,08 ± 2,41 p _{3-к} < 0,01 p ₃₋₁ < 0,01 p ₃₋₂ < 0,05
TNF-α	46,19 ± 1,05	82,39 ± 1,15 p _{1-к} < 0,001	59,90 ± 0,54 p _{2-к} < 0,05 p ₂₋₁ < 0,05	88,06 ± 1,83 p _{3-к} < 0,01 p ₃₋₂ < 0,05

Примечание: достоверность различий: p_{1-к}, p_{2-к}, p_{3-к} – с контрольной группой; p₂₋₁ – между ХОБЛ II и ХОБЛ I; p₃₋₁ – между ХОБЛ III и ХОБЛ I; p₃₋₂ – ХОБЛ III и ХОБЛ II.

Изменение цитокинового профиля у больных ХОБЛ I характеризовалось увеличением уровня провоспалительных цитокинов IFN-γ на 150,6% (p < 0,001), TNF-α на 78,4% (p < 0,001), IL-6 на 36,4% (p < 0,01), IL-21 на 57,2% (p < 0,01), IL-17A на 24% (p < 0,05) и противовоспалительного IL-10 на 21,3% (p < 0,05) относительно

контрольных значений. Уровень IL-4 был на 35,3% ($p < 0,01$) ниже контрольного показателя.

У больных ХОБЛ II цитокиновый профиль характеризовался статически значимым увеличением концентрации провоспалительного IL-21 на 97,2 % ($p < 0,01$), IL-17A - 34 % ($p < 0,05$), IL-6 - 77,8% ($p < 0,01$), а также IFN- γ - 30,7% ($p < 0,05$), TNF- α - 29,7% ($p < 0,05$), TGF- β - 21,5% ($p < 0,05$) и противовоспалительного цитокина IL-10 - 72,3% ($p < 0,001$) по отношению к показателям контрольной группы. Отмечалось снижение относительно контрольных значений уровня IL-4 на 31,6% ($p < 0,01$).

Сравнительный анализ показал, что у больных ХОБЛ II уровни IL-6, IL-21, IL-10 были выше на 30,3% ($p < 0,05$), 25,4% ($p < 0,05$), 42 % ($p < 0,05$) соответственно относительно показателей у больных ХОБЛ I. А уровни IFN- γ и TNF- α у больных ХОБЛ II были ниже на 47,9% ($p < 0,01$) и на 27,3% ($p < 0,05$) соответственно, по сравнению с ХОБЛ I.

У больных ХОБЛ III было увеличено содержание IL-21 на 191,8 % ($p < 0,001$), IL-17A на 57,6 % ($p < 0,01$), TGF- β на 57,5 % ($p < 0,01$), IL-6 на 113,9 % ($p < 0,001$), IFN- γ на 33,2 % ($p < 0,05$), TNF- α на 90,6 % ($p < 0,01$) и интерлейкина-10 на 123,9 % ($p < 0,001$) относительно контрольных показателей. Содержание IL-4 было сопоставимо с показателем в контрольной группе.

У больных ХОБЛ III уровни IL-21, IL-6, IL-17A, TGF- β , IL-10, IL-4 превышали на 85,6% ($p < 0,001$), 56,7% ($p < 0,05$), 27% ($p < 0,05$), 57,1% ($p < 0,01$), 84,6% ($p < 0,01$), 71% ($p < 0,01$), соответственно значение аналогичных показателей у больных ХОБЛ I. В тоже время при ХОБЛ III экспрессия IFN- γ была меньше на 46,9% ($p < 0,05$), чем при ХОБЛ I.

У больных ХОБЛ III уровень IL-21 превышал аналогичный показатель при ХОБЛ II на 48% ($p < 0,05$), TNF- α – на 47% ($p < 0,05$), TGF- β – на 44,5% ($p < 0,05$), IL-6 – на 20,3% ($p < 0,05$), IL-17A - на 17,7% ($p < 0,05$), IL-10 - на 29,9% ($p < 0,05$) и IL-4 – на 61,9 ($p < 0,05$).

Выявлены особенности цитокинового профиля у больных с разной степенью тяжести ХОБЛ. Дефицит IL-4 и повышение уровня IFN- γ при ХОБЛ I может указывать на дифференцировку Т-хелперов по Th-1 типу. В тоже время при ХОБЛ I отмечается увеличение концентрации IL-21, IL-17A и IL-10, индуцирующих развитие Th-17 иммунорегуляторного пути. Увеличение при ХОБЛ II и ХОБЛ III провоспалительных цитокинов IL-21, IL-17A и противовоспалительных цитокинов TGF- β , IL-10 указывает на дифференцировку Т-хелперов по Th-17 типу. Но, при этом сохраняется повышенный уровень IFN- γ . Полученные результаты явились основанием для определения у обследуемых пациентов с ХОБЛ типов ответа иммунной системы.

3.3. Типы ответа иммунной системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Для выделения минимального числа факторов, наиболее точно описывающих связь с ХОБЛ проведена редукция данных цитокинового профиля и ФВД с использованием факторного анализа, а именно метода главных компонент. Далее для выделения типов ответа иммунной системы при ХОБЛ разной степени тяжести методом кластерного анализа была проведена классификация объектов.

Среди факторов, характеризующих функционирование иммунной системы у больных ХОБЛ стабильного течения, выделены параметры, которые оптимально воспроизводят корреляции между изучаемыми переменными. Методом главных компонент выделены 2 главных фактора (табл. 9).

Вклад 1-ой главной компоненты составил 54,5 %. Её ведущими параметрами являлись IL-21 (весовой коэффициент =0,868713), IL-6 (весовой коэффициент

=0,838663), TGF- β (весовой коэффициент =0,812584), IL-17A (весовой коэффициент =0,807654), IL-10 (весовой коэффициент =0,770377), IL-4 (весовой коэффициент =0,747523) связанные с 1-ой компонентой положительными коэффициентами веса. Также параметрами 1-й компоненты являлись INF- γ (весовой коэффициент = -0,761902) и ОФВ1пр (весовой коэффициент = -0,821132), связанные с компонентой отрицательными коэффициентами веса.

Таблица 9 - Результаты факторного анализа в группе больных ХОБЛ (n=237)

№ п/п	Переменная	Весовой коэффициент	
		Factor 1	Factor 2
1	IL-4 пг/мл	0,747523	0,421825
2	IL-6 пг/мл	0,838663	-0,239700
3	IL-10 пг/мл	0,770377	0,198603
4	TNF пг/мл	-0,171476	0,850081
5	IFN- γ пг/мл	-0,761902	0,481702
6	IL-17A пг/мл	0,807654	-0,268488
7	IL-21 пг/мл	0,868713	-0,217143
8	TGF- β пг/мл	0,812584	0,270252
9	ОФВ1 постбронходилатационный, % к должному	-0,821132	-0,265280
10	ОФВ1/ФЖЕЛ, постбронходилатационный %	-0,493257	-0,432900
11	Total variance, %	54,503448	16,795589

Вклад 2-ой главной компоненты составил 16,79%. Во 2-ом факторе наиболее высокий положительный вес соответствует TNF- α (весовой коэффициент =0,850081). Использование метода главных компонент позволило выделить наиболее значимые факторы функционирования иммунной системы у больных ХОБЛ и определить степень их нагрузки (весовой характеристики) в системном воспалении при стабильном течении заболевания.

Для выделения наиболее часто встречающихся вариантов иммунного ответа методом кластерного анализа проведена классификация объектов при ХОБЛ разной степени тяжести с учетом ведущих параметров 1-й главной компоненты. Число кластеров было выбрано априорно, в процессе разделения множества на группы по их схожести. Среднее значение переменной в кластере сравнивали со средним значением контрольной группы.

У пациентов с ХОБЛ I классифицировано 67 объектов, каждый из которых характеризовался 8-ю признаками. В результате классификации представленных наблюдений получено 3 кластера, каждый из которых объединяет наиболее «похожие» и «однородные» объекты (рис. 2, табл. 10).

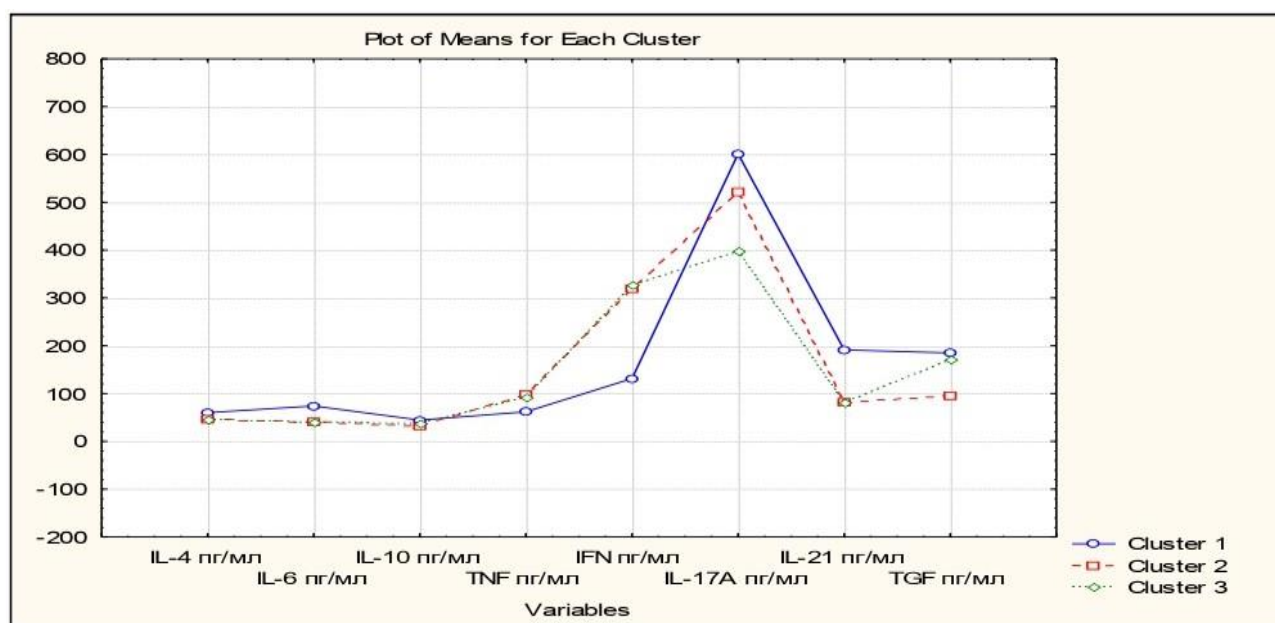


Рисунок 2 График средних значений кластеров в группе больных ХОБЛ I

В 1-ю группу вошли 18 (27%) субъектов. Определяющими параметрами цитокинового профиля пациентов 1-й группы было высокое содержание IL-17A – 601,12 пг/м, IL-21 – 191,27 пг/мл, TGF- β – 185,0 пг/мл, IL-6 – 73,96 пг/мл и IL-10 – 44,54 пг/мл и низкий уровень IL-4 – 59,96 пг/мл, свидетельствующее о развитии Th17 типа ответа иммунной системы.

Во 2-й кластер вошли 8 (12%) пациентов, у которых определялся высокий уровень провоспалительных цитокинов IFN- γ – 318,45 пг/мл и интерлейкина -17A

– 521,08 пг/мл и низкое содержание противовоспалительных цитокинов интерлейкина - 4 – 46,18 пг/мл и TGF - β – 96.22 пг/мл. Повышение IFN- γ и IL-17A свидетельствуют о равнозначной активации клеток Т-хелперов 1-го и 17 -го типа. Данный вариант иммунного ответа автор определил как Th1/Th17 фенотип.

Таблица 10 - Типы ответа иммунной системы у больных ХОБЛ I по результатам кластерного анализа

Переменные, пг/мл	Контрольная группа, n=32 (к)	Пациенты с ХОБЛ I, среднее значение переменной в кластере		
		1-й кластер, n=18	2-й кластер, n=8	3-й кластер, n=41
IL-4	77,9 (66,2-81,0)	59,96	46,18	45,31
IL-6	38,2 (35,7-39,0)	73,96	41,86	40,16
IL-10	32,4 (31,1-33,7)	44,54	32,84	37,39
IFN- γ	103,5 (91,6-125,7)	131,46	318,45	326,73
IL-17A	378,4 (360,0-395,1)	601,12	521,08	398,06
IL-21	75,5 (74,0-82,0)	191,27	82,30	81,43
TGF- β	150,0 (118,0-180,0)	185,00	96,22	171,99
TNF- α	46,3 (43,2-48,9)	61,83	98,33	91,72
Тип иммунного ответа		Th17	Th1/Th17	Th1

В 3-й кластер вошли 41 (61%) пациентов с ХОБЛ I. Совокупность параметров, объединивших данные объекты, включала высокий уровень IFN- γ – 326,73 пг/мл, TNF - α – 91.72 пг/мл, TGF - β – 171.99 пг/мл и низкое содержание IL-4 – 45,31 пг/мл, характеризующие Th1 – зависимый тип ответа иммунной системы.

В группе пациентов с ХОБЛ II классифицировано 113 объектов, получено 3 группы (рис. 3, табл. 11).

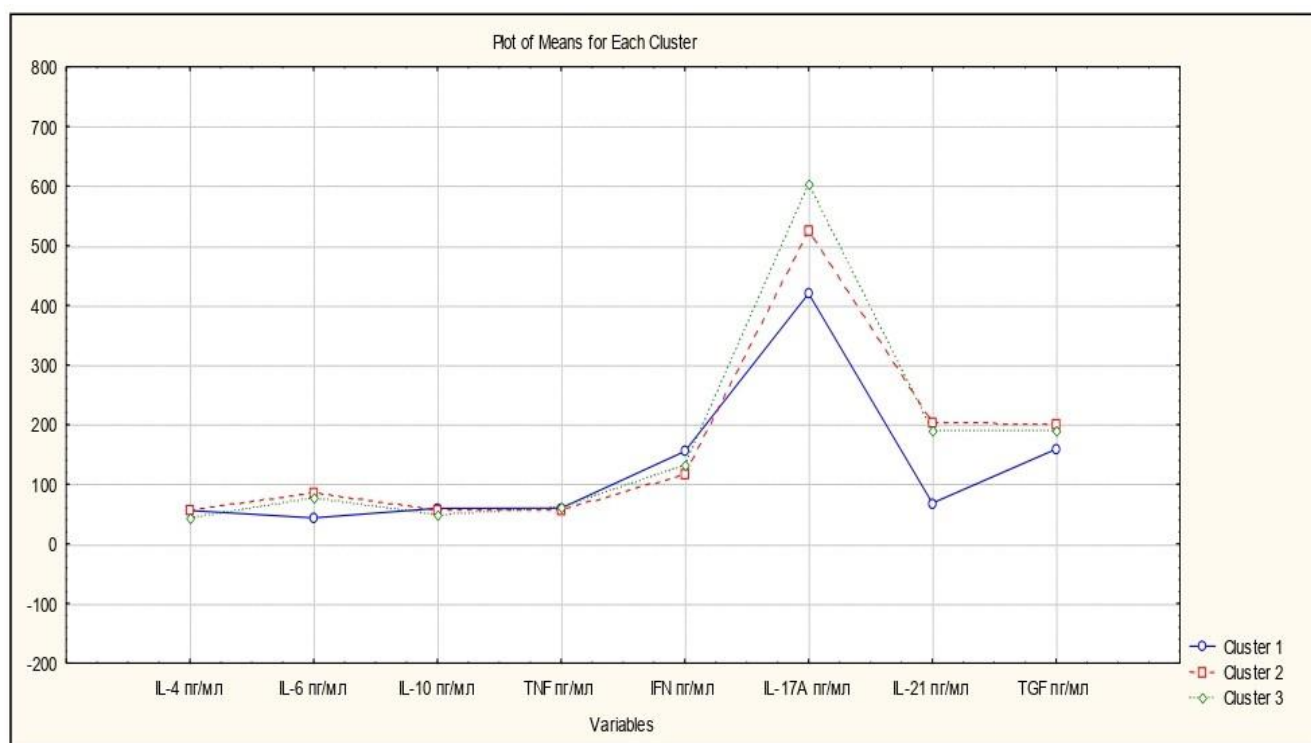


Рисунок 3 График средних значений кластеров в группе больных ХОБЛ II

В 1-й кластер вошли 43 (38%) больных ХОБЛ. Совокупность параметров, выделивших данные объекты, включает повышенный уровень IFN- γ – 155,27 пг/мл, TNF- α – 59,90 пг/мл, интерлейкина-10 – 59,63 пг/мл и сниженный уровень интерлейкина-4 – 56,02 пг/мл, что характеризует Th1 тип иммунного ответа.

Второй кластер объединил 39 (35 %) субъектов, у которых определяющими параметрами были высокое содержание интерлейкина-17А – 525,16 пг/мл, интерлейкина-21 – 203,87 пг/мл, TNF- α – 57,28 пг/мл, регуляторного интерлейкина-6 – 86,12 пг/мл, противовоспалительных интерлейкина-10 – 56,24 пг/мл, TGF- β – 200,87 пг/мл, и низкий уровень интерлейкина-4 – 58,10 пг/мл. Изменение цитокинового профиля указывало на развитие Th17 тип иммунного ответа.

В 3-й кластер вошли 31 (27 %) пациент. У больных был повышен уровень IFN- γ – 131,64 пг/мл, интерлейкина -17А – 604,05 пг/мл, интерлейкина -21 – 191,48 пг/мл, TGF- β – 190,48 пг/мл, TNF- α – 63,20 пг/мл, интерлейкина -6 – 77,32 пг/мл и интерлейкина -10 – 49,87 пг/мл с одновременным снижением содержания интерлейкина -4 – 43,23 пг/мл. Увеличение интерлейкина-21, 17А и IFN- γ автор расценил как смешанный Th 1/Th 17 типа ответа иммунной системы.

Таблица 11 – Типы ответа иммунной системы у больных ХОБЛ II по результатам кластерного анализа

Переменные, пг/мл	Контрольная группа, n=32	Пациенты с ХОБЛ II, среднее значение переменной в кластере		
		1-й кластер, n=43	2-й кластер, n=39	3-й кластер, n=31
IL-4	77,9 (66,2-81,0)	56,02	58,10	43,23
IL-6	38,2 (35,7-39,0)	43,53	86,12	77,32
IL-10	32,4 (31,1-33,7)	59,63	56,24	49,87
IFN- γ	103,5 (91,6-125,7)	155,27	116,53	131,64
IL-17A	378,4 (360,0-395,1)	419,74	525,16	604,05
IL-21	75,5 (74,0-82,0)	68,35	203,87	191,48
TGF- β	150,0 (118,0-180,0)	158,87	200,87	190,48
TNF- α	46,3 (43,2-48,9)	59,90	57,28	63,20
Тип иммунного ответа		Th1	Th17	Th1/Th17

В группе пациентов с ХОБЛ III классифицировано 57 объектов и также получено 3 кластера (рис. 4, табл. 12).

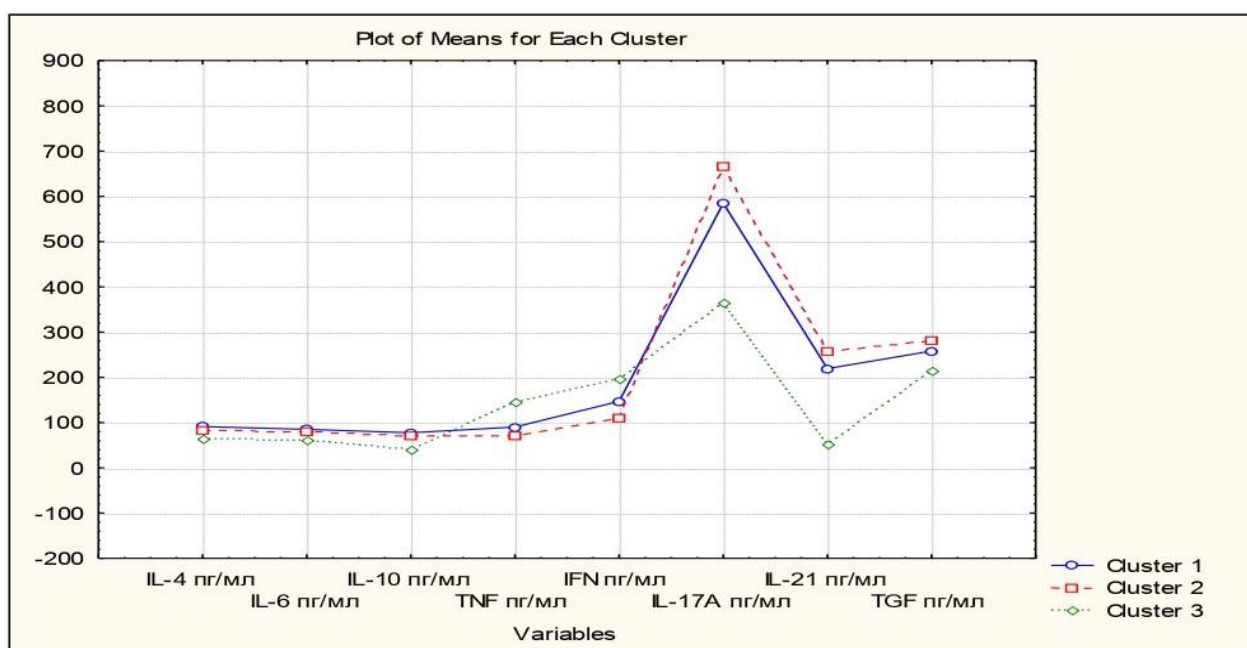


Рисунок 4 График средних значений кластеров в группе больных ХОБЛ III

Первый кластер объединил 19 (33%) субъектов наблюдения с повышенным уровнем IFN- γ – 146,90 пг/ мл, интерлейкина-21 – 219,20 пг /мл, интерлейкина-17А – 584,79 пг/ мл, TGF- β – 258.18 пг /мл, интерлейкина-6 – 85,03 пг/ мл, интерлейкина-10 – 77,57 пг/мл и интерлейкина-4 – 91,32 пг/мл. Цитокиновый профиль с увеличением уровня цитокинов IFN- γ , интерлейкин-17А и 21 свидетельствует о развитии Th1/Th17 фенотипа иммунного ответа.

Таблица 12 - Типы ответа иммунной системы у больных ХОБЛ III по результатам кластерного анализа

Переменные, пг/мл	Контрольная группа, n=32 (к)	Пациенты с ХОБЛ III, среднее значение переменной в кластере		
		1-й кластер, n=19	2-й кластер, n=34	3-й кластер, n=4
IL-4	77,9 (66,2-81,0)	91,32	81,47	64,97
IL-6	38,2 (35,7-39,0)	85,03	78,61	60,56
IL-10	32,4 (31,1-33,7)	77,57	70,30	39,60
IFN- γ	103,5 (91,6-125,7)	146,90	109,90	195,68
IL-17A	378,4 (360,0-395,1)	584,79	665,55	364,92
IL-21	75,5 (74,0-82,0)	219,20	257,69	51,45
TGF- β	150,0 (118,0-180,0)	258,18	281,85	215,57
TNF- α	46,3 (43,2-48,9)	90,31	71,73	146
Тип иммунного ответа		Th1/Th17	Th17	Th1

Во 2-й кластер вошли 34 (60%) пациента, у которых определяющими параметрами цитокинового профиля были высокий уровень интерлейкина-21 – 257,69 пг/ мл, интерлейкина-17А – 665,55 пг/ мл, интерлейкина-6 – 78,61 пг/мл, TGF- β – 281,85 пг /мл, интерлейкина-10 – 70,30 пг/мл и нормальное содержание интерлейкина-4 – 81,47 пг/мл. Высокое значение провоспалительных цитокинов интерлейкина -17А, интерлейкина -21 и противовоспалительных интерлейкина-10, TGF- β ,

участвующих в дифференцировке Th17 клеток, свидетельствует о Th17 типе ответа иммунной системы.

В 3-й кластер вошли 4 (7,0%) субъекта. В этих случаях у больных было высокое содержание IFN- γ – 195,68 пг/мл и IL-10 – 60,56 пг/мл, сниженный уровень IL-21 – 51,45 пг/мл и нормальные значения IL-17A – 364,92 пг/мл, что указывало на формирование Th1 типа иммунного ответа.

Таким образом у больных ХОБЛ стабильного течения формируются Th1- и Th17 типы ответа иммунной системы. Впервые установлен Th1/Th17 иммунорегуляторный путь. Частота встречаемости выделенных типов ответа иммунной системы у больных ХОБЛ отличалась в зависимости от степени тяжести патологического процесса (рис. 5).



Рисунок 5 – Встречаемость типов Т-хелперного ответа иммунной системы при разной степени тяжести ХОБЛ

Среди больных ХОБЛ I преобладает Th 1 фенотип ответа иммунной системы (61% случаев), реже встречается Th 17-зависимый тип ответа иммунной системы (27% случаев) и у незначительной части пациентов (12%) формируется смешанный Th 1/Th 17 тип ответа иммунной системы. Среди больных ХОБЛ II типы иммунного ответа Th 1, Th 17 и Th 1/Th 17 определяются с одинаковой частотой в 38 %, 35% и 27% соответственно. У пациентов с ХОБЛ III преобладают Th 17 (60% случаев) и Th 1/Th 17 (33% случаев) типы ответа иммунной системы.

3.4. Особенности цитокинового статуса пациентов с Th 1-, Th 17- Th 1/Th 17 - типами ответа иммунной системы

Проведен анализ цитокинового профиля у больных с выделенными типами Т-хелперного иммунного ответа при разной степени тяжести ХОБЛ.

У больных с Th 1 фенотипом иммунного ответа при ХОБЛ I содержание провоспалительных цитокинов IFN- γ и TNF- α было достоверно выше ($p < 0,05$) на 215 % и 98 % соответственно, чем в контрольной группе (табл. 10, рисунок 6). При этом уровень противовоспалительного интерлейкина- 4 был ниже на 48 % ($p < 0,05$) относительно контрольного показателя.

У больных ХОБЛ II уровень IFN- γ превышал на 50% ($p < 0,05$), TNF- α - на 29% ($p < 0,05$) значение показателей контрольной группы (табл. 11, рисунок 6). Кроме того выявлено разнонаправленное изменение противовоспалительных цитокинов - увеличение уровня IL-10 на 84% ($p < 0,05$) и снижение IL-4 на 28% ($p < 0,05$) относительно контрольных значений.

Сравнительный анализ параметров показал, что при ХОБЛ II содержание в сыворотке крови IFN- γ и TNF- α было ниже на 52% ($p < 0,05$), а IL-10 выше на 59% ($p < 0,05$) по сравнению с данными показателями при ХОБЛ I (рисунок 6).

У пациентов с Th 1 типом ответа иммунной системы и ХОБЛ III выявлено увеличение уровня IFN- γ – на 89% ($p < 0,05$) и TNF- α на 215% ($p < 0,05$) относительно контрольных значений (таб. 12, рис. 6). Установлено повышение уровня IL-6 на 59 % ($p < 0,05$) и TGF- β 1 на 44 % ($p < 0,05$), характерных для дифференцировки Th17-клеток, снижение IL-21 на 32 % ($p < 0,05$) относительно контрольных значений. Сравнительный анализ уровня цитокинов показал, что у больных ХОБЛ III экспрессия TNF- α и IFN- γ была выше на 143 % ($p < 0,05$) и на 26 % ($p < 0,05$) соответственно, а IL-10 – ниже на 33 % ($p < 0,05$) относительно аналогичных параметров у больных ХОБЛ II (рисунок 6).

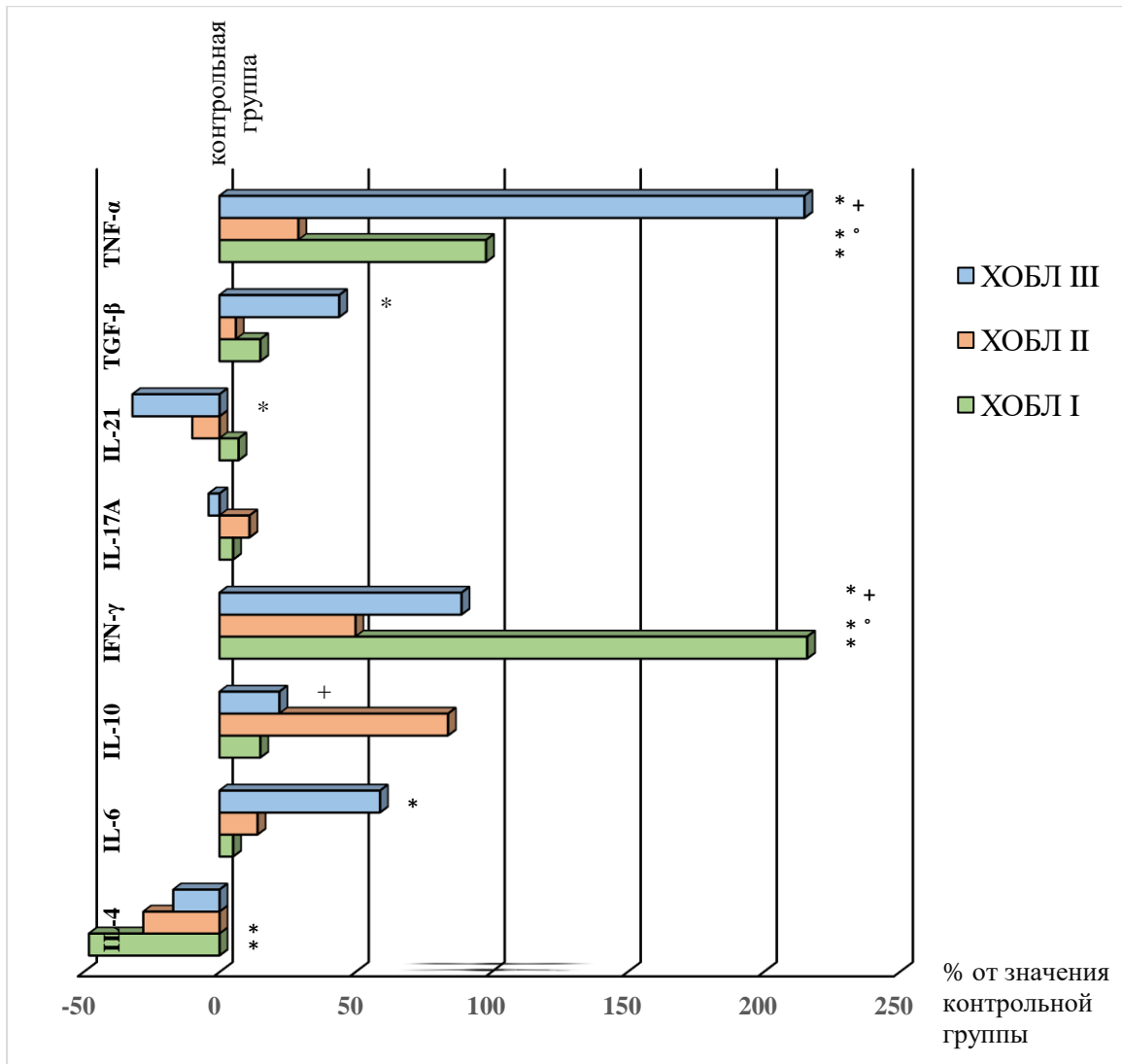


Рисунок 6 – Уровни циркулирующих цитокинов у больных с Th 1 типом иммунного ответа при разной степени тяжести ХОБЛ

Примечание: (*) достоверность различий с группой контроля: * - $p < 0,05$; (°) - между группами пациентов с ХОБЛ II и ХОБЛ I: ° - $p < 0,05$; (+) - между группами пациентов с ХОБЛ III и ХОБЛ II: + - $p < 0,05$.

Итак, у пациентов с Th 1 типом иммунного ответа по мере утяжеления течения ХОБЛ уменьшается концентрация IFN- γ и TNF- α , играющих ключевую роль в формировании Th 1 пути. В то же время, у больных ХОБЛ III повышается содержание TGF- β 1 и IL-6, свидетельствующее об усилении дифференцировки Th17-клеток и формировании Th 17 типа ответа иммунной системы.

Результаты анализа цитокинового статуса у больных с Th 17 типом ответа иммунной системы и разной степенью тяжести заболевания представлены в таблицах 10-12 и на рисунке 7.

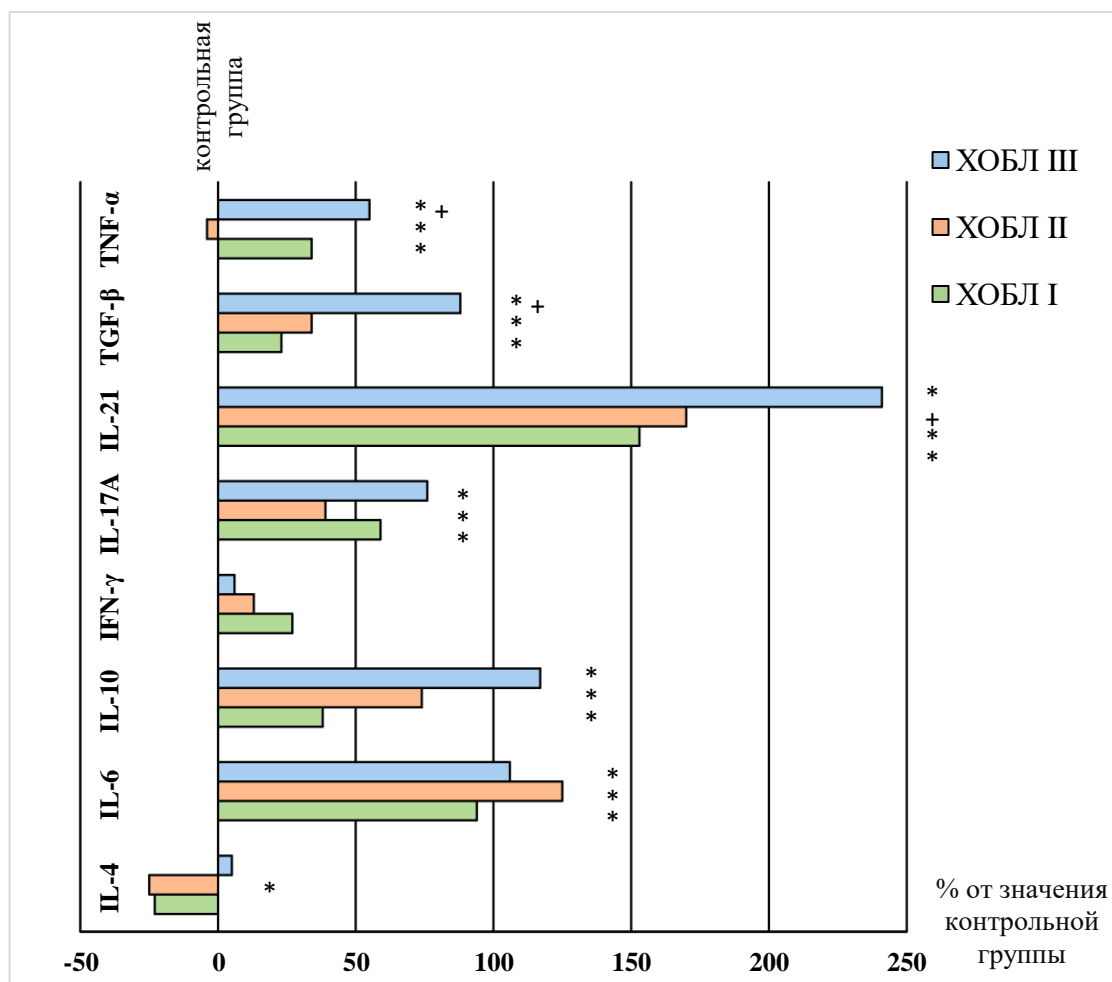


Рисунок 7 – Уровни циркулирующих цитокинов у больных с Th 17 типом иммунного ответа при разной степени тяжести ХОБЛ

Примечание: (*) достоверность различий с группой контроля: * - $p < 0,05$; (°) - между группами пациентов с ХОБЛ II и ХОБЛ I: ° - $p < 0,05$; (+) - между группами пациентов с ХОБЛ III и ХОБЛ II: + - $p < 0,05$.

У пациентов с Th 17 типом ответа иммунной системы и ХОБЛ I статистически достоверно ($p < 0,05$) увеличена концентрация в сыворотке крови IL-21 на 153 %, IL-17A на 59 %, IL-6 на 94 %, IL-10 на 38 %, TNF-α на 34 % и снижен уровень IL-4 на 23 % ($p < 0,05$) относительно показателей контрольной группы (табл. 10, рисунок 7).

Следует отметить, что в группе пациентов с ХОБЛ I и Th 17 типом ответа иммунной системы статистически достоверно ($p < 0,05$) содержание IL-21 было выше на 145%, IL-6 - на 95 %, IL-17A - на 51%, а уровень IFN- γ был ниже на 61 % и TNF- α - на 36 % аналогичных показателей у пациентов с Th 1 фенотипом иммунного ответа (табл. 10).

У больных с Th17 типом иммунного ответа и ХОБЛ II уровень про- и противовоспалительных цитокинов значительно превышал показатели контрольной группы, в частности IL-21 на 170 % ($p < 0,05$), IL-6 на 125 % ($p < 0,05$), IL-17A на 39 % ($p < 0,05$), TGF- β 1 на 34 % ($p < 0,05$) и IL-10 на 74 % ($p < 0,05$) (табл. 11, рисунок 7). При этом отмечалось снижение содержания IL-4 на 25 % ($p < 0,05$).

При этом значение показателей у больных с Th 17 типом ответа иммунной системы и ХОБЛ II статистически значимо не различались с показателями при ХОБЛ I. У больных ХОБЛ II с Th17-типом иммунного ответа концентрация IL-21 была выше на 207 % ($p < 0,05$), IL-6 - на 107 % ($p < 0,05$), IL-17A - на 29 % ($p < 0,05$) и TGF- β 1 - на 29 % ($p < 0,05$), чем у больных с Th 1 типом иммунного ответа (табл. 11).

У больных с Th17 типом ответа иммунной системы и ХОБЛ III выявлены значительные изменения уровня про- и противовоспалительных цитокинов относительно показателей контрольной группы. Определялось увеличение содержания IL-21 на 241 % ($p < 0,05$), IL-17A - на 76 % ($p < 0,05$), TNF- α - на 55 % ($p < 0,05$), IL-6 - на 106 % ($p < 0,05$) и TGF- β 1 - на 88 % ($p < 0,05$), IL-10 - на 117 % ($p < 0,05$) (табл. 12, рисунок 7).

Сравнительный анализ в группе пациентов с Th 17 типом ответа иммунной системы показал, что при ХОБЛ III уровень TGF- β 1 превышал на 40 % ($p < 0,05$), TNF- α на 25 % ($p < 0,05$), IL-21 - на 26 % ($p < 0,05$) аналогичные показатели при ХОБЛ II (рисунок 7). К тому же, в группе пациентов с Th 17 типом ответа иммунной системы содержание IL-6 было выше на 31 % ($p < 0,05$), IL-17A - на 82 % ($p < 0,05$), IL-21 - на 400 % ($p < 0,05$), TGF- β 1 - на 31%, ($p < 0,05$), а содержание IFN- γ и TNF- α ниже на 44% ($p < 0,05$) и 51% ($p < 0,05$) соответственно относительно показателей у пациентов с Th1 фенотипом (табл. 12).

Итак, у пациентов с Th 17 типом ответа иммунной системы с увеличением степени тяжести ХОБЛ возрастает содержание провоспалительных цитокинов IL-21, IL-17A, IL-6, TGF- β 1, играющих ключевую роль в формировании Th 17 иммунорегуляторного пути.

Параметры цитокинового статуса пациентов с Th 1/Th 17 типом ответа иммунной системы при разной степени тяжести ХОБЛ представлены в таблицах 10-12 и на рисунке 8.

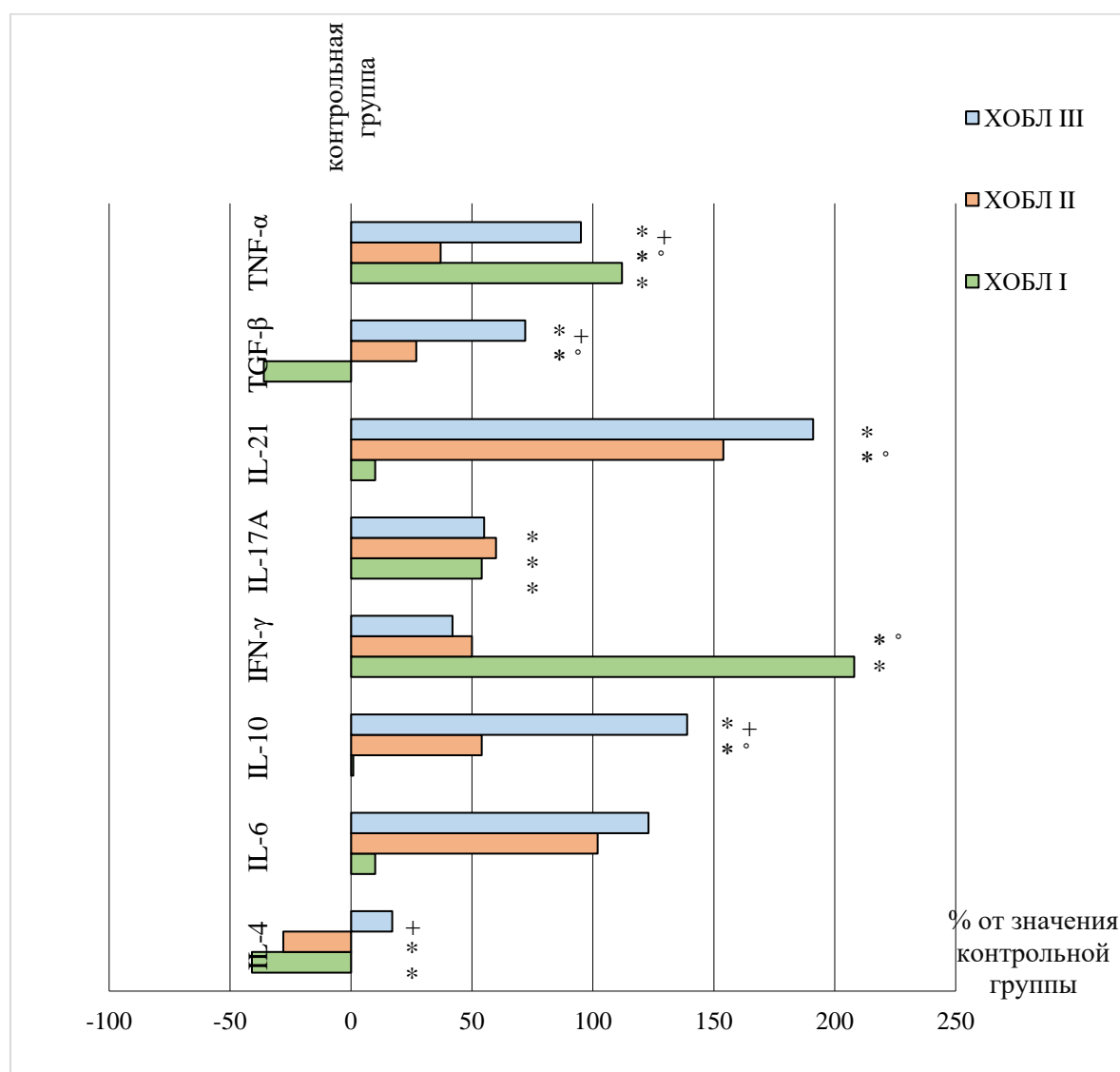


Рисунок 8 – Уровни циркулирующих цитокинов у больных с Th 1/Th 17 типом иммунного ответа при разной степени тяжести ХОБЛ

Примечание: (*) достоверность различий с группой контроля: * - $p < 0,05$; (°) - между группами пациентов с ХОБЛ II и ХОБЛ I: ° - $p < 0,05$; (+) - между группами пациентов с ХОБЛ III и ХОБЛ II: + - $p < 0,05$.

У пациентов с Th 1/Th 17 типом ответа иммунной системы выявлено при ХОБЛ I статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение синтеза цитокинов IFN- γ на 208 %, TNF- α на 112 %, IL-17A на 54 % и снижение уровня IL-4 на 41 % по сравнению с группой контроля (табл. 10, рисунок 8). При этом в группе больных ХОБЛ I у лиц с Th 1/Th 17 типом ответа иммунной системы уровень IL-17A был выше на 45 % ($p < 0,05$), а содержание IFN- γ существенно не отличалось от показателей у больных ХОБЛ I с Th 1 типом иммунного ответа.

В то же время у больных ХОБЛ I с Th1/Th17-типом ответа иммунной системы отмечались более низкие уровни IL-21 на 57 % ($p < 0,05$) и IL-6 - 43 % ($p < 0,05$) относительно показателей при Th 17 фенотипе иммунного ответа.

При Th 1/Th 17 типе ответа иммунной системы у пациентов с ХОБЛ II уровень провоспалительных цитокинов IL-21 было выше на 154 % ($p < 0,05$), IL-6 – на 102 % ($p < 0,05$), IL-17A – на 60 % ($p < 0,05$), IFN- γ - на 50 % и , а IL-4 ниже на 28 % ($p < 0,05$) относительно показателей в контрольной группе (табл. 11, рисунок 8). Отмечалось увеличение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 на 54 % ($p < 0,05$) относительно значений контрольной группы. При этом у больных с Th 1/Th 17 типом ответа иммунной системы и ХОБЛ II содержание IL-21 было выше на 133 % ($p < 0,05$), IL-6 – на 85 % ($p < 0,05$), IL-10 – на 52 % ($p < 0,05$), TFG- β 1 - на 98 %, ($p < 0,05$), а уровень IFN- γ ниже на 50 % ($p < 0,05$) и TNF- α на 36 % ($p < 0,05$) относительно показателей при ХОБЛ I (рисунок 8). Сравнительный анализ между Т-хелперными типами ответа иммунной системы показал увеличение содержания у больных ХОБЛ II с Th 1/Th 17 типом ответа иммунной системы интерлейкина -21 на 180 % ($p < 0,05$), интерлейкина -6 на 78 % ($p < 0,05$), интерлейкина -17A на 44 % ($p < 0,05$) относительно показателей при Th 1 фенотипе (табл. 11). При сравнении с показателями у больных с Th 17 фенотипом статистически значимых различий не отмечалось.

У больных с Th 1/Th 17 типом ответа иммунной системы и ХОБЛ III уровень провоспалительных цитокинов превышал показатели контрольной группы (табл. 12, рисунок 8). Было статистически значимо ($p < 0,05$) увеличено содержание Th-17

цитокинов: IL -21 на 182 %, IL -17A на 56 %, TGF - β 1 на 69 %, IL -6 на 125 %; Th-1 цитокинов: TNF - α на 105 %, IFN- γ на 47 %; IL-10 на 143%.

Сравнительный анализ показал, что в группе с Th 1/Th 17 типом ответа иммунной системы у пациентов с ХОБЛ III уровень провоспалительных цитокинов был достоверно выше, чем у больных ХОБЛ II. Так уровень TNF- α превышал на 46 % ($p < 0,05$), TGF- β 1 – на 36 % ($p < 0,05$), IL-4 – на 133 % ($p < 0,05$), IL-10 – на 67 % ($p < 0,05$) аналогичные показатели при (рисунок 8). При сравнении показателей в группе ХОБЛ III у пациентов с Th 1/Th 17 типом ответа иммунной системы содержание IL-21 было выше на 326 % ($p < 0,05$), IL-6 – на 40 % ($p < 0,05$), IL-17A – на 60 % ($p < 0,05$), и противовоспалительного цитокина IL-10 – на 96 %, ($p < 0,05$), относительно значений показателей у пациентов с Th1 фенотипом (табл. 12). В то же время у пациентов с Th 1/Th 17 типом ответа иммунной системы уровень IFN- γ превышал на 34 % ($p < 0,05$), TNF- α – на 26 % ($p < 0,05$) аналогичные показатели пациентов с Th 17 фенотипом.

Итак, у всех пациентов со смешанным Th1/Th17 иммунорегуляторным путем сохраняется высокое содержание цитокинов, индуцирующих развитие иммунного ответа по Th1 пути (IFN- γ , TNF- α) и по Th 17 пути (IL-21, IL-17A, TGF- β 1, IL-6). Следует отметить, что с увеличением степени тяжести заболевания в большей степени возрастает содержание цитокинов, индуцирующих дифференцировку субпопуляции Th17 клеток.

Обобщая данные исследования цитокинового профиля, можно сделать заключение, что системное воспаление при ХОБЛ характеризуется смещением равновесия между про- и противовоспалительными цитокинами как при Th 1, так и при Th 17 пути, но отличается набором действующих цитокинов. Системное воспаление, развивающееся по Th 1 пути, поддерживается провоспалительными цитокинами IFN- γ и TNF- α на всех стадиях развития заболевания. При ХОБЛ III отмечается увеличение уровня IL-6 и TGF- β 1, характерных для дифференцировки Th17-клеток. Системное воспаление, развивающееся по Th 1/Th 17 пути, поддерживается на всех стадиях ХОБЛ высоким уровнем IL-21, IL-17A, и IFN- γ , TNF- α . При ХОБЛ II происходит повышение уровня IL-6 и снижение содержания IL-4, а при ХОБЛ III

- увеличивается содержание TGF- β 1. Наиболее значимые отклонения содержания этих цитокинов от значений у здоровых лиц выявлены у больных ХОБЛ III. Системное воспаление развивалось с превалированием Th 17 иммунорегуляторного пути, поддерживаемого гиперпродукцией цитокинов IL-21, IL-17A, TGF- β 1, IL-6, и IL-10 с наибольшим отклонением их уровней при ХОБЛ III. В то же время отмечается повышение содержания TNF- α , характерное для Th 1 типа иммунного ответа. С утяжелением патологического процесса усиливается выработка IL-10, что вероятно направленно на восстановление нормального баланса цитокинов путем ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов. Прослеживается тенденция к возрастанию уровня IL-6 при легкой, среднетяжелой и тяжелой степени ХОБЛ. Наименьшее значение данного показателя при Th1 типе иммунного ответа, его увеличение при Th 1/Th 17 и наибольшая концентрация при Th17 типе ответа иммунной системы свидетельствует о значительной роли данного цитокина в патогенезе системного воспаления при ХОБЛ.

3.5. Экспрессия рецептора к интерлейкину-6 на мембране иммунокомпетентных клеток у больных с Th- типами ответа иммунной системы

Одним из ключевых цитокинов, участвующих в развитии и поддержании системного воспаления при патологических состояниях, является IL-6. Классический сигнальный путь, опосредуемый рецептором к IL-6, участвует в модуляции функций иммунокомпетентных клеток. Проанализирована экспрессия IL-6R на циркулирующих CD3⁺- и Т-хелперах CD4⁺, моноцитах CD14⁺ и нейтрофильных гранулоцитах у пациентов с установленными типами ответа иммунной системы для определения доли их участия в патогенезе ХОБЛ.

В результате анализа выявлено изменение количества Т-клеток, моноцитов CD14⁺ и нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих IL-6R (CD126⁺) у больных с разными фенотипами иммунного ответа при возрастании степени тяжести патологического процесса.

Развитие Th 1 типа иммунного ответа сопровождалось увеличением у больных ХОБЛ I относительно контрольных показателей количества клеток CD4⁺CD126⁺ на 37 % ($p < 0,05$), у больных ХОБЛ II – CD3⁺CD126⁺ клеток на 27% ($p < 0,05$) и у больных ХОБЛ III – CD3⁺CD126⁺ на 100% ($p < 0,01$) и CD4⁺CD126⁺ на 111% ($p < 0,01$) (табл. 13).

Таблица 13 – Количество Т-клеток, моноцитов и гранулоцитов, экспрессирующих IL-6R у больных ХОБЛ с Th1 типом ответа иммунной системы

Показатели, %	Контрольная группа n=32 (к)	Больные ХОБЛ с Th 1 типом иммунного ответа, n=81		
		ХОБЛ I, n=44 (1)	ХОБЛ II, n=43 (2)	ХОБЛ III, n=4 (3)
CD3 ⁺ CD126 ⁺	2,25 (2,15-2,40)	2,80 (2,60-2,90)	2,85 (2,70-3,10) $p_{2-к} < 0,05$	4,50 (4,20-4,80) $p_{3-к} < 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$
CD4 ⁺ CD126 ⁺	1,75 (1,62-1,79)	2,46 (2,26-2,72) $p_{1-к} < 0,05$	1,50 (1,30-2,13) $p_{2-1} < 0,05$	3,70 (3,40-4,20) $p_{3-к} < 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$
mon CD14 ⁺ CD126 ⁺	28,30 (28,10-28,90)	31,20 (25,67-35,38)	52,24 (49,80 – 55,82) $p_{2-к} < 0,01$ $p_{2-1} < 0,05$	45,26 (41,18-50,17) $p_{3-к} < 0,05$
gran CD126 ⁺	18,70 (18,50-19,00)	20,21 (18,76 – 23,67)	28,33 (26,83 – 29,61) $p_{2-к} < 0,01$ $p_{2-1} < 0,05$	29,35 (26,47-32,32) $p_{3-к} < 0,05$

Примечание: в таблицах 13 -15 данные представлены в виде медианы (Me) и диапазона квартильных значений (LQ-UQ); достоверность различий: $p_{1-к}$, $p_{2-к}$, $p_{3-к}$ – между группами ХОБЛ и контрольной группой; p_{2-1} – между группами ХОБЛ II и ХОБЛ I; p_{3-1} – между группами ХОБЛ III и ХОБЛ I; p_{3-2} – между группами ХОБЛ III и ХОБЛ II.

Сравнительный анализ показал, что в группе с Th 1 типом ответа иммунной системы у больных ХОБЛ II количество $CD4^+CD126^+$ клеток было меньше на 38% ($p < 0,05$) по сравнению с показателями у больных ХОБЛ I. А у больных ХОБЛ III количество $CD3^+CD126^+$ и $CD4^+CD126^+$ клеток было выше в 1,5 раза ($p < 0,05$) относительно показателей у больных ХОБЛ II.

У больных с Th 1 типом ответа иммунной системы статистически значимо увеличилось процентное содержание моноцитов $CD14^+$ и нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих IL-6R, при ХОБЛ II и ХОБЛ III (табл. 13). При ХОБЛ II количество $mon CD14^+CD126^+$ превышало на 85 % ($p < 0,05$) и $gran CD126^+$ – на 52 % ($p < 0,05$) контрольные значения. У больных ХОБЛ III количество $mon CD14^+CD126^+$ и $gran CD126^+$ было достоверно ($p < 0,05$) увеличено на 60 % и на 56 % соответственно. Следует отметить, что у больных ХОБЛ II количество моноцитов $CD14^+CD126^+$ превышало на 67 % ($p < 0,05$), а нейтрофильных гранулоцитов $CD126^+$ – на 40 % ($p < 0,05$) аналогичные показатели у больных ХОБЛ I. У больных ХОБЛ III количество моноцитов $CD14^+CD126^+$ и нейтрофильных гранулоцитов $CD126^+$ статистически значимо не различалось с показателями больных ХОБЛ II.

Итак у больных с Th1 типом ответа иммунной системы определялась наиболее высокая экспрессия IL-6R на Т-хелперах $CD4^+$ и зрелых Т- лимфоцитах $CD3^+$ при ХОБЛ III, который превышал в 1,6 раза ($p < 0,05$) экспрессию IL-6R при ХОБЛ I на Т-хелперах и в 1,5 раза ($p < 0,05$) – при ХОБЛ II на зрелых Т- лимфоцитах. Также при ХОБЛ III было наиболее высоким количество нейтрофильных гранулоцитов $CD126^+$, превышавшее в 1,4 раза ($p < 0,01$) данный показатель при ХОБЛ I. Наибольшее количество моноцитов $CD14^+CD126^+$ отмечалось при ХОБЛ II и превышало в 1,7 раза ($p < 0,05$) показатели при ХОБЛ I и ХОБЛ III.

При Th1/Th17 фенотипе иммунного ответа у пациентов с ХОБЛ I выявлено увеличение числа зрелых клеток $CD3^+CD126^+$ на 84% ($p < 0,01$), с ХОБЛ II – клеток $CD4^+CD126^+$ на 35% ($p < 0,05$) и $CD3^+CD126^+$ на 31% ($p < 0,05$), а при ХОБЛ III – клеток $CD4^+CD126^+$ на 209 % ($p < 0,01$) и $CD3^+CD126^+$ на 212 % ($p < 0,001$) относительно контрольных значений. При этом у больных ХОБЛ III число клеток $CD3^+CD126^+$ и $CD4^+CD126^+$ было в 2,4 раза ($p < 0,05$) выше, чем у больных ХОБЛ II.

При Th1/Th17 типе ответа иммунной системы статистически значимо увеличивалось процентное содержание нейтрофильных гранулоцитов CD126⁺ у пациентов с ХОБЛ II и ХОБЛ III (табл. 14). При ХОБЛ II количество нейтрофильных гранулоцитов CD126⁺ возросло на 25% ($p < 0,05$), при ХОБЛ III – и на 66,6% ($p < 0,05$). У больных ХОБЛ III количество нейтрофильных гранулоцитов CD126⁺ превышало значение аналогичного показателя у больных ХОБЛ II на 32,9% ($p < 0,05$).

Таблица 14 – Количество Т-клеток, моноцитов и гранулоцитов, экспрессирующих IL-6R, у больных ХОБЛ с Th1/Th17 типом ответа иммунной системы

Показатели, %	Контрольная группа n=32	Больные ХОБЛ с Th1/Th17 типом иммунного ответа, n=70		
		ХОБЛ I, n=8	ХОБЛ II, n=33	ХОБЛ III, n=29
CD3 ⁺ CD126 ⁺	2,25 (2,15-2,40)	4,15 (3,82-4,64) $p_{1-к} < 0,05$	2,95 (2,83-3,40) $p_{2-к} < 0,05$	7,02 (6,70-7,80) $p_{3-к} < 0,01$ $p_{3-2} < 0,05$
CD4 ⁺ CD126 ⁺	1,75 (1,62-1,79)	2,29 (2,27-2,56)	2,50 (2,31-2,84) $p_{2-к} < 0,05$	5,41 (5,30-5,83) $p_{3-к} < 0,01$ $p_{3-2} < 0,05$
mon CD14 ⁺ CD126 ⁺	28,30 (28,10-28,90)	27,42 (24,52-35,45)	34,20 (29,80 – 36,32)	27,45 (25,12-29,72)
gran CD126 ⁺	18,70 (18,50-19,00)	20,37 (19,20 – 21,02)	23,43 (21,80 – 27,73) $p_{2-к} < 0,05$	31,15 (30,51 – 34,83) $p_{3-к} < 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$

У пациентов с Th1/Th17 типом ответа иммунной системы наибольшее количество CD4⁺CD126⁺ и CD3⁺CD126⁺ определялось при ХОБЛ III и превышало аналогичные показатели при ХОБЛ II и ХОБЛ I. Количество моноцитов CD14⁺, экспрессирующих IL6-R, не изменялось по мере утяжеления течения ХОБЛ и не отличалось от данного показателя в контрольной группе. Количество нейтрофильных гранулоцитов CD126⁺ возрастало по мере утяжеления течения ХОБЛ.

При Th17 типе ответа иммунной системы у больных ХОБЛ I количество клеток $CD4^+CD126^+$ было увеличено на 47 % ($p<0,05$) и $CD3^+CD126^+$ - на 65% ($p<0,05$) относительно контрольных показателей (табл. 15).

Таблица 15 – Количество Т-клеток, моноцитов и гранулоцитов, экспрессирующих IL-6R, у больных ХОБЛ с Th17 типом ответа иммунной системы

Показатели, %	Контрольная группа n=32	Больные ХОБЛ с Th17 типом иммунного ответа, n=79		
		ХОБЛ I, n=18	ХОБЛ II, n=37	ХОБЛ III, n=24
$CD3^+$ $CD126^+$	2,25 (2,15-2,40)	3,72 (3,42-4,28) $p_{1-к} < 0,05$	3,45 (2,99-3,84) $p_{2-к} < 0,05$	6,90 (6,10 - 7,90) $p_{3-к} < 0,01$ $p_{3-2} < 0,05$
$CD4^+$ $CD126^+$	1,75 (1,62-1,79)	2,59 (2,38-2,71) $p_{1-к} < 0,05$	3,79 (2,53-4,15) $p_{2-к} < 0,01$ $p_{2-1} < 0,05$	6,75 (6,44-6,85) $p_{3-к} < 0,01$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$
mon $CD14^+CD126^+$	28,30 (28,10-28,90)	67,25 (59,90 – 70,88) $p_{1-к} < 0,01$	55,24 (49,63 – 58,65) $p_{2-к} < 0,01$	70,89 (68,86-72,69) $p_{3-к} < 0,01$
gran $CD126^+$	18,70 (18,50-19,00)	45,72 (40,88 – 48,64) $p_{1-к} < 0,01$	47,70 (44,60 - 49,10) $p_{2-к} < 0,01$	74,60 (72,20 – 75,80) $p_{3-к} < 0,01$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$

У больных ХОБЛ II количество $CD4^+CD126^+$ возросло на 116 % ($p<0,01$) и $CD3^+CD126^+$ клеток – на 53 % ($p<0,05$). У пациентов с ХОБЛ III количество Т-клеток, экспрессирующих IL6-R, было значительно выше показателей контрольной группы: $CD4^+CD126^+$ – на 285 % ($p<0,01$), а $CD3^+CD126^+$ – на 206 % ($p<0,05$).

В ходе сравнительного анализа выявлено различие экспрессии IL-6R у больных с Th 17 типом ответа иммунной системы, обусловленные степенью тяжести патологического процесса. У больных ХОБЛ II количество клеток $CD4^+CD126^+$ на

46,9 % ($p < 0,05$) превышало аналогичный показатель у больных ХОБЛ I. А у больных ХОБЛ III количество клеток $CD4^+CD126^+$ превышало в 2 раза ($p < 0,05$) и $CD3^+CD126^+$ – в 1,8 раза ($p < 0,05$) показатели у больных ХОБЛ II.

У пациентов с Th17 типом ответа иммунной системы увеличилось относительно показателей в контрольной группе количества моноцитов $CD14^+$ и нейтрофильных гранулоцитов, несущих на своей мембране IL-6R (табл. 15). У больных ХОБЛ I количество моноцитов $CD14^+CD126^+$ возросло на 137,6 % ($p < 0,01$), нейтрофильных гранулоцитов $CD126^+$ – на 144,5 % ($p < 0,01$). При ХОБЛ II количество моноцитов $CD14^+CD126^+$ увеличилось на 95,2 % ($p < 0,01$), нейтрофильных гранулоцитов $CD126^+$ на 155 % ($p < 0,01$). При ХОБЛ III количество моноцитов $CD14^+CD126^+$ на 150 % ($p < 0,01$) и нейтрофильных гранулоцитов $CD126^+$ – на 299 % ($p < 0,01$) превышало показатели в контрольной группе. Следует отметить, что у больных с Th17 типом ответа иммунной системы количество нейтрофильных гранулоцитов $CD126^+$ при ХОБЛ III было в 1,5 раза ($p < 0,05$) выше относительно показателя при ХОБЛ II и ХОБЛ I.

У пациентов с Th17 типом ответа иммунной системы с возрастанием степени тяжести ХОБЛ увеличивалось количество Т-хелперов, моноцитов $CD14^+$ и нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих IL-6R.

Таким образом, при каждом из установленных типов ответа иммунной системы с возрастанием степени тяжести ХОБЛ увеличивается число Т-хелперов, моноцитов $CD14^+$ и нейтрофильных гранулоцитов, зрелых Т-лимфоцитов, экспрессирующих IL-6R. При переключении Т-хелперного ответа с Th1 на Th17 иммунорегуляторный путь увеличивается в большей степени экспрессия IL-6R на клетках $CD4^+$ и нейтрофильных гранулоцитах и в меньшей степени на моноцитах. Учитывая, что экспрессия IL-6R на Т-хелперах, моноцитах $CD14^+$ и нейтрофильных гранулоцитах наиболее выражена у лиц с Th17 фенотипом иммунного ответа можно сделать заключение, что классический IL-6 сигналинг вносит значительный вклад в развитие Th17 иммунорегуляторного пути, модуляцию свойств моноцитов, нейтрофильных гранулоцитов и формирование системного воспаления у больных ХОБЛ.

3.6. Экспрессия эндогенных каннабиноидных рецепторов у больных с Th- типами ответа иммунной системы

Одним из звеньев регуляции воспаления является эндоканнабиноидная сигнальная система. Периферическим рецептором каннабиноидов, которые экспрессируются на иммунокомпетентных клетках, является рецептор CB₂. Исследовали у больных с Th1- Th1/Th17- и Th17 типами ответа иммунной системы экспрессию каннабиноидного рецептора 2 типа на МЛ при разной степени тяжести ХОБЛ.

Цитометрический анализ показал, что у пациентов с Th 1 типом иммунного ответа снизилось число иммунных клеток, экспрессирующих дифференцирующий антиген к рецептору CB₂ (рисунок 9).

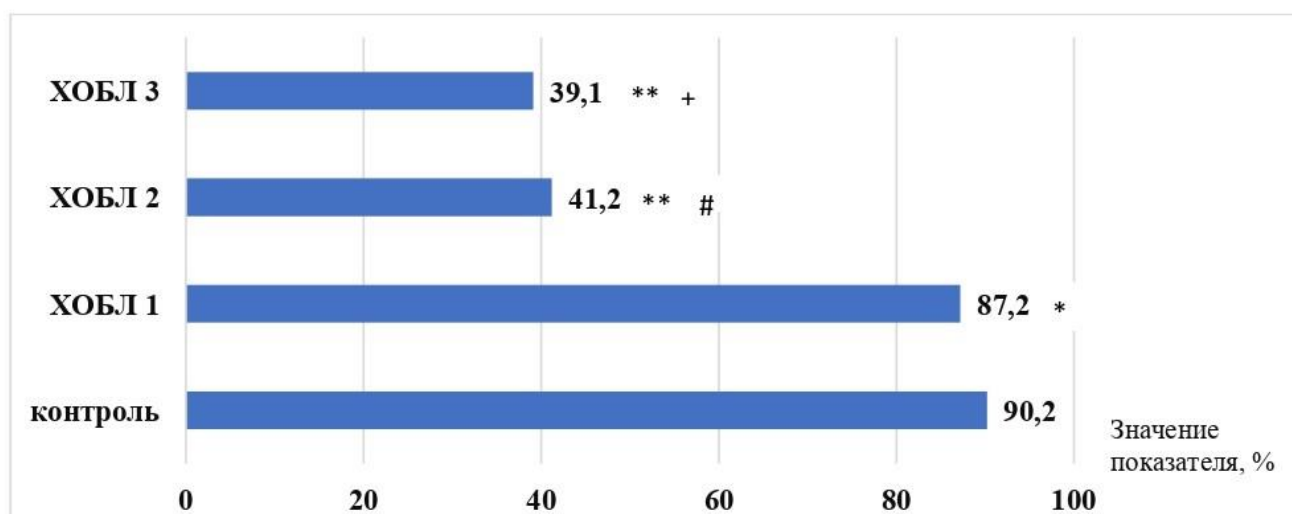


Рисунок 9 – Количество мононуклеарных лейкоцитов (%), экспрессирующих эндо-каннабиноидный рецептор 2 типа, у больных с Th 1 типом ответа иммунной системы при разной степени тяжести ХОБЛ.

Примечание: (*) – достоверность различий с контрольной группой: * - $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; (#) – между группами ХОБЛ II и ХОБЛ I: # - $p < 0,05$; (+) - между группами ХОБЛ III и ХОБЛ I: + - $p < 0,05$.

При этом у пациентов с ХОБЛ I количество МЛ, экспрессирующих рецептор СВ₂, уменьшилось до 87,2 % ($p < 0,05$) от всех исследуемых клеток. У пациентов с ХОБЛ II и ХОБЛ III число лейкоцитов существенно снизилось до 41,2 % ($p < 0,001$) и 39,1 % ($p < 0,001$) соответственно.

У больных с Th1/Th17- типом ответа иммунной системы экспрессия эндоканнабиноидного рецептора 2 типа на МЛ ассоциировалась со степенью тяжести патологического процесса (рисунок 10).

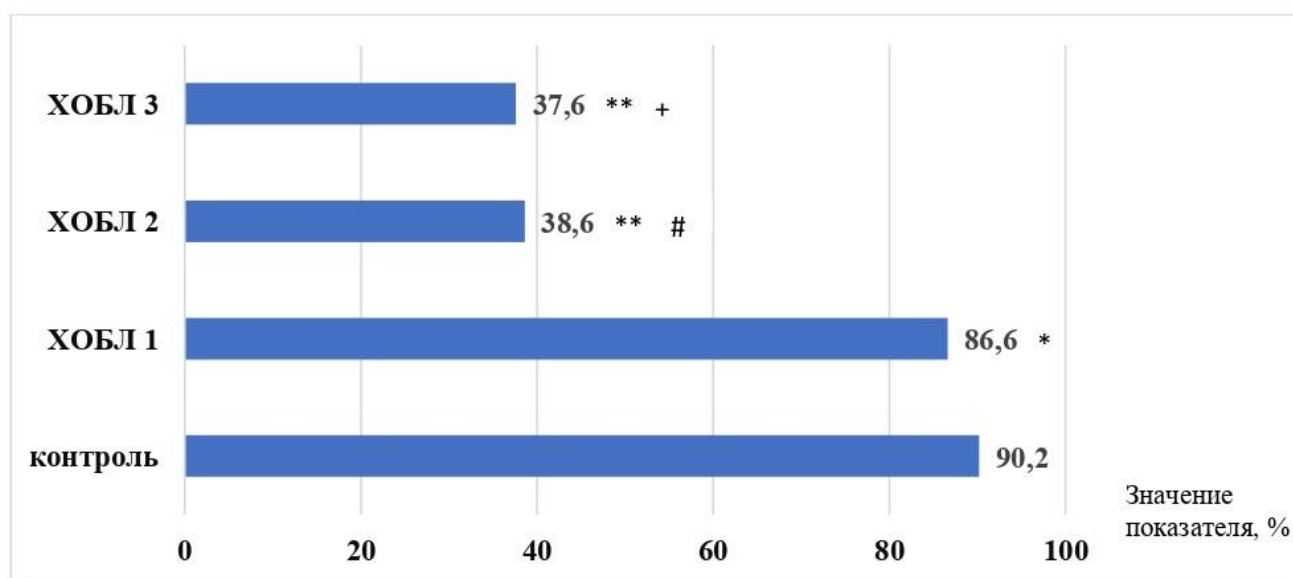


Рисунок 10 – Количество мононуклеарных лейкоцитов (%), экспрессирующих эндоканнабиноидный рецептор 2 типа, у больных с Th1/ Th17 типом иммунного ответа при разной степени тяжести ХОБЛ.

Примечание: (*) - достоверность различий с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; (#) - между группами с ХОБЛ II и ХОБЛ I: # – $p < 0,05$; (+) - между группами с ХОБЛ III и ХОБЛ I: + – $p < 0,05$.

У пациентов с ХОБЛ I число лейкоцитов уменьшилось до 87 % ($p < 0,05$) от всех исследуемых клеток. У пациентов с ХОБЛ II отмечалось резкое снижение числа клеток до 38,6% ($p < 0,001$), а при ХОБЛ III – до 37,6% ($p < 0,001$).

У больных с Th17 типом ответа иммунной системы при ХОБЛ I количество МЛ, экспрессирующих рецептор CB_2 , уменьшилось относительно контрольных значений до 84 % ($p < 0,05$) (рисунок 11).

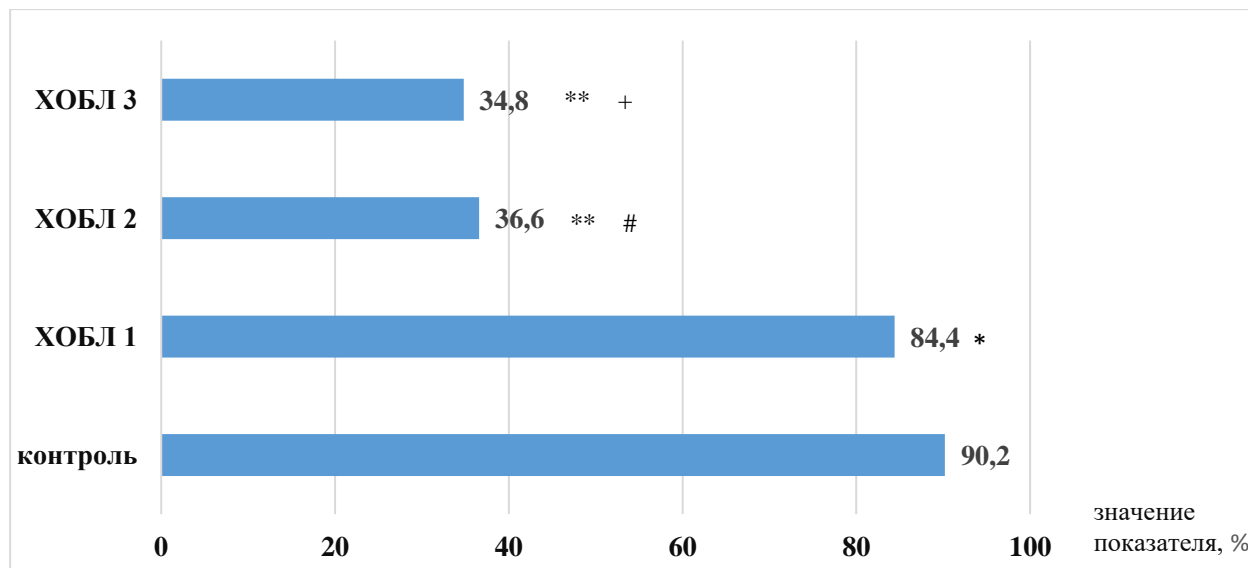


Рисунок 11 – Количество мононуклеарных лейкоцитов (%), экспрессирующих эндоканнабиноидный рецептор 2 типа, у больных с Th17 типом ответа иммунной системы при разной степени тяжести ХОБЛ.

Примечание: (*) - достоверность различий с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; (#) - между группами с ХОБЛ II и ХОБЛ I: # – $p < 0,05$; (+) - между группами с ХОБЛ III и ХОБЛ I: + – $p < 0,05$.

Экспрессия CB_2 рецепторов МЛ статистически значимо ($p < 0,001$) снизилась при ХОБЛ II до 37 %, при ХОБЛ III до 34,4 %.

Исследование показало снижение экспрессии рецептора CB_2 на мононуклеарных лейкоцитах при возрастании степени тяжести ХОБЛ. Аналогичная картина наблюдается при переключении иммунного ответа с Th1 на Th17 иммунорегуляторный путь. При Th1 типе ответа иммунной системы экспрессия рецептора CB_2 была наиболее высокой, а при Th17 - наименее выражена. На основании полученных данных сделано заключение о значительном вкладе сигнального пути, опосредованного рецепторами CB_2 , в развитие системного воспаления у больных ХОБЛ по Th17 иммунорегуляторному пути.

ГЛАВА 4. РОЛЬ ЛИПИДНЫХ МЕДИАТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

В клеточно-молекулярных механизмах развития и регуляции воспаления важная роль отводится полиненасыщенным жирным кислотам. В качестве составляющих мембранных фосфолипидов ПНЖК оказывают существенное влияние на функции мембраны и активность клетки в целом. Эффекты, оказываемые ПНЖК, определяются либо молекулами жирных кислот, либо их биологически активными метаболитами (эйкозаноиды, проразрешающие медиаторы) [107; 173; 184]. Легочная ткань, особенно альвеолы, активно участвует в липидном обмене, тонко регулируя гомеостаз сурфактанта и непрерывно обеспечивая его оптимальное функционирование в дыхательном цикле. Под воздействием внешних факторов (дым, загрязнение) нарушается гомеостаз сурфактанта. В воспалении при ХОБЛ участвуют биологически активные липиды, такие как эйкозаноиды и сфинголипиды.

Учитывая представленные в главе 3 результаты исследования о доминировании Th1 типа ответа иммунной системы при ХОБЛ I, Th1/Th17 - при ХОБЛ II и Th17 - при ХОБЛ III, изучен состав жирных кислот мембраны иммунокомпетентных клеток на модели лейкоцита, метаболические превращения и оксигеназные производные жирных кислот у больных ХОБЛ при выделенных фенотипах иммунного ответа.

4.1. Состав жирных кислот мембраны лейкоцитов у больных с Th- типами иммунного ответа

У обследованных пациентов с ХОБЛ независимо от типа иммунного ответа

выделено 39 жирных кислот, в том числе насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных, нормального и изо-строения с длиной цепи от C₁₂ до C₂₄, с четным и нечетным числом углеродных атомов в мембране лейкоцитов (табл. 16- 18). В таблице автор не внес отдельные ЖК, содержание которых было меньше 0,1%. В это число вошли НЖК нормального строения (10:0, 19:0, 22:0), отдельные моноеновые (14:1, 18:1n5, 20:1, 22:1), диеновые (18:2n5/9), триеновые (20:3n3), а также ЖК изо- и антеизостроения.

У пациентов с ХОБЛ не зависимо от преобладающего фенотипа иммунного ответа выявлено увеличение доли лауриновой (12:0) насыщенной ЖК (табл. 16).

У больных с превалированием Th1 иммунорегуляторного пути выявлено увеличение содержания в мембране лейкоцитов пальмитиновой (16:0) на 14% (p<0,01) и снижение миристиновой (14:0) ЖК на 25% (p<0,01) по сравнению со здоровыми лицами.

У больных с превалированием Th1/Th17-типа ответа иммунной системы установлено увеличение пальмитиновой (16:0) на 8% (p<0,01) и снижение арахидиновой (20:0) ЖК на 13% (p<0,01) по сравнению с контрольной группой. Содержание миристиновой кислоты (14:0) у этих пациентах было на 25% (p<0,01) выше, чем у больных с Th1 типом иммунного ответа, но не отличалось от значения в контрольной группе.

У больных с Th17-типом ответа иммунной системы наблюдалось увеличение в мембране лейкоцита содержания миристиновой (14:0) ЖК на 11% (p<0,01) и стеариновой (18:0) на 10% (p<0,001), уменьшение доли арахидиновой (20:0) на 35% (p<0,001) относительно значений у здоровых лиц, больных с Th1- и Th1/Th17-типами иммунного ответа. Несмотря на разный вектор изменений в уровнях отдельных ЖК, суммарное содержание насыщенных жирных кислот у всех больных с ХОБЛ было повышенным по сравнению с группой контроля.

Таблица 16 - Уровень насыщенных жирных кислот мембран лейкоцитов у пациентов с ХОБЛ (% от суммы жирных кислот)

Показатели (% от суммы жирных кис- лот)	Контроль (к) n=28	Типы ответа иммунной системы у пациентов с ХОБЛ, n = 100		
		Th1 тип n=36 (1)	Th1/Th17 тип. n=28 (2)	Th17 тип n=36 (3)
12:0 (лауриновая кислота)	0,35±0,02	0,81±0,01 p _{1-к} < 0,001	0,80±0,03 p _{2-к} < 0,001	0,78±0,02 p _{3-к} < 0,001
14:0 (миристиновая кислота)	1,98±0,07	1,48±0,03 p _{1-к} < 0,01	1,85±0,04 p ₂₋₁ < 0,001	2,19±0,05 p _{3-к} < 0,01 p ₃₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ < 0,01
16:0 (пальмитиновая кислота)	25,03±0,31	28,59±0,51 p _{1-к} < 0,001	26,99±0,61 p _{2-к} < 0,01 p ₂₋₁ < 0,00	24,37±0,26 p ₃₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ < 0,01
18:0 (стеариновая кислота)	19,13±0,35	19,74±0,34	19,58±0,14	20,97±0,26 p _{3-к} < 0,001 p ₃₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ < 0,001
20:0 (арахиновая кислота)	0,71±0,03	0,66±0,01	0,62±0,03 p _{2-к} < 0,05	0,46±0,03 p _{3-к} < 0,001 p ₃₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ < 0,001
Сумма насы- щенных ЖК	47,09±0,35	51,28±0,37 p _{1-к} < 0,001	49,83±0,55 p _{2-к} < 0,001	49,27±0,37 p _{3-к} < 0,05

Примечание: в таблице 16 - 19 показаны статистически значимые различия:

p_{1-к}, p_{2-к}, p_{3-к} – с контрольной группой; p₂₋₁ – между группами с Th1/Th17- и Th1-зависимым типами ответа иммунной системы; p₃₋₁ – между группами с Th17- и Th1-зависимым типами ответа иммунной системы; p₃₋₂ – между группами с Th1/Th17- и Th17-зависимыми типами ответа иммунной системы.

Относительное содержание отдельных мононенасыщенных жирных кислот в мембране лейкоцитов у пациентов с ХОБЛ представлено в таблице 17.

У всех пациентов с ХОБЛ независимо от превалирующего типа иммунного ответа отмечался пониженный уровень олеиновой (18:1n-9) ЖК.

Таблица 17 - Уровень моноеновых жирных кислот мембран лейкоцитов у пациентов с ХОБЛ (% от суммы жирных кислот)

Показатели	Контроль n=28	Типы ответа иммунной системы у пациентов с ХОБЛ, n = 100		
		Th1 тип n=36 (1)	Th1/Th17 тип n=28 (2)	Th17 тип n=36 (3)
16:1n-9 (гексадеценовая кислота)	1,15±0,05	1,06±0,01	1,08±0,04	1,21±0,03 p ₃₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ < 0,001
16:1n-7 (пальмитолеиновая кислота)	1,38±0,14	0,80±0,02 p _{1-к} < 0,001	0,89±0,04 p _{2-к} < 0,001 p ₂₋₁ < 0,001	1,15±0,02 p _{3-к} < 0,05 p ₃₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ < 0,001
18:1n-9 (олеиновая кислота)	15,59±0,52	12,51±0,24 p _{1-к} < 0,001	12,54±0,15 p _{2-к} < 0,001	12,49±0,17 p _{3-к} < 0,001
18:1n-7 (октадекамоноеновая кислота)	1,88±0,06	1,93±0,05	2,01±0,06	2,31±0,04 p _{3-к} < 0,001 p ₃₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ < 0,001
Сумма мононенасыщенных жирных кислот	20,00±0,73	16,30±0,26 p _{1-к} < 0,001	16,52±0,14 p _{2-к} < 0,001	17,16±0,18 p _{3-к} < 0,001 p ₃₋₁ < 0,01 p ₃₋₂ < 0,05

У пациентов с ХОБЛ и превалированием Th1- и Th1/Th17 фенотипами иммунного ответа отмечалось снижение доли пальмитолеиновой (16:1n-7) ЖК в мембране иммунокомпетентных клеток на 42 % (p<0,001) и 35 % (p<0,001) соответственно. При этом наибольшее снижение определялось у пациентов с Th1 типом ответа иммунной системы.

В группе ХОБЛ с Th17 фенотипом иммунного ответа определялось увеличение октадекамоноеновой ЖК семейства n-7 (18:1n-7) на 23% (p<0,001) относительно значений показателя у здоровых лиц и на 15-19 % (p<0,001) относительно больных ХОБЛ с превалированием Th1 и Th1/Th17 типов ответа иммунной системы. Содержание пальмитолеиновой (16:1n-7) ЖК было на 17 % (p<0,05) ниже значения в контрольной группе и на 43% (p<0,001) и на 29% (p<0,001) превышало показатель у больных с Th1- и Th1/Th17 фенотипами иммунного ответа.

Выявлено снижение суммарного содержания мононенасыщенных ЖК в клеточной мембране лейкоцитов у пациентов при всех типах ответа иммунной системы.

У больных ХОБЛ при изучаемых типах иммунного ответа модификация состава ПНЖК характеризовалась статистически значимым снижением доли эйкозапентаеновой (20:5n-3), докозагексаеновой (22:6n-3) жирных кислот относительно показателей в контрольной группе (табл. 18). Следует отметить, что при Th17 типе ответа иммунной системы доля эйкозапентаеновой (20:5n-3) ЖК была ниже на 30% ($p < 0,001$) относительно показателей при Th1- и Th1/Th17-типах ответа иммунной системы.

В тоже время при Th17 фенотипе доля докозагексаеновой (22:6n-3) ЖК была статистически значимо в 2 раза выше, чем при Th1- и Th1/Th17 фенотипах иммунного ответа.

У больных ХОБЛ выявлено накопление арахидоновой (20:4n-6) и докозатетраеновой (22:4n-6) жирных кислот в мембране лейкоцитов. При этом у больных с Th17 фенотипом содержание арахидоновой (20:4n-6) ЖК было на 11% ($p < 0,001$) выше аналогичного показателя при Th1 типе ответа иммунной системы и было сопоставимо с показателем при Th1/Th17 фенотипе. При всех изучаемых фенотипах отмечалось статистически значимое увеличение содержания дигомо - γ -линоленовой (20:3n-6) ЖК. Следует отметить, что при Th1 типе ответа иммунной системы значение данного показателя было на 19% ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе. У пациентов с Th1/Th17 и Th17 типами ответа иммунной системы доля дигомо - γ -линоленовой (20:3n-6) ЖК относительно показателей контрольной группы была выше на 6% ($p < 0,001$) и 8% ($p < 0,001$) соответственно.

Как видно из таблицы 18 у всех пациентов в мембране лейкоцитов уменьшался пул n-3 полиненасыщенных ЖК, о чем свидетельствует снижение суммарного содержания n-3 ПНЖК. При этом пул n-3 ПНЖК был наиболее снижен при Th1- и Th1/Th17-типе иммунного ответа. Значение показателя при Th17 типе ответа иммунной системы было выше на 14% ($p < 0,001$), чем при Th1- и Th1/Th17-фенотипе, но на 42% ($p < 0,001$) ниже относительно контрольной группы.

Таблица 18 - Уровень полиненасыщенных жирных кислот в мембране лейкоцитов у пациентов с ХОБЛ (% от суммы жирных кислот)

Показатели	Контроль n=28 (к)	Типы ответа иммунной системы у больных ХОБЛ, n = 100		
		Th1 тип n=36 (1)	Th1/Th17 тип n=28 (2)	Th17 тип n=36 (3)
18:2n-6 (линолевая кислота)	8,82±0,17	9,22±0,17	9,35±0,09	8,79±0,13 p ₃₋₂ < 0,01
18:3n-3 (альфа-линоленовая кислота)	0,33±0,04	–	–	–
20:3n-6 (дигомо γ –линоленовая кислота)	1,15±0,03	1,37±0,01 p _{1-к} < 0,001	1,22±0,02 p _{2-к} < 0,001	1,24±0,04 p _{3-к} < 0,001 p ₃₋₁ < 0,001
20:4n-6 (арахидоновая кислота)	12,57±0,45	14,01±0,18 p _{1-к} < 0,05	14,87±0,191 p _{2-к} < 0,001	15,52±0,29 p _{3-к} < 0,001 p ₃₋₁ < 0,001
20:5n-3 (эйкозапентаеновая кислота)	0,97±0,07	0,42±0,01 p _{1-к} < 0,001	0,38±0,02 p _{2-к} < 0,001	0,33±0,02 p _{3-к} < 0,001 p ₃₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ < 0,01
22:4n-6 (докозатетраеновая кислота)	0,19±0,03	1,44±0,01 p _{1-к} < 0,001	1,53±0,02 p _{2-к} < 0,001 p ₂₋₁ < 0,01	1,41±0,03 p _{3-к} < 0,001
22:5n-3 (докозапентаеновая кислота)	0,97±0,07	1,03±0,01	0,98±0,02	0,99±0,03
22:6n-3 (докозагексаеновая кислота)	1,89±0,10	0,45±0,04 p _{1-к} < 0,01	0,62±0,04 p _{2-к} < 0,001 p ₂₋₁ < 0,01	0,78±0,07 p _{3-к} < 0,001 p ₃₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ < 0,001
Сумма n-6 ПНЖК	23,72±0,50	26,59±0,46 p _{1-к} < 0,001	27,38±0,34 p _{2-к} < 0,001	27,95±0,34 p _{3-к} < 0,001 p ₃₋₁ < 0,02
Сумма n-3 ПНЖК	3,67±0,20	1,85±0,02 p _{1-к} < 0,01	1,83±0,04 p _{2-к} < 0,01	2,11±0,05 p _{3-к} < 0,01 p ₃₋₁ < 0,01 p ₃₋₂ < 0,01
Соотношение сумма n-3 ПНЖК/сумма n-6 ПНЖК	0,15±001	0,07±0,00 p _{1-к} < 0,001	0,07±0,00 p _{2-к} < 0,001	0,08±0,00 p _{3-к} < 0,001 p ₃₋₁ < 0,02

Суммарное содержание n-6 ПНЖК, напротив, у всех пациентов было выше относительно группы контроля. Но наиболее повышен пул n-6 ПНЖК был у пациентов с Th1/Th17 и Th17 типом ответа иммунной системы.

Как показали результаты исследования системное воспаление при различных фенотипах иммунного ответа ассоциируется со схожими изменениями состава жирных кислот лейкоцитов. У больных ХОБЛ происходит увеличение насыщенных на фоне снижения мононенасыщенных ЖК, накопление пула n-6 ПНЖК на фоне истощения n-3 ПНЖК. При этом имеются особенности модификации состава насыщенных и моноеновых ЖК у больных ХОБЛ с различными типами иммунного ответа. Модификация состава насыщенных жирных кислот у пациентов с Th1-типом ответа иммунной системы характеризуется накоплением пальмитиновой (16:0) и снижением доли миристиновой (14:0) ЖК. У пациентов с Th1/Th17 фенотипом отмечается увеличение доли пальмитиновой (16:0) и снижение доли арахидиновой (20:0) ЖК. Для пациентов с Th17 фенотипом характерно накопление миристиновой (14:0) и стеариновой (18:0) на фоне значительного снижения доли арахидиновой (20:0) ЖК. Особенности модификации состава моноеновых ЖК у пациентов с Th1- и Th1/Th17 типами ответа иммунной системы проявляются снижением доли пальмитоолеиновой (16:1n-7) ЖК, а у пациентов с Th17 фенотипом - увеличением октадекамоноеновой (18:1n-7) ЖК. Модификация состава полиненасыщенных жирных кислот мембраны лейкоцитов у больных ХОБЛ с изучаемыми типами иммунного ответа характеризуется одновременным усилением синтеза арахидоновой (20:4n-6), докозатетраеновой (22:4n-6) ЖК и истощением пула линолевой (18:2n-6) ЖК, что свидетельствует об активации метаболических превращений n-6 ПНЖК. Накопление в лейкоцитах больных ХОБЛ арахидоновой (20:4n-6) ЖК и её метаболита докозатетраеновой (22:4n-6) свидетельствует о росте предшественника провоспалительных медиаторов воспаления. Увеличение арахидоновой кислоты (20:4n6) в мембране лейкоцитов происходит при значительном дефиците ее основного конкурента - эйкозапентаеновой кислоты (20:5n3), что определяет нарушение процессов разрешения острого воспаления. У пациентов с Th17 типом иммунного

ответа модификация состава ПНЖК более выражена, чем у больных с Th1- и Th1/Th17 фенотипами.

4.2. Метаболические превращения и оксигеназные производные жирных кислот у больных с Th- типами ответа иммунной системы

Причиной выявленных изменений состава ЖК у больных ХОБЛ является нарушение их метаболизма. Проведен анализ превращений ЖК, являющихся предшественниками и ингибиторами синтеза провоспалительных эйкозаноидов. Участие предшественников различных семейств ЖК в эйкозаноидном цикле оценивали по соотношению $20:4n-6/20:5n-3$. Состояние метаболизма в эйкозаноидном цикле оценивали по соотношениям $20:4n-6/22:6n-3$ и $(20:3n-6 + 20:5n-3)/22:6n-3$.

У больных ХОБЛ определялось увеличение коэффициентов $20:4n-6/20:5n-3$ ($p<0,001$), $20:4n-6/22:6n-3$ ($p<0,01$) и $(20:3n-6+20:5n-3)/22:6n-3$ ($p<0,01$) (табл. 19).

У пациентов с Th1 типом ответа иммунной системы значение соотношения $20:4n-6/20:5n-3$ было выше на 75% ($p<0,001$), коэффициента $20:4n-6/22:6n-3$ – на 574% ($p<0,01$) и $(20:3n-6+20:5n-3)/22:6n-3$ – на 307% ($p<0,01$) относительно показателя в контрольной группе.

При Th1/Th17 фенотипе соотношение $20:4n-6/20:5n-3$ превышало на 88% ($p<0,001$), $20:4n-6/22:6n-3$ – на 489% ($p<0,01$) и $(20:3n-6 + 20:5n-3)/22:6n-3$ – на 211% ($p<0,01$) показатели контрольной группы. При этом у больных с Th1/Th17 фенотипом значение коэффициента $20:4n-6/20:5n-3$ было выше ($p<0,01$), а $20:4n-6/22:6n-3$ и $(20:3n-6+20:5n-3)/22:6n-3$ ниже ($p<0,01$) относительно показателей при Th1-типе иммунного ответа.

Таблица 19 - Показатели метаболических превращений и оксигеназных производных ЖК у пациентов с ХОБЛ ($M \pm m$)

Показатели	Контроль n=28 (к)	Пациенты с ХОБЛ, n = 100		
		Th1 тип n=36 (1)	Th1/Th17 тип n=28 (2)	Th17 тип n=36 (3)
20:4n-6/20:5n-3	17,91±1,16	31,30±1,20 $p_{1-к} < 0,001$	33,61±1,91 $p_{2-к} < 0,001$ $p_{2-1} < 0,01$	53,49±3,52 $p_{3-к} < 0,001$ $p_{3-1} < 0,001$ $p_{3-2} < 0,001$
20:4n-6/22:6n-3	7,05±0,37	47,54±3,15 $p_{1-к} < 0,01$	41,56±1,83 $p_{2-к} < 0,01$ $p_{2-1} < 0,01$	30,09±3,94 $p_{3-к} < 0,01$ $p_{3-1} < 0,01$ $p_{3-2} < 0,01$
(20:3n-6+20:5n-3) /22:6n-3	1,55±0,04	6,31±0,11 $p_{1-к} < 0,01$	4,83±0,10 $p_{2-к} < 0,01$ $p_{2-1} < 0,01$	3,48±0,16 $p_{3-к} < 0,01$ $p_{3-1} < 0,01$ $p_{3-2} < 0,01$
ЛТВ4	9,00 ± 0,82	22,00 ± 1,20 $p_{1-к} < 0,01$	23,50 ± 1,46 $p_{2-к} < 0,01$	23,00 ± 4,10 $p_{3-к} < 0,01$
ТХВ2	15,00 ± 0,67	32,07 ± 0,52 $p_{1-к} < 0,01$	27,90 ± 1,82 $p_{2-к} < 0,01$	34,15 ± 1,05 $p_{3-к} < 0,01$ $p_{3-2} < 0,01$

У пациентов с Th17 типом ответа иммунной системы увеличилось соотношение 20:4n-6/20:5n-3 на 198% ($p < 0,001$), 20:4n-6/22:6n-3 – на 326% ($p < 0,01$) и (20:3n-6 + 20:5n-3)/22:6n-3 – на 124% ($p < 0,01$) при сравнении с показателями контрольной группы. При этом соотношение 20:4n-6/20:5n-3 превышало на 59% ($p < 0,01$) аналогичный показатель у больных с Th1/Th17 фенотипом. В тоже время коэффициенты 20:4n-6/22:6n-3 и (20:3n-6+20:5n-3)/ 22:6n-3 были ниже на 28% ($p < 0,01$) относительно показателей при Th1/Th17-типе ответа иммунной системы.

Увеличение соотношения 20:4n-6/20:5n-3 при всех типах иммунного ответа свидетельствует о накоплении в клеточной мембране предшественников синтеза эйкозаноидов, которое наиболее выражено при Th17типе ответа иммунной системы. Динамика коэффициентов 20:4n-6/22:6n-3 и (20:3n-6+20:5n-3)/22:6n-3 от наибольшего значения при Th1- до наименьшего при Th17 фенотипе может рассматриваться как компенсаторный механизм, направленный на снижение синтеза

провоспалительных липидных медиаторов. В то же время значения этих показателей, остающиеся высокими при Th17 типе ответа иммунной системы, свидетельствуют о сохраняющейся высокой активности метаболических превращений ЖК.

Следствием увеличения интенсивности метаболических превращений ЖК является усиление продукции медиаторов воспаления лейкотриена В4 (ЛТВ4) и бронхоконстрикторов тромбоксана В2 (ТХВ2).

Подтверждением данного предположения явились результаты изучения оксигеназных производных у больных с Th1-, Th17- и Th1/Th17-типами ответа иммунной системы. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ в крови увеличено содержание тромбоксана В2 и лейкотриена В4 по сравнению с группой контроля (рисунок 12).

У пациентов с Th1 типом ответа иммунной системы содержание ТХВ2 в крови было увеличено в 2,2 раза ($p < 0,01$) и ЛТВ4 - в 2,4 раза ($p < 0,01$) по сравнению с группой контроля (рис. 12).

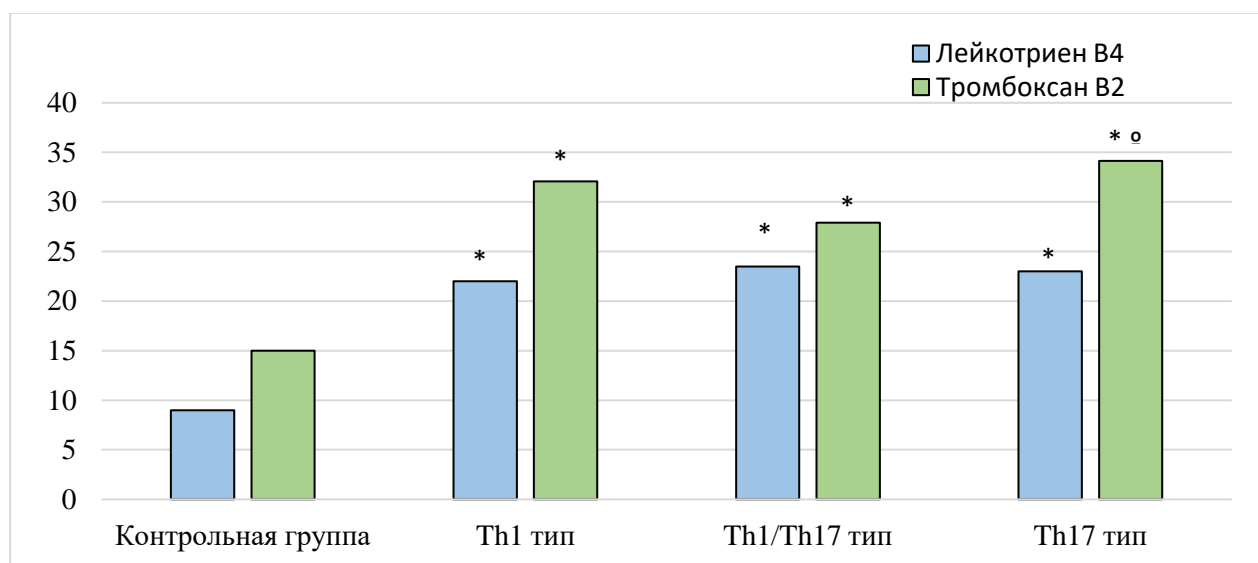


Рисунок 12 – Уровень эйкозаноидов в сыворотке крови больных ХОБЛ с разными Th типами ответа иммунной системы.

Примечание: (*) – достоверность различий с контрольной группой: * – $p < 0,01$; (°) – достоверность различий между группами с Th17 и Th1/Th17 типами ответа иммунной системы: ° - $p < 0,01$.

При Th1/Th17-типе ответа иммунной системы содержание в крови ЛТВ4 и

ТХВ2 превышало контрольные показатели в 1,8 раза ($p < 0,01$) и 2,6 раза ($p < 0,01$) соответственно.

У пациентов с Th17-типом иммунного ответа по сравнению с группой контроля было увеличено содержание ТХВ2 в 2,3 раза ($p < 0,01$) и ЛТВ4 в 2,5 раза ($p < 0,01$). В этой подгруппе уровень тромбоксана В2 был на 22% ($p < 0,01$) выше относительно показателя при Th1/Th17-типе ответа иммунной системы.

Как показали исследования, у больных ХОБЛ стабильного течения переключение иммунорегуляторного пути с Th1 на Th 17 сопряжено с усилением метаболических превращений n-6 ПНЖК и интенсивной продукцией провоспалительных и бронхоконстрикторных эйкозаноидов.

Снижение содержания эйкозопентаеновой (20:5n-3) ЖК в мембране лейкоцитов, установленное в ходе исследования, означает дефицит субстрата для синтеза простаноидов 3-й серии и лейкотриенов 5-й серии. Вследствие этого у больных ХОБЛ формируется дисбаланс между про- и противовоспалительными медиаторами и усиливается синтез биологически активных метаболитов ПНЖК провоспалительного и бронхоконстрикторного действия. Ассоциация модификации состава ЖК мембраны лейкоцитов и активности синтеза провоспалительных липидных медиаторов с фенотипами иммунного ответа позволяет сделать заключение о важном значении ЖК, их оксипроизводных в регуляции системного воспаления при стабильном течении ХОБЛ.

4.3. Взаимосвязь системного воспаления и модификации состава жирных кислот иммунокомпетентных клеток при хронической обструктивной болезни легких

Для определения роли модификации состава ЖК мембраны иммунокомпетентных клеток в развитии системного воспаления по Th1-, Th1/Th17- и Th17 иммунорегуляторному пути, проведен анализ с использованием метода главных компонент факторного анализа и корреляционного анализа Спирмена. Методом главных компонент проведена редукция данных цитокинового профиля и состава ЖК для выделения минимального числа более емких внутренних характеристик системы, наиболее точно описывающих связь между иммунными и метаболическими показателями у больных ХОБЛ. Используемый метод позволил выделить наиболее значимые ЖК лейкоцитов и степень их нагрузки (весовой характеристики) в развитии системного воспаления по установленным иммунорегуляторным путям.

В группе больных ХОБЛ с Th1 типом ответа иммунной системы среди признаков, характеризующих функционирование иммуно-метаболической системы, выделены первичные факторы, которые оптимально воспроизводят корреляции между изучаемыми переменными. Методом главных компонент выделено 2 главных фактора, включающих совокупность параметров (табл. 20). Существенный вклад 42,3 % вносит 1-ая главная компонента. К основным параметрам 1-го фактора относятся связанные с ним положительными коэффициентами веса насыщенная миристиновая (14:0) (весовой коэффициент=0,89578), моноеновая пальмитоолеиновая (16:1n-7) (весовой коэффициент=0,81936), моноциты CD14⁺CD126⁺ (весовой коэффициент=0,79547), нейтрофильные гранулоциты CD126⁺ (весовой коэффициент=0,78301), октадемоноеновая (18:1n-7) (весовой

коэффициент =0,77794), стеариновая (весовой коэффициент =0,75760), докозагексаеновая (22:6n-3) ЖК (весовой коэффициент =0,75505) и IL-4 (весовой коэффициент =0,70517).

Таблица 20 – Результаты факторного анализа в группе больных с Th1 типом ответа иммунной системы, (n=85)

Показатели	Factor 1	Factor 2
CD4+CD126+ %	-0,30814	-0,845807
monCD14+ CD 126+ %	0,79547	0,441832
granCD126+ %	0,78301	0,267614
IL-4 пг/мл	0,70517	0,045621
IL-6 пг/мл	0,47372	-0,373200
IL-10 пг/мл	0,66337	0,597500
TNF- α пг/мл	-0,24086	-0,894305
IFN- γ пг/мл	-0,86529	-0,426370
IL-17A пг/мл	0,06827	0,363666
IL-21 пг/мл	-0,74769	0,089118
TGF- β 1 пг/мл	-0,01232	-0,506067
12:0	-0,16801	-0,392788
14:0	0,89578	-0,053507
16:0	-0,88806	-0,351553
18:0	0,75760	-0,065137
20:0	-0,79125	0,435945
16:1n-7	0,81936	-0,498288
18:1n-9	0,22706	-0,442122
18:1n-7	0,77794	0,403843
20:3n-6	-0,24387	0,766450
20:4n-6	-0,12068	-0,394854
20:5n-3	-0,70719	0,366138
22:4n-6	0,38755	-0,177655
22:5n-3	-0,78381	0,275729
22:6n-3	0,75505	-0,570005
20:4n-6/22:6n-3	-0,90082	-0,078781
20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3	-0,90608	-0,027643
20:4n-6/20:5n-3	0,53802	-0,643238
Expl. Var	11,85132	5,670968
Total variance, %	42,32615	20,25346

Также параметрами 1-го фактора являются коэффициенты метаболических превращений ЖК 20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3 (весовой коэффициент = -0,90608) и 20:4n-6/22:6n-3 (весовой коэффициент = -0,90082), насыщенная пальмитиновая (16:0) ЖК (весовой коэффициент = -0,88806), IFN- γ (весовой коэффициент = -0,86529), арахидоновая (20:0) ЖК (весовой коэффициент = -0,79125), докозапентаеновая (22:5n-3) ПНЖК (весовой коэффициент = -0,78381), IL-21 (весовой коэффициент = -0,74769) и эйкозопентаеновая (20:5n-3) ПНЖК (весовой коэффициент = -0,70719), связанные с 1-ой компонентой отрицательными коэффициентами веса.

Вклад 2-ой главной компоненты составляет 20,25%. Во 2-ом факторе дигомо- γ -линоленовой (20:3n-6) ПНЖК (весовой коэффициент = 0,766450) соответствует наиболее высокий положительный вес, а TNF- α (весовой коэффициент = -0,894305) и клеткам CD4⁺CD126⁺ (весовой коэффициент = -0,845807) – наиболее высокий отрицательный вес.

Патогенетическое значение модификации состава жирных кислот мембраны иммунокомпетентных клеток в формировании и поддержании Th1 типа иммунного ответа имеет математическое обоснование (табл. 21, 22).

Таблица 21 - Корреляционные связи между содержанием ЖК в мембране лейкоцитов и уровнем сывороточных цитокинов у больных с Th1 типом ответа иммунной системы

Показатели ЖК (% от суммы жирных кислот)	Коэффициент корреляции Спирмена (r), p<0,05			
	Связи средней силы r = 0,5 – 0,7		Связи высокой силы r = 0,71 – 0,95	
	Цитокины, пг/мл	(r)	Цитокины, пг/мл	(r)
n16:0	IL-4	-0,66	IFN- γ	0,95
	CD4+CD126+	0,56	IL-10	-0,78
16:1n-7	IFN- γ	-0,52		
	IL-4	0,55		
18:1n-7	TNF- α	-0,63	IL-10	0,77
			IFN- γ	-0,84
20:3n-6	TNF- α	-0,59		
20:4n-6/22:6n-3			IFN- γ	0,82
20:3n-6+20:5n-3/ 22:6n-3			IFN- γ	0,82

В данной группе установлены достоверные прямые связи высокой и средней силы между пальмитиновой (16:0) ЖК и уровнем провоспалительного Th-1 цитокина - IFN- γ ($r = 0,95$, $p < 0,001$), относительным количеством клеток CD4⁺CD126⁺ ($r = 0,56$, $p < 0,001$). Также отмечались отрицательные сильные и среднесильные связи с относительным числом моноцитов CD14⁺CD126⁺ ($r = -0,86$, $p < 0,001$), нейтрофильных гранулоцитов CD 126⁺ ($r = -0,79$, $p < 0,001$), уровнем IL-10 ($r = -0,78$, $p < 0,001$) и IL-4 ($r = -0,66$, $p < 0,001$) (табл 22).

Таблица 22 - Корреляционные связи между содержанием жирных кислот в мембране лейкоцитов и количеством циркулирующих Т-хелперов, нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов, экспрессирующих IL-6R, у больных с Th1 типом ответа иммунной системы

Показатели ЖК (% от суммы жирных кислот)	Коэффициент корреляции Спирмена (r), $p < 0,05$			
	Связи средней силы $r = 0,5 - 0,7$		Связи высокой силы $r = 0,71 - 0,95$	
	Иммунокомпетентные клетки, экспрессирующие IL-6R %	(r)	Иммунокомпетентные клетки, экспрессирующие IL-6R, %	(r)
16:0	CD4+CD126+ %	0,56	mon CD14+ CD 126+ gran CD126+	-0,86 -0,79
16:1n-7	gran CD126+	0,53		
18:1n-7	CD4+CD126+ %	-0,55	mon CD14+ CD 126+ gran CD126+	0,77 0,71
20:3n-6	CD4+CD126+ %	-0,63		
20:4n-6/22:6n-3	gran CD126+	-0,68	mon CD14+ CD 126+	-0,72
20:3n-6+20:5n-3/ 22:6n-3	gran CD126+	-0,69	mon CD14+ CD 126+	-0,75

Мононенасыщенная пальмитоолеиновая (16:1n-7) ЖК находилась в положительной корреляционной связи средней силы с IL-4 ($r = 0,55$, $p < 0,001$) и в отрицательной связи с уровнем IFN- γ ($r = -0,52$, $p < 0,001$). Установлены прямые высокой

силы корреляционные связи между октадемоноеновой (18:1n-7) ЖК и относительным количеством моноцитов CD14⁺CD126⁺ ($r = 0,77$, $p < 0,001$), нейтрофильных гранулоцитов CD126⁺ ($r = 0,71$, $p < 0,001$), уровнем IL-10 ($r = 0,77$, $p < 0,001$) и отрицательные сильные и среднесильные связи с IFN- γ ($r = -0,84$, $p < 0,001$), TNF- α ($r = -0,63$, $p < 0,001$), с относительным количеством клеток CD4⁺CD126⁺ ($r = -0,55$, $p < 0,001$).

Отмечалась отрицательная корреляционная связь средней силы между дигомо- γ -линоленовой (20:3n-6) ПНЖК и относительным количеством клеток CD4⁺CD126⁺ ($r = -0,63$, $p < 0,001$), уровнем TNF- α ($r = -0,59$, $p < 0,001$). Выявлена положительная корреляционная связь высокой силы соотношения 20:4n-6/22:6n-3 с уровнем IFN- γ ($r = 0,82$, $p < 0,001$) и отрицательные сильные и среднесильные связи с количеством моноцитов CD14⁺CD126⁺ ($r = -0,72$, $p < 0,001$), нейтрофильных гранулоцитов CD126⁺ ($r = -0,68$, $p < 0,001$). Определялась сильная положительная связь показателя 20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3, отражающего усиление метаболических превращений n-6 ПНЖК, с IFN- γ ($r = 0,82$, $p < 0,001$) и отрицательные сильные и среднесильные связи с количеством моноцитов CD14⁺CD126⁺ ($r = -0,75$, $p < 0,001$), нейтрофильных гранулоцитов CD126⁺ ($r = -0,69$, $p < 0,001$).

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что в развитии Th1 типа ответа иммунной системы важное значение имеет модификация состава жирных кислот в виде накопления пальмитиновой (16:0) НЖК, снижения доли пальмитолеиновой (16:1n-7) и неизменного уровня октадемоноеновой (18:1n-7) МЖК, увеличения доли дигомо- γ -линоленовой (20:3n-6) ПНЖК и повышения активности метаболических превращений n-6 ПНЖК. Наиболее значимую роль в повышении уровня IFN- γ , определяющего дифференцировку Т-хелперов 1 типа, играет увеличение содержания пальмитиновой НЖК и высокая активность метаболических превращений в эйкозаноидном цикле, накопление в клеточной мембране предшественников синтеза эйкозаноидов. Кроме того, увеличение содержания пальмитиновой ЖК способствует усилению экспрессии IL-6R на поверхности Т-хелперов CD4⁺. При этом высокое содержание пальмитиновой ЖК и низкое – пальмитоолеиновой,

сохраненное нормальное содержание октадемоноеновой и высокая активность метаболических превращений ЖК в эйкозаноидном цикле ингибируют экспрессию IL-6R на поверхности моноцитов/макрофагов и нейтрофильных гранулоцитах.

В группе больных с Th1/Th17 типом ответа иммунной системы выделены первичные факторы, характеризующих функционирование иммуно-метаболической системы. В этой группе выделены методом главных компонент 2-а главных фактора (табл. 23).

Существенный вклад вносит 1-ая главная компонента - 36,09 %. Ведущими параметрами 1-го фактора являются докозагексаеновая (22:6n-3) (весовой коэффициент =0,86377) ПНЖК, TGF- β (весовой коэффициент =0,85203), интерлейкин -10 (весовой коэффициент =0,84882), клетки CD4⁺CD126⁺ (весовой коэффициент =0,81181), соотношение 20:4n-6/20:5n-3, отражающее участие n-6 и n-3 ЖК в эйкозаноидном цикле (весовой коэффициент =0,77492), интерлейкин -4 (весовой коэффициент =0,78038), связанные с 1-ой компонентой положительными коэффициентами веса. Параметрами первого фактора являются коэффициент метаболических превращений ЖК 20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3 (весовой коэффициент = -0,781786) и насыщенная арахидовая (20:0) ЖК (весовой коэффициент= -0,745501), связанные отрицательными коэффициентами веса с 1-ой компонентой.

Вклад 2-ой главной компоненты составляет 16,49%. Второй фактор включал факторы с высоким положительным весом - моноциты CD14⁺CD126⁺ (весовой коэффициент = 0,786244) и с отрицательным весом – IFN- γ (весовой коэффициент = -0,793803), TNF- α (весовой коэффициент = -0,774722).

На основании проведенного корреляционного анализа установлено наличие достоверной связи между составом ЖК мембраны лейкоцитов и параметрами, характеризующими Th1/Th17 тип ответа иммунной системы, к которым относят повышенный уровень IL-17A, IL-21, INF- γ , TGF- β (табл. 24).

С содержанием пальмитиновой (16:0) ЖК находились в среднесильной положительной корреляционной связи уровень IFN- γ ($r = 0,51$, $p < 0,001$) и в отрицательной – уровень IL-17A ($r = -0,58$, $p < 0,001$), IL-21 ($r = -0,55$, $p < 0,001$) и TGF- β ($r = -0,55$, $p < 0,001$).

Таблица 23 – Результаты факторного анализа в группе больных с Th1/Th17 типом ответа иммунной системы, (n=109)

Показатели	Factor 1	Factor 2
CD4 ⁺ CD126 ⁺ %	0,81181	0,053223
mon CD 14 ⁺ CD126 ⁺ %	-0,09070	0,786244
gran CD126 ⁺ %	0,30612	0,672499
IL-4 пг/мл	0,78038	-0,039949
IL-6 пг/мл	0,56565	0,641236
IL-10 пг/мл	0,84882	0,136009
TNF пг/мл	0,32922	-0,774722
IFN пг/мл	-0,40916	-0,793803
IL-17A пг/мл	0,60779	0,088268
IL-21 пг/мл	0,69506	0,585445
TGF пг/мл	0,85203	0,280586
12:0	-0,25812	0,034384
14:0	0,59556	0,183830
16:0	-0,50963	-0,290897
18:0	0,46316	-0,043486
20:0	-0,74752	0,273714
16:1n-7	0,64540	0,091880
18:1n-9	0,37312	-0,499504
18:1n-7	0,26535	0,558698
20:3n-6	-0,60115	0,224808
20:4n-6	0,62364	-0,276259
20:5n-3	-0,64183	0,134571
22:4n-6	-0,29505	0,114790
22:5n-3	-0,47756	0,516077
22:6n-3	0,86377	-0,338550
20:4n-6/22:6n-3	-0,64234	0,198755
20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3	-0,72272	0,180890
20:4n-6/20:5n-3	0,77492	-0,276742
Expl. Var	10,10411	4,618531
Total variance, %	36,08609	16,494753

Таблица 24 - Корреляционные связи между содержанием жирных кислот в мембране лейкоцитов и уровнем сывороточных цитокинов больных с Th1/Th17 типом ответа иммунной системы

показатели ЖК (% от суммы жирных кислот)	Коэффициент корреляции Спирмена (r), p<0,05			
	Связи средней силы r = 0,5 – 0,7		Связи высокой силы r = 0,71 – 0,95	
	Цитокины, пг/мл	(r)	Цитокины, пг/мл	(r)
16:0	IFN- γ	0,51		
	IL-17A	-0,58		
	IL-21	-0,55		
	TGF- β	-0,56		
20:0	IL-10	-0,60		
	TGF- β	-0,59		
16:1n-7	IL-10	0,56		
	TGF- β	0,59		
20:4n-6	TGF- β	0,51		
22:6n-3	TGF- β	0,63	IL-4	0,71
	TNF- α	0,51		
	IL-10	0,65		
20:4n-6/20:5n-3	IL-4	0,56		
	IL-10	0,55		

Выявлены отрицательная корреляционная связь средней силы между содержанием арахидиновой (20:0) ЖК и уровнем IL-10 ($r = -0,60$, $p < 0,001$), TGF- β ($r = -0,59$, $p < 0,001$), а также с количеством CD4⁺CD126⁺ ($r = -0,58$, $p < 0,001$) (табл. 24).

С содержанием пальмитоолеиновой (16:1n-7) ЖК в прямой среднесильной корреляционной связи находились уровень IL-10 ($r = 0,56$, $p < 0,001$), TGF- β ($r = 0,59$, $p < 0,001$). Выявлена положительная среднесильная связь между арахидиновой (20:4n-6) ЖК и TGF- β ($r = 0,51$, $p < 0,001$). Определялись положительные корреляционные связи высокой и средней силы между содержанием докозагексаеновой (n22:6w3) ЖК и уровнем IL-4 ($r = 0,71$, $p < 0,001$), TGF- β ($r = 0,63$, $p < 0,001$), TNF- α ($r = 0,51$, $p < 0,001$) и IL-10 ($r = 0,65$, $p < 0,001$).

Установлены прямые корреляционные связи средней силы между соотношением 20:4n-6/20:5n-3 и относительным количеством клеток CD4⁺CD126⁺ ($r = 0,61$, $p < 0,001$), уровнем IL-4 ($r = 0,56$, $p < 0,001$) и IL-10 ($r = 0,55$, $p < 0,001$) (табл. 25).

Таблица 25 - Корреляционные связи между содержанием ЖК в мембране лейкоцитов и количеством Т-хелперов, экспрессирующих IL-6R, у больных с Th1/Th17 типом ответа иммунной системы

Показатели ЖК (% от суммы жирных кислот)	Коэффициент корреляции Спирмена (r), p<0,05			
	Связи средней силы r = 0,5 – 0,7		Связи высокой силы r = 0,71 – 0,95	
	Т-хелперы, экс- прессирующие IL-6R, %	(r)	Т-хелперы, экс- прессирующие IL-6R, %	(r)
20:0	CD4+CD126+ %	-0,58		
22:6n-3			CD4+CD126+ %	0,70
20:4n-6/20:5n-3	CD4+CD126+ %	0,61		

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что у больных ХОБЛ развитие системного воспаления по Th1/Th17 иммунорегуляторному пути связано с модификацией состава жирных кислот в виде накопления насыщенной пальмитиновой (16:0) ЖК на фоне снижения арахидиновой (20:0), пальмитоолеиновой (16:1n-7) и докозагексаеновой (22:6n-3) ЖК, усиления метаболических превращений n-6 ПНЖК и накопления в клеточной мембране предшественников синтеза эйкозаноидов.

Высокое содержание насыщенной пальмитиновой ЖК способствует увеличению выделения Th1-цитокина - IFN- γ и ингибирует выделение Th17-цитокинов (IL-17A, IL-21), противовоспалительного цитокина TGF- β . Со снижением содержания насыщенной арахидиновой ЖК и усилением метаболических превращений n-3 ПНЖК в эйкозаноидном цикле связано с увеличением экспрессии IL-6R на периферических клетках CD4⁺, уровня противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF- β .

В группе больных ХОБЛ с Th17 типом ответа иммунной системы выделены первичные факторы, характеризующих функционирование иммуно-метаболической системы (табл. 26).

Таблица 26 – Результаты факторного анализа в группе больных с Th17 типом ответа иммунной системы, (n=45)

Параметры	Factor	Factor
CD4+CD126+ %	0,94904	0,008623
mon CD126+ %	0,45022	-0,102467
gran CD126+ %	0,93903	0,004698
IL-4 пг/мл	0,87848	0,034542
IL-6 пг/мл	0,23164	0,303944
IL-10 пг/мл	0,87998	-0,014410
TNF пг/мл	0,43827	-0,110197
IFN пг/мл	-0,61823	-0,086137
IL-17A пг/мл	0,66716	0,220565
IL-21 пг/мл	0,79499	0,209045
TGF пг/мл	0,83819	0,107223
12:0	-0,00393	0,574913
14:0	0,72351	-0,159502
16:0	-0,90912	-0,289459
18:0	0,65930	-0,455418
20:0	-0,90153	0,078094
16:1n-7	0,84558	-0,096180
18:1n-9	0,22691	-0,848211
18:1n-7	0,74919	0,415709
20:3n-6	-0,76199	-0,407513
20:4n-6	0,62344	-0,646503
20:5n-3	-0,81486	0,082320
22:4n-6	0,37165	0,122242
22:5n-3	-0,82723	0,211100
22:6n-3	0,94316	-0,103174
20:4n-6/22:6n-3	-0,89702	-0,182661
20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3	-0,94584	-0,191278
20:4n-6/20:5n-3	0,83949	-0,278542
Expl. Var	15,61329	2,591069
Total variance, %	55,76	9,25

Вклад 1-ой главной компоненты составил 55,76 %. К основным параметрам 1-го фактора относятся CD4⁺CD126⁺ (весовой коэффициент = 0,94904), докозагексаеновая 22:6n-3 (весовой коэффициент = 0,94316) ЖК, относительное количество

нейтрофильных гранулоцитов CD 126⁺ (весовой коэффициент = 0,93903), IL-10 (весовой коэффициент = 0,87998), IL-4 (весовой коэффициент = 0,87848), пальмито-олеиновая (16:1n-7) ЖК (весовой коэффициент = 0,84558), соотношение 20:4n-6/20:5n-3 (весовой коэффициент = 0,83949), TGF- β (весовой коэффициент = 0,83819), IL-21 (весовой коэффициент = 0,79499), октадекамоноеновая (18:1n-7) ЖК (весовой коэффициент = 0,74919) и миристиновая (14:0) ЖК (весовой коэффициент = 0,72351), связанные положительными коэффициентами веса с 1-ой компонентой.

Параметрами 1-го фактора являются коэффициент метаболитических превращений ЖК 20:3n-6 + 20:5n-3/22:6n-3 (весовой коэффициент = -0,94584), пальмитиновая (16:0) ЖК (весовой коэффициент = -0,90912), насыщенная арахидоновая (n20:0) ЖК (весовой коэффициент = -0,90153), соотношение 20:4n-6/22:6n-3 (весовой коэффициент = -0,89702), докозапентаеновая (22:5n-3) (весовой коэффициент = -0,82723), эйкозапентаеновая (20:5n-3) ЖК (весовой коэффициент = -0,81486), дигомо- γ -линоленовая (20:3n-6) ЖК (весовой коэффициент = -0,76199), связанные отрицательными коэффициентами веса с 1-ой компонентой.

Вклад 2-ой главной компоненты составляет 11,03%. Во 2-ом факторе наиболее высокий отрицательный вес имеет олеиновая (18:1n-9) ЖК (весовой коэффициент = -0,848211).

Результаты корреляционного анализа между содержанием ЖК мембраны лейкоцитов и сывороточным профилем цитокинов при Th17 типе ответа иммунной системы представлены в таблицах 27 и 28.

У больных ХОБЛ с Th17 типом ответа иммунной системы обнаружены корреляционные связи высокой и средней силы между составом ЖК клеточной мембраны и цитокинами, характеризующими Th17 фенотип (повышенный уровень IL-17A, IL-21, TGF- β , IL-10, сниженный или нормальный уровень IL-4) и экспрессию IL-6R на циркулирующих Т-хелперах, нейтрофильных гранулоцитах (табл. 27). Выявлены положительные средне-сильные корреляционные связи между содержанием миристиновой (14:0) ЖК и относительным количеством Т-хелперов CD4⁺CD126⁺ ($r = 0,71$, $p < 0,05$), нейтрофильных гранулоцитов CD126⁺ ($r = 0,71$, p

< 0,05), уровнем IL-21 ($r = 0,58$, $p < 0,05$), TGF- β ($r = 0,59$, $p < 0,05$), IL-4 ($r = 0,61$, $p < 0,05$), IL-10 ($r = 0,66$, $p < 0,05$) (табл. 27, 28).

Таблица 27 - Корреляционные связи между содержанием ЖК в мембране лейкоцитов и уровнем цитокинов у больных с Th17 типом ответа иммунной системы

показатели ЖК (% от суммы жирных кислот)	Коэффициент корреляции Спирмена (r), $p < 0,05$			
	Связи средней силы $r = 0,5 - 0,7$		Связи высокой силы $r = 0,71 - 0,95$	
	Цитокины (пг/мл),	(r)	Цитокины (пг/мл)	(r)
14:0	IL-4 IL-10 IL-21 TGF- β	0,61 0,66 0,58 0,59		
16:0	IL-17A IFN- γ	-0,69 0,55	IL-4 IL-10 IL-21 TGF- β	-0,82 -0,78 -0,75 -0,81
18:0	IL-10 IL-17A	0,61 0,52		
20:0	IL-21	-0,69	IL-4 IL-10 TGF- β	-0,76 -0,79 -0,77
16:1n-7	IL-10 IL-17A IL-21 TGF- β IFN- γ	0,67 0,60 0,62 0,67 -0,51	IL-4	0,70
18:1n-7	IL-4 IL-10 IL-17A IL-21 TGF- β	0,65 0,62 0,51 0,63 0,68		
20:4n-6	IL-10	0,51		
20:5n-3	IL-4 IL-17A IL-21 TGF- β IFN- γ	-0,68 -0,65 -0,61 -0,60 0,66	IL-10	-0,76
22:6n-3			IL-4	0,81
20:4n-6/20:5n-3	IL-17A IL-21 TGF- β IFN- γ	0,56 0,59 0,63 -0,60	IL-10	0,80

Таблица 28 - Корреляционные связи между содержанием ЖК в мембране лейкоцитов и количеством циркулирующих Т-хелперов, нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих IL-6R, у больных с Th17 типом ответа иммунной системы

Показатели ЖК (% от суммы жирных кислот)	Коэффициент корреляции Спирмена (r), p<0,05			
	Связи средней силы r = 0,5 – 0,7		Связи высокой силы r = 0,71 – 0,95	
	Цитокины (пг/мл),	коэффициент корреляции Спирмена (r)	Цитокины (пг/мл)	коэффициент корреляции Спирмена (r)
14:0			CD4+CD126+ gran CD126+	0,71 0,71
16:0			CD4+CD126+ gran CD126+	-0,86 -0,84
18:0	gran CD126+	0,52		
20:0			CD4+CD126+ gran CD126+	-0,93 -0,86
16:1n-7			CD4+CD126+ gran CD126+	0,77 0,78
18:1n-7			CD4+CD126+ gran CD126+	0,81 0,71
20:3n-6	gran CD126+	-0,62	CD4+CD126+	-0,70
20:4n-6	CD4+CD126+ gran CD126+	0,63 0,63		
20:5n-3			CD4+CD126+ gran CD126+	-0,71 -0,72
22:6n-3			CD4+CD126+ gran CD126+	0,89 0,89
20:4n-6/22:6n-3			CD4+CD126+ gran CD126+	-0,86 -0,85
20:3n-6+20:5n-3/ 22:6n-3			CD4+CD126+ gran CD126+	-0,90 -0,86
20:4n-6/20:5n-3			CD4+CD126+ gran CD126+	0,76 0,75

С содержанием пальмитиновой (16:0) ЖК в прямой среднесильной корреляционной связи находился уровень INF- γ (r = 0,55, p < 0,05) и в отрицательной связи высокой и средней силы - количество CD4⁺CD126⁺ (r = -0,86, p < 0,05), нейтрофильных гранулоцитов CD126⁺ (r = -0,84, p < 0,05), уровень IL-21 (r = -0,75, p < 0,05), TGF- β (r = -0,81, p < 0,05), IL-4 (r = -0,82, p < 0,05), IL-10 (r = -0,78, p < 0,05) и IL-17A (r = -0,69, p < 0,05) (табл. 27, 28).

Отмечались положительные среднесильные корреляционные связи между

содержанием насыщенной стеариновой (18:0) ЖК и количеством gran CD126^+ ($r = 0,52, p < 0,05$), уровнем ИЛ-10 ($r = 0,61, p < 0,05$), ИЛ-17А ($r = 0,52, p < 0,05$). А также отрицательные связи высокой силы между насыщенной арахидиновой (20:0) ЖК и относительным количеством клеток $\text{CD4}^+\text{CD126}^+$ ($r = -0,93, p < 0,05$), gran CD126^+ ($r = -0,86, p < 0,05$), уровнем ИЛ-4 ($r = -0,76, p < 0,05$), ИЛ-10 ($r = -0,79, p < 0,05$), TGF- β ($r = -0,77, p < 0,05$) и среднесильные связи с уровнем ИЛ-21 ($r = -0,69, p < 0,05$).

Содержание пальмитоолеиновой (16:1n-7) ЖК находилось в прямой корреляционной связи высокой силы с количеством клеток $\text{CD4}^+\text{CD126}^+$ ($r = 0,77, p < 0,05$), нейтрофильных гранулоцитов CD126^+ ($r = 0,78, p < 0,05$), уровнем ИЛ-4 ($r = 0,70, p < 0,05$) и в среднесильной связи с ИЛ-10 ($r = 0,67, p < 0,05$), ИЛ-17А ($r = 0,60, p < 0,05$), ИЛ-21 ($r = 0,62, p < 0,05$), TGF- β ($r = 0,67, p < 0,05$). Выявлены положительные сильные и среднесильные связи между октадекамоноеновой (18:1n-7) ЖК и относительным количеством циркулирующих $\text{CD4}^+\text{CD126}^+$ -клеток ($r = 0,81, p < 0,05$), нейтрофильных гранулоцитов CD126^+ ($r = 0,71, p < 0,05$), уровнем ИЛ-4 ($r = 0,65, p < 0,05$), ИЛ-10 ($r = 0,62, p < 0,05$), ИЛ-17А ($r = 0,51, p < 0,05$), ИЛ-21 ($r = 0,63, p < 0,05$) и TGF- β ($r = 0,68, p < 0,05$). Содержание арахидиновой (20:4n-6) ЖК прямо коррелировало с количеством $\text{CD4}^+\text{CD126}^+$ -клеток ($r = 0,63, p < 0,05$), нейтрофильных гранулоцитов CD126^+ ($r = 0,63, p < 0,05$), уровнем ИЛ-10 ($r = 0,51, p < 0,05$). Установлена прямая среднесильная корреляционная связь между содержанием эйкозопентаеновой (20:5n-3) ЖК и уровнем ИЛ-10 ($r = 0,66, p < 0,05$) и отрицательные сильные и среднесильные корреляционные связи с относительным количеством клеток $\text{CD4}^+\text{CD126}^+$ ($r = -0,71, p < 0,05$), нейтрофильных гранулоцитов CD126^+ ($r = -0,72, p < 0,05$), уровнем ИЛ-10 ($r = -0,76, p < 0,05$), ИЛ-4 ($r = -0,68, p < 0,05$), ИЛ-17А ($r = -0,65, p < 0,05$), ИЛ-21 ($r = -0,61, p < 0,05$), TGF- β ($r = -0,60, p < 0,05$).

Определялись сильные прямые корреляции между 20:4n-6/20:5n-3 ЖК и количеством клеток $\text{CD4}^+\text{CD126}^+$ ($r = 0,76, p < 0,05$), гранулоцитов CD126^+ ($r = 0,75, p < 0,05$), уровнем интерлейкина-4 ($r = 0,80, p < 0,05$), интерлейкина-10 ($r = 0,70, p < 0,05$), а также среднесильные связи с уровнем ИЛ-17А ($r = 0,56, p < 0,05$), ИЛ-21 ($r = 0,59, p < 0,05$), TGF- β ($r = 0,63, p < 0,05$).

Результаты факторного и корреляционного анализов показали, что у больных ХОБЛ развитие и поддержание Th17 иммунорегуляторного пути связано с модификацией состава жирных кислот: накопление миристиновой (14:0), стеариновой (18:0), октадекамоноеновой (18:1n-7), дигомо- γ -линоленовой (20:3n-6), арахидоновою (20:4n-6) ЖК на фоне снижения содержания арахидоновою (20:0), пальмитоолеиновой (16:1n-7), эйкозопентаеновой (20:5n-3), докозагексаеновой (22:6n-3) ЖК, усиление метаболических превращений ПНЖК семейства n-6 (соотношение $(20:3n-6+20:5n-3)/22:6n-3$ и $20:4n-6/22:6n-3$) и накопления в клеточной мембране предшественников синтеза эйкозаноидов (соотношение $20:4n-6/20:5n-3$). Высокая экспрессия IL-17A и IL-21, определяющих дифференцировку Т-хелперов 17 типа, связана с увеличением доли миристиновой, стеариновой НЖК, октадемоноеновой МНЖ и снижением арахидоновою НЖК, эйкозопентеновой ПНЖК на фоне высокой активности метаболических превращений ПНЖК в эйкозаноидном цикле и накопления предшественников эйкозаноидов в клеточной мембране. Кроме того, увеличение содержания миристиновой, стеариновой, арахидоновою ЖК на фоне снижения арахидоновою, эйкозопентаеновою ЖК способствует росту экспрессии IL-6R на Т-клетках CD4⁺ и нейтрофильных гранулоцитах.

Обобщая полученные данные, можно сделать заключение, что формирование системного воспаления при ХОБЛ ассоциируется с особенностями модификации состава ЖК мембраны лейкоцитов. При реполяризации Т-хелперного ответа от Th1 в сторону Th17 типа происходит изменение профиля ЖК мембраны лейкоцитов. Для Th1 типа иммунного ответа характерен профиль с модификацией насыщенных, мононенасыщенных ЖК и увеличением дигомо- γ -линоленовой ЖК семейства n-6, а для Th17 - с модификацией насыщенных, мононенасыщенных ЖК и накоплением n-6 ПНЖК (дигомо- γ -линоленовая, арахидоновою) и дефицитом n-3 ПНЖК (эйкозаноидная). Экспрессия IL-6R на циркулирующих Т-хелперах CD4⁺, моноцитах и нейтрофильных гранулоцитах при изучаемых типах иммунного ответа также ассоциируется с модификацией состава ЖК мембраны лейкоцитов. При Th1 типе ответа иммунной системы рост экспрессии IL-6R на поверхности Т-хелперов CD4⁺ связан

с накоплением пальмитиновой НЖК, а при Th1/Th17 – со снижением доли арахидиновой НЖК и усилением метаболических превращений ПНЖК в эйкозаноидном цикле. При Th17 типе ответа иммунной системы увеличение экспрессии IL-6R на CD4⁺ и нейтрофильных гранулоцитах обусловлено модификацией насыщенных ЖК в виде увеличения доли миристиновой, стеариновой и снижения – арахидиновой, накопления арахидиновой и дефицита эйкозопентаеновой ПНЖК.

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С Т- ХЕЛПЕРНЫМИ ТИПАМИ ОТВЕТА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Прогрессирующее и не полностью обратимое ограничение скорости воздушного потока является основным патофизиологическим проявлением ХОБЛ и определяет симптоматику и степень тяжести патологического процесса. Сочетание ремоделирования дыхательных путей и деструкция паренхимы с потерей эластической поддержки и снижение эластической отдачи легких лежит в основе нарушения бронхиальной проходимости при ХОБЛ. Со снижением эластической отдачи легких и ограничения потока выдоха связывают развитие «воздушной ловушки» и гиперинфляции легких.

Легочная гиперинфляция клинически значима для пациентов с ХОБЛ, потому что с ней связаны одышка, непереносимость физической нагрузки и снижение уровня физической активности, дисфункция периферических скелетных мышц, частота обострений заболевания.

Также в основе нарушения функции внешнего дыхания лежит хроническое воспаление, которое у больных ХОБЛ носит не только местный, но и системный характер. Согласно данным, представленным в главе 3, у пациентов с ХОБЛ стабильного течения системное воспаление развивается с превалированием Th1-, Th17- или Th1/Th17 - типа ответа иммунной системы.

С целью выявления клинико-функциональных особенностей течения ХОБЛ в зависимости от превалирующего типа иммунного ответа проведен анализ симптомов ао степени их выраженности, частоты обострения заболевания, частоты встречаемости коморбидной патологии, спирометрических показателей функции внешнего дыхания и показатели статических объемов легких по данным бодиплетизмографии.

5.1. Особенности клинико-функциональных нарушений у больных с Т-хелперными типами иммунного ответа

На основании анализа клинико-функциональных параметров у больных ХОБЛ выявлены особенности клинической картины при установленных типах ответа иммунной системы.

По результатам mMRC-теста в группе с Th1 типом ответа иммунной системы пациентов с ХОБЛ I одышка практически не беспокоила, с ХОБЛ II – появлялась только при физической нагрузке интенсивного характера. У пациентов с ХОБЛ III одышка возникала при быстрой ходьбе и/или при подъеме в горку (табл. 29).

Таблица 29 – Клинико-функциональные параметры больных с Th 1 типом ответа иммунной системы

Клинические параметры	Контрольная группа n=32	Пациенты с Th 1 типом ответа иммунной системы, n=91		
		ХОБЛ I n=44	ХОБЛ II n=43	ХОБЛ III n=4
mMRC-тест, баллы	0	0,2 ± 0,05	1,2 ± 0,06°	1,9 ± 0,10
САТ тест, баллы	0	4,7 ± 0,55	11,6 ± 1,29°	19,7 ± 1,49 [#]
Кашель, баллы	0	0,54 ± 0,12	1,33 ± 0,21	1,85 ± 0,21 [*]
Мокрота, баллы	0	0,40 ± 0,19	0,96 ± 0,18°	1,96 ± 0,38 ^{*#}
Кол-во обострений в год, абс.знач.	0	0,5	1,5°	2,0 [*]
ОФВ1 постбронходилатационный, сред. %	103,84 ± 2,30	88,90 ± 2,04	71,70 ± 1,04	48,25 ± 1,34
Кол-во сопутствующих заболеваний на одного пациента	0	0,5	1,5°	2,5 ^{*#}

Примечание: (*) - достоверность различий между группами ХОБЛ III и ХОБЛ I, * - p<0,05; (°) - достоверность различий между группами ХОБЛ II и ХОБЛ I, ° - p<0,05; (#) - достоверность различий между группами ХОБЛ III и ХОБЛ II, #- p<0,05.

Больные ХОБЛ I и ХОБЛ II отмечали редкий кашель, при котором отделялась мокрота слизистого характера в незначительном количестве. Кашель беспокоил больных преимущественно в период обострений заболевания. Пациентов с ХОБЛ III умеренный кашель с отделением небольшого количества слизистой мокроты беспокоил при выполнении интенсивной физической нагрузки и/или в период обострения заболевания. По результатам САТ теста симптомы заболевания незначительно влияли на жизнь пациентов с ХОБЛ I и оказывали умеренное влияние при ХОБЛ II и ХОБЛ III. Среднее значение ОФВ₁ у пациентов соответствовало тяжести течения заболевания: при ХОБЛ I было 88,9 %, у пациентов с ХОБЛ II снизилось до 71,7 %, а при ХОБЛ III - до 48,2%.

При Th1 типе ответа иммунной системы характерно развитие сезонных обострений в осенне-зимний весенний период в среднем 1 раз в год. В то же время у части пациентов с ХОБЛ II и ХОБЛ III отмечались обострения заболевания до 2 – 3 раз в год. Количество сопутствующих заболеваний на одного пациента увеличивалось с возрастанием степени тяжести заболевания и было наименьшим у больных ХОБЛ I, а наибольшим – ХОБЛ III. Каждый третий пациент указывал на наличие в анамнезе метаболического синдрома или дефицита витамина D или остеопороза, а каждый второй – на артериальную гипертензию.

Клинико-функциональные параметры больных ХОБЛ с Th1/Th17 типом ответа иммунной системы представлены в таблице 30.

При Th1/Th17 типе ответа иммунной системы выраженность одышки соответствовала степени тяжести ХОБЛ: не беспокоила пациентов с ХОБЛ I, появлялась при интенсивной физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ II, развивалась при быстрой ходьбе или подъеме на возвышение у пациентов с ХОБЛ III (табл. 30).

Больные ХОБЛ I отмечали редкий кашель с отделением незначительного количества слизистой мокроты. В то же время пациенты с ХОБЛ II и ХОБЛ III предъявляли жалобы на умеренный кашель с отделением слизистой мокроты в умеренном количестве. По результатам САТ теста симптомы заболевания незначительно влияли на жизнь пациентов с ХОБЛ I. Пациенты с ХОБЛ II отмечали умеренное

влияние заболевания на повседневную жизнь. Наиболее сильное влияние заболевания на выполнение повседневных дел ощущали пациенты с ХОБЛ III. Среднее значение ОФВ1 у пациентов с ХОБЛ I было снижено до 86,7 %, с ХОБЛ II - до 66,7 %, а с ХОБЛ III - до 42,3%.

Таблица 30 – Клинико-функциональные параметры больных с Th 1/Th 17 типом ответа иммунной системы

Клинические параметры	Контрольная группа n=32	Пациенты с Th1/Th17 типом ответа иммунной системы, n=66		
		ХОБЛ I n=4	ХОБЛ II n=33	ХОБЛ III n=29
mMRC-тест, баллы	0	0,6 ± 0,07	1,6 ± 0,08°	2,4 ± 0,11*#
САТ тест, баллы	0	6,4 ± 0,95	16,4 ± 1,31°	25,3 ± 1,19*#
Кашель, баллы	0	0,8 ± 0,24	1,9 ± 0,40°	2,6 ± 0,40*
Мокрота, баллы	0	0,6 ± 0,16	1,5 ± 0,22°	2,4 ± 0,72*#
Кол-во обострений в год, абс. знач.	0	1,0	1,5°	2,5*#
ОФВ1 постбронхо-дилатационный, сред. %	103,84 ± 2,30	86,70 ± 2,15	66,7 ± 1,15	46,21 ± 1,15
Кол-во сопутствующих заболеваний на одного пациента	0	0,5	2,8°	3,5*#

Примечание: (*) - достоверность различий между группами ХОБЛ III и ХОБЛ I, * - p<0,05; (°) - достоверность различий между группами ХОБЛ II и ХОБЛ I, ° - p<0,05; (#) - достоверность различий между группами ХОБЛ III и ХОБЛ II, #- p<0,05.

Течение заболевания у пациентов с ХОБЛ I и ХОБЛ II характеризовалось 1-2 обострениями в год, в то время как треть пациентов с ХОБЛ III отмечали развитие обострений болезни 3 раз в год. Количество сопутствующих заболеваний на одного пациента при Th1/Th17 типе ответа иммунной системы увеличивалось от 0,5 при ХОБЛ I до 3,5 при ХОБЛ III. В анамнезе у пациентов были артериальная гипертензия, ИБС, остеопороз и заболевания ЖКТ.

У пациентов с Th17 типом иммунного ответа по результатам mMRC-теста одышка не беспокоила пациентов с ХОБЛ I, появлялась при интенсивной физической нагрузке - с ХОБЛ II и беспокоила при быстрой ходьбе - с ХОБЛ III, что заставляло пациентов переходить на более медленную ходьбу (табл. 31).

Таблица 31 – Клинико-функциональные параметры у больных с Th17 типом ответа иммунной системы

Клинические параметры	Контрольная группа n=32	Пациенты с Th 17 типом ответа иммунной системы, n=79		
		ХОБЛ I n=18	ХОБЛ II n=37	ХОБЛ III n=24
mMRC-тест, баллы	0	0,9 ± 0,07	1,9 ± 0,07°	2,9 ± 0,09*#
САТ тест, баллы	0	8,7 ± 1,00	16,7 ± 1,13°	29,4 ± 1,21*#
Кашель, баллы	0	1,24 ± 0,12	2,9 ± 0,12°	3,3 ± 0,12*
Мокрота, баллы	0	1,2 ± 0,11	2,4 ± 0,14°	2,8 ± 0,14*
Кол-во обострений в год, абс. знач.	0	1,5	2,5°	4,5*#
ОФВ1 постбронходилатационный, сред. %	103,84 ± 2,30	83,90 ± 2,82	59,39 ± 2,16°	42,29 ± 1,16*#
Кол-во сопутствующих заболеваний на одного больного	0	1,5	3,5°	5,5*#

Примечание: (*) - достоверность различий между группами ХОБЛ III и ХОБЛ I, * - p<0,05; (°) - достоверность различий между группами ХОБЛ II и ХОБЛ I, ° - p<0,05; (#) - достоверность различий между группами ХОБЛ III и ХОБЛ II, #- p<0,05.

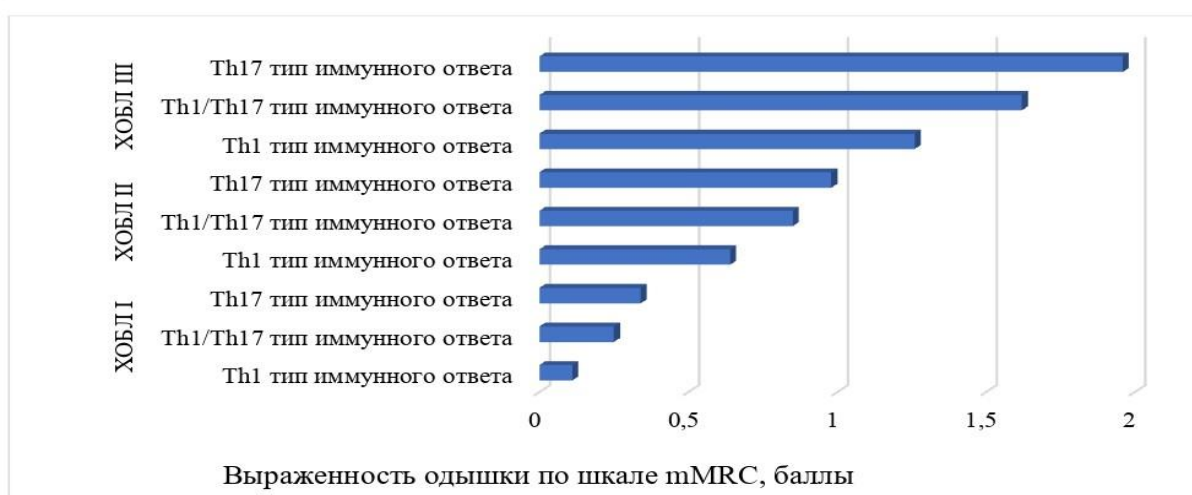
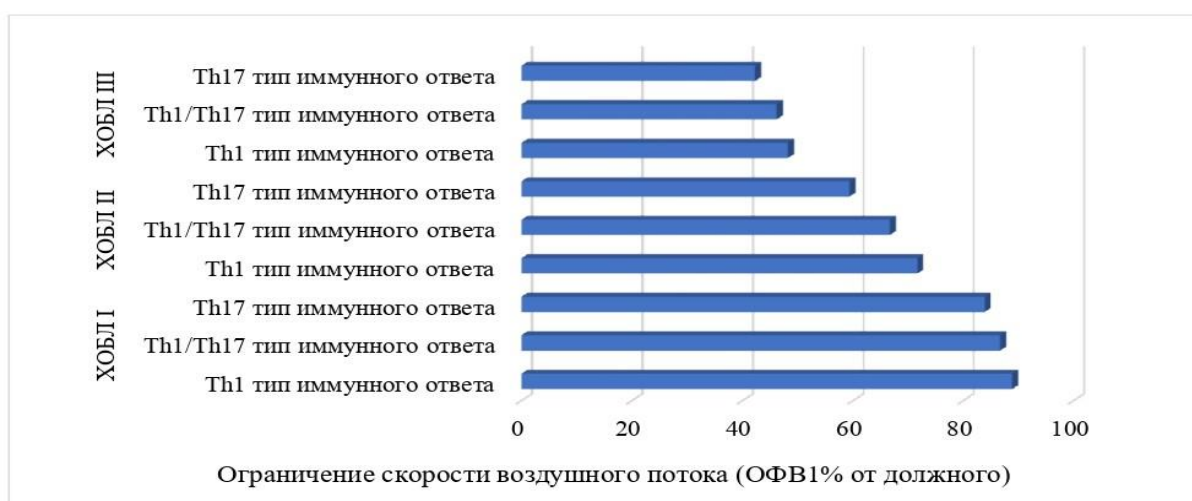
Больные ХОБЛ I отмечали редкий или умеренный кашель с отделением небольшого количества мокроты слизистого характера, в то время как пациенты с ХОБЛ II указывали на умеренный кашель с отделением слизистой мокроты в умеренном количестве. Пациенты с ХОБЛ III отмечали сильный кашель с отделением слизистой и слизисто-гноной мокроты в период обострения заболевания.

По результатам САТ теста симптомы заболевания незначительно влияли на жизнь пациентов с ХОБЛ I и оказывали умеренное влияние при ХОБЛ II и ХОБЛ

III. Среднее значение ОФВ1 у пациентов с ХОБЛ I составляло 83%, у пациентов с ХОБЛ II снизилось до 59,4 %, а при ХОБЛ III - до 42,3%.

Течение заболевания у пациентов с Th17 типом иммунного ответа характеризовалось частыми обострениями до 3-х раз в год, у пациентов с ХОБЛ III – до 4 и иногда более раз в год. У больных с Th17 типом иммунного ответа наибольшее количество сопутствующих заболеваний на одного пациента отмечалось при ХОБЛ III, превышавшее в 3 раза аналогичный показатель при ХОБЛ I. Пациенты указывали на наличие в анамнезе артериальной гипертензии, ИБС, метаболического синдрома, остеопороза, сахарного диабета, заболеваний ЖКТ, гипотрофии скелетных мышц.

Результаты исследования показали, что при разной степени тяжести заболевания наиболее выражено ограничение скорости воздушного потока у пациентов с Th17 типом ответа иммунной системы (рисунок 13).



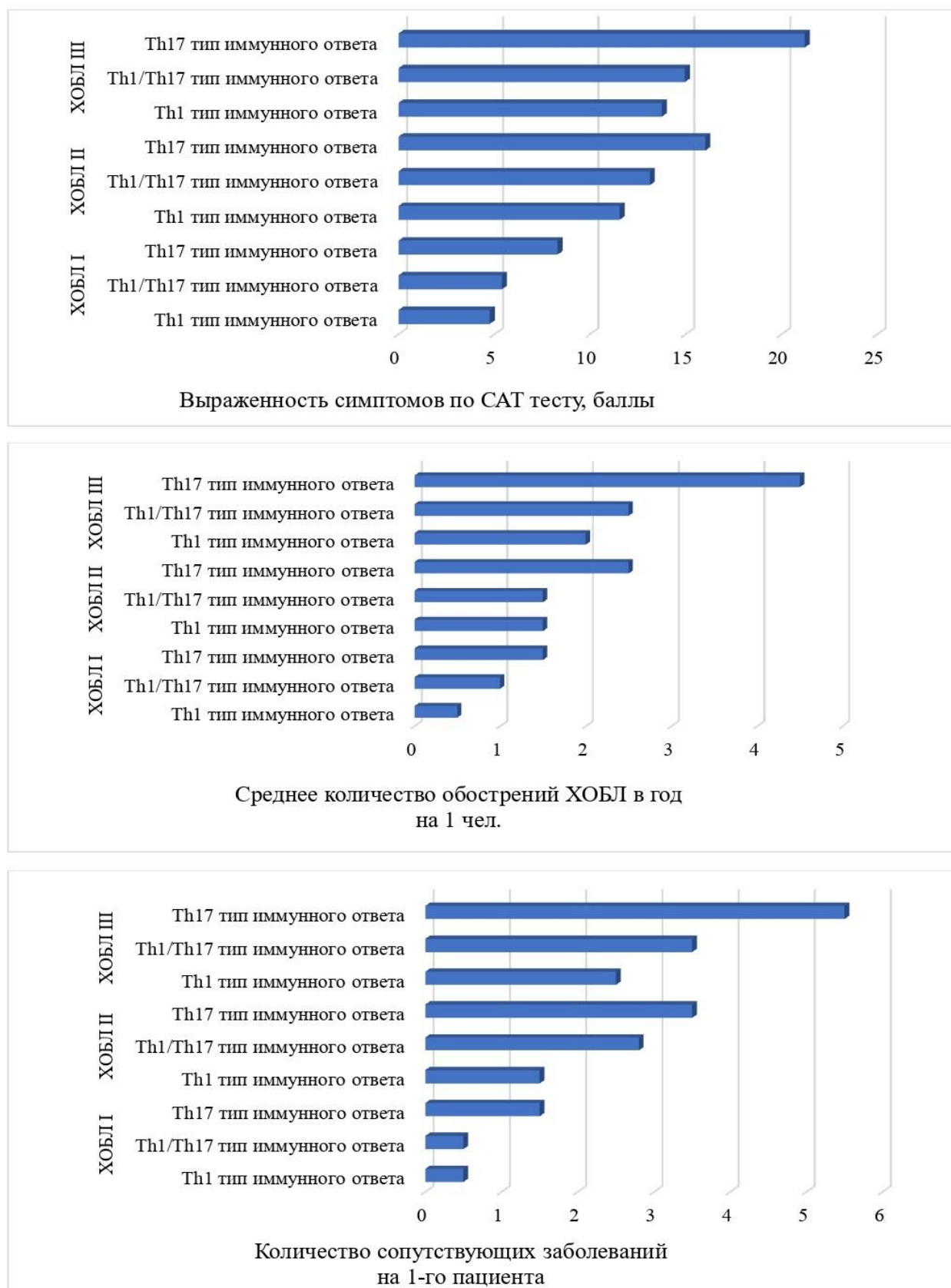


Рисунок 13 - Клинико-функциональные параметры больных с разной степенью тяжести ХОБЛ при Т-хелперных типах ответа иммунной системы.

Следует отметить, что при I, II, III степени тяжести ХОБЛ у больных с Th17 типом ответа иммунной системы в отличие от Th1 и Th1/Th17 фенотипов отмечалась наибольшая выраженность симптомов (одышка, кашель), значительное влияние заболевания на качество жизни пациента, увеличение частоты обострений и количества сопутствующей патологии на одного человека (рисунок 13).

Представленные данные свидетельствуют о сопряженности клинических симптомов с фенотипом иммунного ответа. При переключении системного воспаления Th1 иммуннорегуляторного пути на Th17 у пациентов усиливается выраженность симптомов, возрастает степень ограничения скорости воздушного потока, частота обострений, количество сопутствующих заболеваний на одного пациента.

5.2. Статические легочные объемы у больных с Т-хелперными типами иммунного ответа

Проанализированы параметры статических объемов и емкостей легких больных ХОБЛ при установленных типах иммунного ответа (табл. 32-34).

У больных с Th1 типом ответа иммунной системы в 77% случаев ОФВ1/ФЖЕЛ было снижено до 62% и ОФВ1 – до 87% от должного. Показатели статических объемов ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ и соотношение ООЛ/ОЕЛ находились в границах нормальных значений и были сопоставимы с показателями контрольной группы (табл. 32). Установлено увеличение бронхиального сопротивления на вдохе в 1,8 раза ($p < 0,01$) и на выдохе в 2,9 раза ($p < 0,01$) относительно контрольных значений. Увеличение бронхиального сопротивления на выдохе при нормальных легочных объемах и емкостях указывает на бронхитический тип.

Таблица 32 – Характеристика статических объемов легких у больных с Th 1 типом иммунного ответа, (Me, Q25- Q75)

Показатели (% от должного)	Границы нормы (Каменева М.Ю., 2005)	Контрольная группа n=32	Пациенты ХОБЛ с Th 1 типом ответа иммунной системы, n= 62	
			Бронхитический тип, n=48	Эмфизематозный тип, n=14
ЖЕЛ		103,19 (93,30; 109,70)	115,70 (104,25; 126,35)	111,35 (104,00; 121,90)
ФЖЕЛ		100,17 (94,00; 105,00)	109,80 (90,82; 124,38)	109,25 (91,00; 125,85)
ОФВ1 постбронхо- дилатационный,	-	98,69 (91,00; 106,00)	87,00 (69,00; 103,00)	78,97 (60,55; 100,09)
ОФВ1/ЖЕЛ		80,62 (71,17; 90,10)	66,34 (61,37; 73,60)	62,06 (51,54; 75,48)
ОФВ1/ФЖЕЛ	>70	82,80 (77,36; 85,03)	61,91 (48,36; 72,53)	58,32 (48,87; 64,94)
R _{IN} , kPa*s/L	>0,30	0,16 (0,12; 0,22)	0,29* (0,22; 0,44)	0,42*# (0,26; 0,66)
R _{EX} , kPa*s/L	>0,30	0,19 (0,12; 0,26)	0,55** (0,31; 0,92)	0,68** (0,40; 1,15)
E _{вд}	80-120	98,42 (95,20; 102,30)	104,65 (56,02; 119,17)	112,91 (79,61; 145,58)
ФОЕ	85 - 140	93,28 (80,00; 99,00)	111,64 (91,51; 128,80)	128,31* (115,83; 145,08)
ООЛ	85 - 140	92,88 (78,50; 106,50)	115,34 (96,19; 129,18)	159,93**# (145,30; 186,28)
ОЕЛ	81 – 125	97,35 (89,60; 102,00)	107,38 (96,88; 118,93)	119,40 (106,42; 130,55)
ООЛ/ОЕЛ	< 140	90,47 (78,00; 100,90)	104,15 (93,05; 116,55)	148,75**# (140,27; 161,18)

Примечание: (*) – достоверность различий с группой контроля: *- p<0,05; ** - p < 0,01; (#) – достоверность различий между группами пациентов с эмфизематозным и бронхитическим типами ХОБЛ: # - - p<0,05.

В 23% случаев у пациентов ОФВ1/ФЖЕЛ было снижено до 58,3% и ОФВ1 – до 79 % от должного. Показатели статических объемов ООЛ и соотношение ООЛ/ОЕЛ, бронхиальное сопротивление на вдохе и на выдохе превышали значение нормы, что свидетельствует о развитии у пациентов гиперинфляции и эмфизема-

тозного типа заболевания (табл. 32). У больных с Th1 типом ответа иммунной системы показатель ООЛ был выше на 72,2% ($p < 0,01$), соотношение ООЛ/ОЕЛ – на 64,4% ($p < 0,01$) и ФОЕ - на 37,6% ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. Отмечалось увеличение бронхиального сопротивления на вдохе в 2,6 раза ($p < 0,01$), на выдохе в 3,6 раза ($p < 0,01$) относительно показателей контрольной группы.

Сравнительный анализ показал, что у больных с эмфизематозным типом бронхиальное сопротивление на вдохе было выше на 44,8% ($p < 0,05$), ООЛ – на 38,6% ($p < 0,05$) и ООЛ/ОЕЛ на 42,8% по сравнению с показателями у больных с бронхитическим типом.

У пациентов с Th1/Th17 типом ответа иммунной системы в 19 % случаев установлено снижение ОФВ1/ФЖЕЛ до 60,4% и постбронходилатационного ОФВ1 до 73,8% (табл. 33). Показатели ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ и соотношение ООЛ/ОЕЛ находились в границах нормальных значений и статистически значимо не различались с показателями контрольной группы. В тоже время, бронхиальное сопротивление на вдохе и на выдохе было выше показателей нормы. Бронхиальное сопротивление превышавшее контрольное значение на вдохе в 2 раза ($p < 0,01$), на выдохе в 2,7 раза ($p < 0,01$) указывает на бронхитический тип заболевания.

У 81% больных с Th1/Th17 иммунным фенотипом установлено снижение показателя ОФВ1/ФЖЕЛ до 51,8% и постбронходилатационного ОФВ1 до 58,2% (табл. 33). Показатели ООЛ, ОЕЛ, соотношение ООЛ/ОЕЛ, ФОЕ и бронхиальное сопротивление на вдохе и на выдохе превышали границы нормы. У больных отмечалось увеличение статических объемов ООЛ на 118,7% ($p < 0,01$), ОЕЛ на 30% ($p < 0,05$), соотношение ООЛ/ОЕЛ на 73,2% ($p < 0,01$) и ФОЕ на 78,5% ($p < 0,01$) относительно контрольных значений, что свидетельствует о гиперинфляции и формировании эмфизематозного типа.

Наряду с изменением легочных объемов у данных больных определялось увеличение бронхиального сопротивления на вдохе в 2,5 раза ($p < 0,01$) и на выдохе в 4,3 раза ($p < 0,01$) относительно контрольных значений.

Таблица 33 – Характеристика статических объемов легких у больных с Th1/Th17 типом ответа иммунной системы, (Me, Q25- Q75)

Показатели % от должного	Границы нормы (Каменева М.Ю., 2005)	Контрольная группа n=32	Пациенты с ХОБЛ с Th1/Th17 типом от- вета иммунной системы, n= 53	
			Бронхитический тип, n=10	Эмфизематозный тип, n=43
ЖЕЛ		103,19 (93,30; 109,70)	108,55 (98,20; 114,30)	96,50 (90,00; 102,70)
ФЖЕЛ			96,81 (89,38; 107,13)	89,66 (67,81; 105,84)
ОФВ1 постбронхо- дилатационный,	-	98,69 (91,00; 106,00)	73,84 (65,04; 85,55)	58,21 (42,91; 78,65)
ОФВ1/ЖЕЛ		80,62 (71,17; 90,10)	62,50 (54,25; 71,55)	57,49 (44,51; 75,26)
ОФВ1/ФЖЕЛ	>70	82,80 (77,36; 85,03)	60,42 (50,42; 67,74)	51,77 (40,22; 64,04)
R _{IN} , kPa*s/L,	>0,30	0,16 (0,12; 0,22)	0,32** (0,20; 0,54)	0,41** (0,24; 0,75)
R _{EX} , kPa*s/L	>0,30	0,19 (0,12; 0,26)	0,52** (0,27; 0,76)	0,82** (0,34; 1,52)
E _{вд} ,	80-120	98,42 (95,20; 102,30)	94,37 (84,70; 105,22)	88,78 (62,59; 117,69)
ФОЕ	85 - 140	93,28 (80,00; 99,00)	109,99 (93,15; 125,45)	166,52**# (128,75; 226,49)
ООЛ	85 - 140	92,88 (78,50; 106,50)	109,40 (96,77; 123,95)	203,15**## (150,15; 287,40)
ОЕЛ	81 – 125	97,35 (89,60; 102,00)	98,75 (88,68; 107,34)	126,60*# (105,55; 171,65)
ООЛ/ОЕЛ	< 140	90,47 (78,00; 100,90)	104,83 (97,62; 116,48)	156,70**# (141,55; 178,45)

Примечание: (*) – достоверность различий в сравнении с группой контроля: *- p<0,05; ** - p < 0,01; (#) – достоверность различий между группами пациентов с эмфизематозным и бронхитическим типами ХОБЛ: # - - p<0,05.

В ходе сравнительного анализа установлено, что у больных с эмфизематозным типом бронхиальное сопротивление на вдохе было выше на 28% (p < 0,05) и на выдохе – на 57,7% (p < 0,05), ООЛ – на 85,7% (p < 0,01), соотношение ООЛ/ОЕЛ на 49,5% (p < 0,05) и ФОЕ – на 51,4% (p < 0,05) относительно показателей у больных с бронхитическим типом.

В группе больных с Th17 типом иммунного ответа в 12% случаев установлено снижение ОФВ1/ФЖЕЛ до 63,3%, ОФВ1 составило 85,9% (табл. 34).

Таблица 34 – Характеристика статических объемов легких у больных с Th17 типом ответа иммунной системы, (Ме, Q25- Q75)

Показатели % от должного	Границы нормы (Каменева М.Ю., 2005)	Контрольная группа n=32	Пациенты с ХОБЛ с Th17 типом от- вета иммунной системы, n= 82	
			Бронхитический тип, n=10	Эмфизематозный тип, n=72
ЖЕЛ		103,19 (93,30; 109,70)	109,65 (99,40; 118,80)	97,72 (89,86; 106,56)
ФЖЕЛ			104,68 (92,40; 115,84)	91,99 (64,78; 111,58)
ОФВ1 постброн- ходиляционный,	-	98,69 (91,00; 106,00)	85,87 (78,13; 96,91)	58,57 (40,18; 77,96)
ОФВ1/ЖЕЛ		80,62 (71,17; 90,10)	68,98 (60,46; 80,36)	55,79 (42,88; 71,28)
ОФВ1/ФЖЕЛ	>70	82,80 (77,36; 85,03)	63,34 (59,92; 54,20)	50,92 (39,80; 60,84)
R _{IN} , kPa*s/L	>0,30	0,16 (0,12; 0,22)	0,31** (0,27; 0,43)	0,45** (0,31; 0,61)
R _{EX} , kPa*s/L	>0,30	0,19 (0,12; 0,26)	0,55** (0,30; 0,65)	0,95***## (0,46; 1,43)
E _{вд} ,	80-120	98,42 (95,20; 102,30)	102,23 (71,87; 118,62)	90,33 (58,13; 111,69)
ФОЕ	85 - 140	93,28 (80,00; 99,00)	103,67 (83,58; 119,56)	175,10***## (138,85; 221,75)
ООЛ	85 - 140	92,88 (78,50; 106,50)	107,16 (81,93; 116,87)	209,62***## (156,42; 263,32)
ОЕЛ	81 – 125	97,35 (89,60; 102,00)	101,20 (87,50; 110,70)	232,16***## (172,40; 263,00)
ООЛ/ОЕЛ	< 140	90,47 (78,00; 100,90)	100,30 (84,40; 111,20)	130,11*# (103,98; 150,22)

Примечание: (*) - достоверность различий в сравнении с группой контроля: *- p<0,05; ** - p < 0,01; (#) - достоверность различий между группами пациентов с эмфизематозным и бронхитическим типами ХОБЛ: # - p<0,05.

Значение ООЛ, ОЕЛ, соотношение ООЛ/ОЕЛ и ФОЕ находились в границах нормы и были сопоставимы с показателями контрольной группы. Бронхиальное сопротивление на вдохе и на выдохе превышало верхнюю границу нормы, при этом R_{IN} превышало в 1,9 раза ($p < 0,01$) и R_{EX} - в 2,9 раза ($p < 0,01$) показатели контрольной группы.

В 88% случаев у пациентов с Th 17 иммунным фенотипом отмечалось снижение ОФВ1/ФЖЕЛ до 50,9% и постбронходилатационного ОФВ1 до 55,8% (табл. 34). Показатели статических объемов и емкостей ООЛ, ОЕЛ, соотношение ООЛ/ОЕЛ, бронхиальное сопротивление на вдохе и на выдохе были выше верхней границы нормы.

У больных отмечалось увеличение ООЛ на 125 % ($p < 0,01$), ОЕЛ на 138,5% ($p < 0,01$), соотношения ООЛ/ОЕЛ на 43,8% ($p < 0,05$) и ФОЕ на 87,7% ($p < 0,01$) относительно показателей контрольной группы. Также выявлено увеличение бронхиального сопротивления на вдохе в 2,8 раза ($p < 0,01$) и на выдохе в 5 раз ($p < 0,01$) относительно показателей контрольной группы. Увеличение легочных объемов и бронхиального сопротивления указывают на легочную гиперинфляцию и преобладание у пациентов эмфизематозного типа.

Сравнительный анализ показал, что у больных Th17 типом иммунного ответа с эмфизематозным типом бронхиальное сопротивление на вдохе было выше на 45,2% ($p < 0,05$) и на выдохе – на 72,7% ($p < 0,01$), ООЛ – на 95,6% ($p < 0,01$), ОЕЛ - на 129,4% ($p < 0,01$), соотношение ООЛ/ОЕЛ на 29,7% ($p < 0,05$) и ФОЕ – на 69,6% ($p < 0,05$), чем у больных с бронхитическим типом.

По результатам сравнительного анализа при бронхитическом типе ХОБЛ отсутствовали статистически значимые различия между показателями легочных объемов и бронхиального сопротивления у больных с разными фенотипами иммунного ответа (рисунок 14).

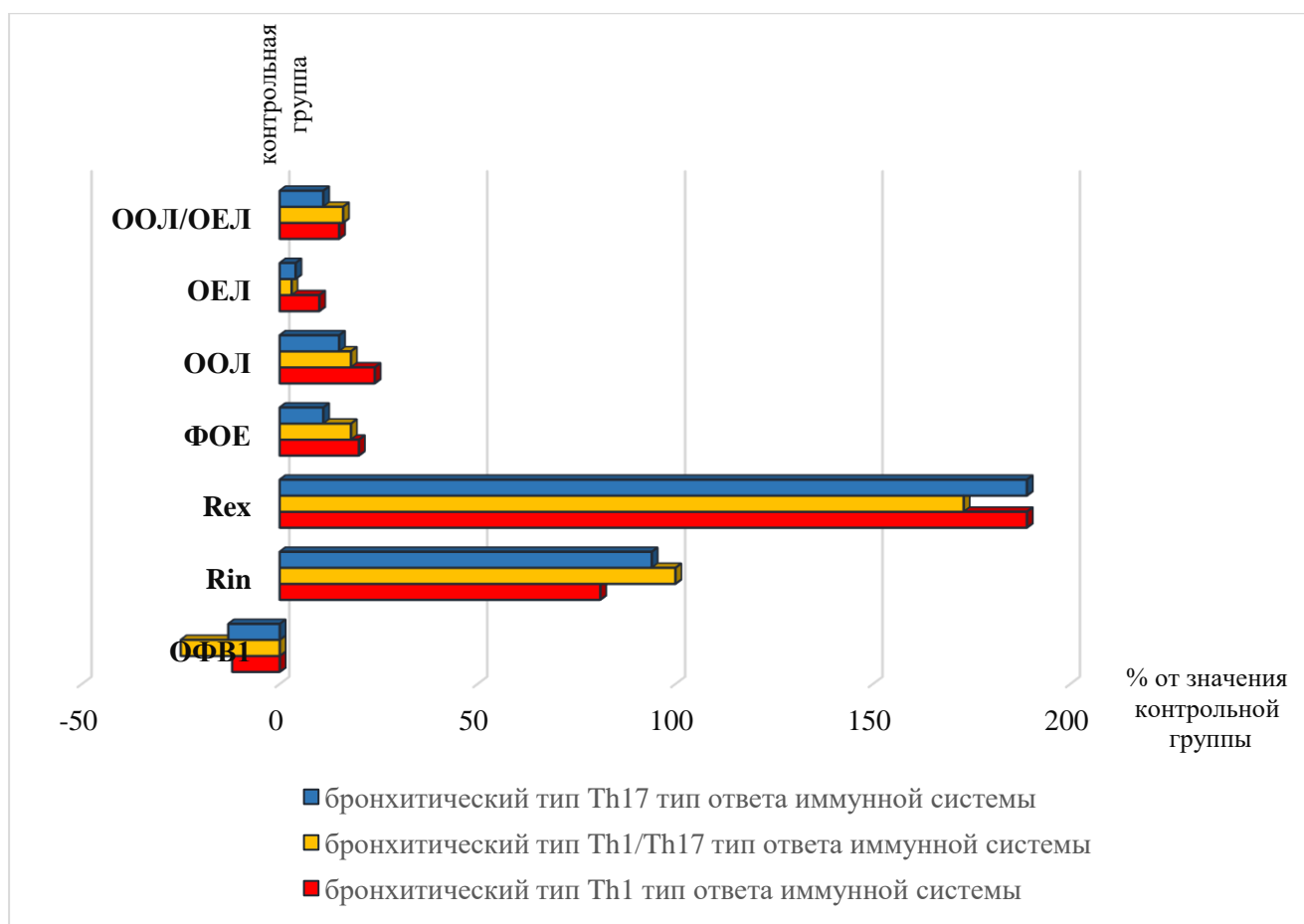


Рисунок 14 – Показатели легочной функции при разных типах ответа иммунной системы у пациентов с бронхитическим типом ХОБЛ.

Примечание: (°) – достоверность различий с контрольной группой: ° – $p < 0,05$; (*) – достоверность различий между группами с Th1/Th17- и Th1 типом ответа иммунной системы: * – $p < 0,05$; (#) – достоверность различий между группами с Th17- и Th1/Th17 типом ответа иммунной системы: # – $p < 0,05$.

При эмфизематозном типе ХОБЛ с реполяризацией Th1 в сторону Th17 иммунорегуляторного пути наблюдается статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение ООЛ, ФОЕ, ОЕЛ и бронхиального сопротивления на выдохе (рисунок 15). Наибольшее увеличение параметров отмечается при Th 17 типе ответа иммунной системы.

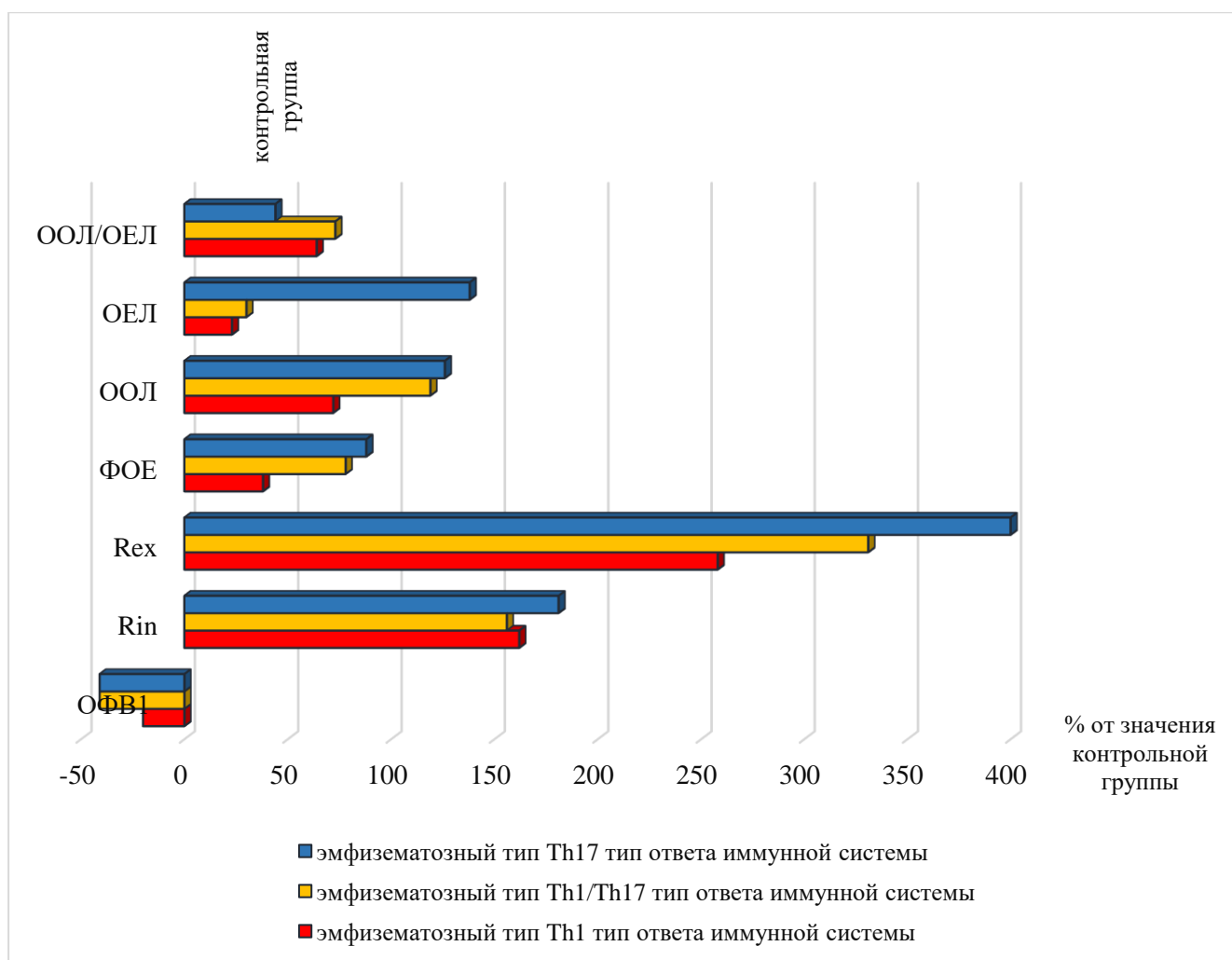


Рисунок 15 – Показатели легочной функции при разных типах ответа иммунной системы у пациентов с эмфизематозным типом ХОБЛ.

Примечание: (°) – достоверность различий с контрольной группой: ° – $p < 0,05$; (*) – достоверность различий между группами с Th1/Th17- и Th1 типом ответа иммунной системы: *- $p < 0,05$; (#) - достоверность различий между группами с Th17- и Th1/Th17 типом ответа иммунной системы # - $p < 0,05$.

Результаты исследования показали, что у пациентов с ХОБЛ увеличение легочных объемов, отражающих развитие гиперинфляции, ассоциируется с фенотипом иммунного ответа по частоте встречаемости и по выраженности изменений (рисунок 16).

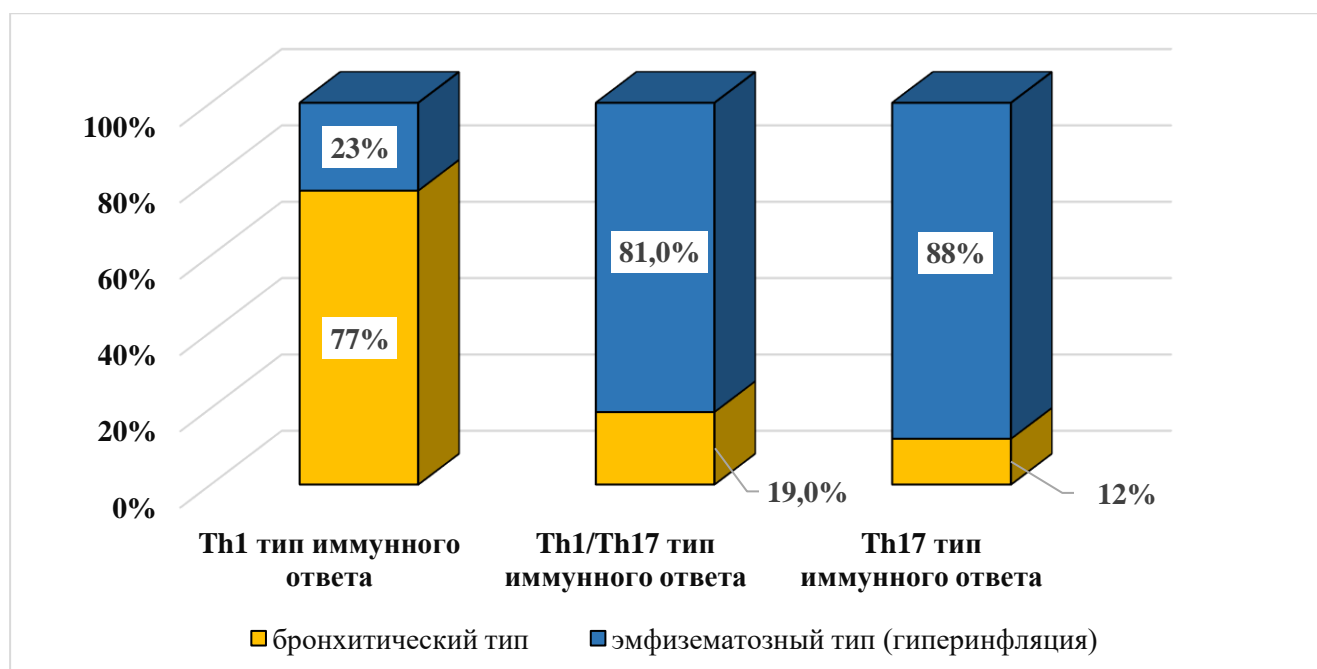


Рисунок 16 – Распределение бронхитического и эмфизематозного типа у больных ХОБЛ при разных типах ответа иммунной системы

Примечание: % от числа больных в группе

Полученные данные свидетельствуют, что при переключении системного воспаления с Th1 - го на Th 17 иммунорегуляторный путь учащается развитие легочной гиперинфляции, усиливается тяжесть ее проявлений и вследствие этого возрастает среди больных ХОБЛ частота эмфизематозного типа заболевания.

5.3. Взаимосвязь нарушений легочной функции и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких

Для установления связей между параметрами, характеризующими состояние легочной функции и иммуно-метаболического статуса у больных ХОБЛ с

Th1-, Th1/Th17- и Th17 типами ответа иммунной системы, полученную информацию сконцентрировали методом главных компонент факторного анализа и выразили через небольшое число существенно более емких внутренних характеристик системы. Методом главных компонент выделены наиболее значимые для патологического бронхолегочного процесса интерлейкины, иммунокомпетентные клетки и жирные кислоты мембраны, влияющие на развитие легочной гиперинфляции, и определена степень их нагрузки (весовой характеристики) в этом процессе.

В группе больных с Th1 типом ответа иммунной системы среди факторов, характеризующих функционирование иммуно-метаболической системы и состояние функции внешнего дыхания, выделены первичные, оптимально воспроизводящие корреляции между изучаемыми переменными. Использование метода главных компонент выявило два главных фактора, с различной совокупностью параметров (табл. 35).

Вклад 1-ой главной компоненты составил 37 % (табл. 35). Ведущими параметрами этой компоненты были коэффициенты метаболических превращений ЖК $20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3$ (весовой коэффициент = 0,90390) и $20:4n-6/22:6n-3$ (весовой коэффициент = 0,89932), насыщенная пальмитиновая $16:0$ ЖК (весовой коэффициент = 0,89369), цитокин IFN- γ (весовой коэффициент = 0,86901) и насыщенная арахидиновая ($20:0$) ЖК (весовой коэффициент = 0,76794), IL-21 (весовой коэффициент = 0,74633), R_{EX} (весовой коэффициент = 0,76120), ОФВ1 % (весовой коэффициент = 0,73110) связанные с 1-ой компонентой положительными коэффициентами веса

Также параметрами первого фактора являются насыщенная миристиновая ($14:0$) (весовой коэффициент = - 0,87918), пальмитоолеиновая ($16:1n-7$) (весовой коэффициент = - 0,81390), моноциты $CD14^+CD126^+$ (весовой коэффициент = - 0,80205), октадемоноеновая ($18:1n-7$) (весовой коэффициент = - 0,78619), нейтрофильные гранулоциты $CD126^+$ (весовой коэффициент = - 0,78291), докозагексаеновая ($22:6n-3$) ПНЖК (весовой коэффициент = 0,74564), связанные отрицательными коэффициентами веса с 1-ой компонентой.

Таблица 35 – Результаты факторного анализа в группе больных с Th1 типом ответа иммунной системы, (n=84)

Параметры	Factor 1	Factor 2
CD4+CD126+ %	0,32445	0,843553
mon CD126+ %	-0,80205	-0,401125
gran CD126+ %	-0,78291	-0,231101
IL-4 пг/мл	-0,69270	-0,019482
IL-6 пг/мл	-0,45795	0,396728
IL-10 пг/мл	-0,67145	-0,565031
TNF пг/мл	0,25508	0,886743
IFN пг/мл	0,86901	0,391762
IL-17A пг/мл	-0,09041	-0,341285
IL-21 пг/мл	0,74633	-0,114674
TGF пг/мл	0,01331	0,540196
12:0	0,17947	0,339408
14:0	-0,87918	0,050792
16:0	0,89369	0,317039
20:0	0,76794	-0,423072
16:1n-7	-0,81390	0,518007
18:1n-7	-0,78619	-0,395545
20:3n-6	0,24762	-0,749206
20:4n-6	0,13279	0,481811
20:5n-3	0,68781	-0,382345
22:4n-6	-0,36874	0,095480
22:6n-3	-0,74564	0,599962
20:4n-6/22:6n-3	0,89932	0,085700
20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3	0,90390	0,007252
20:4n-6/20:5n-3	-0,51915	0,678144
ОФВ1, % от должного	0,73110	-0,109697
ОФВ1/ФЖЕЛ, % от должного	0,47545	-0,245595
Евд, % от должного	0,32630	0,054533
R _{IN} , кПа*s/L	0,69682	-0,112647
R _{EX} , кПа*s/L	0,76120	-0,106993
ФОЕ, % от должного	-0,29854	-0,207586
ООЛ, % от должного	-0,33119	-0,197316
ОЕЛ, % от должного	0,12774	-0,145660
ООЛ/ОЕЛ, % от должного	-0,37418	-0,164854
Expl. Var	12,30861	5,655498
Total variance %	37,29882	17,13787

Вклад 2-ой главной компоненты составил 17 %. Во 2-ом факторе наиболее высокий положительный вес соотносится с TNF- α (весовой коэффициент =0,886743), CD4⁺CD126⁺ (весовой коэффициент =0,843553). Наиболее высокий отрицательный вес соответствует дигомо- γ -линоленовой (n20:3w6) ПНЖК (весовой коэффициент = - 0,749206).

В таблице 36 представлены средние значения иммуно-метаболических показателей и параметров легочной функции больных с Th1 типом ответа иммунной системы. Состояние легочной функции у больных характеризовалась снижением среднего значения ОФВ1 до 83,7% ($p < 0,05$), что указывало на 1-ю степень нарушений бронхиальной проходимости. У пациентов бронхиальное сопротивление на выдохе в 3,2 раза ($p < 0,05$) превышало показатель контрольной группы и в 2 раза верхнюю границу нормы (Каменева М.Ю., 2005 г). Изменение статических объемов легких проявлялось увеличением ООЛ на 50% ($p < 0,05$), соотношения ООЛ/ОЕЛ на 42% ($p < 0,05$) и ФОЕ на 25,3% ($p < 0,05$) относительно значений контрольной группы, при этом значения показателей находились в границах нормы (Каменева М.Ю., 2005 г). Отсутствие клинически значимых изменений легочных объемов на фоне существенно повышенного бронхиального сопротивления на выдохе свидетельствует о бронхиальном типе ХОБЛ у пациентов с Th1 типом ответа иммунной системы.

Системное воспаление характеризовалось статистически значимым ($p < 0,05$) увеличением по сравнению с контрольной группой количества Т-лимфоцитов CD4⁺CD126⁺, моноцитов CD14⁺D126⁺ и нейтрофильных гранулоцитов CD126⁺, несущих на поверхности мембраны рецепторы к IL-6, на 25,4 %, 51,7 %, 32,6 % соответственно, и экспрессии IL-10, TNF- α и IFN- γ на 50,9%, 68,5% и 124,8% соответственно.

Модификация состава ЖК мембраны лейкоцитов характеризовалась статистически значимым увеличением ($p < 0,05$) доли пальмитиновой (16:0) и снижением доли миристиновой (14:0) и арахидиновой (20:0) ЖК.

Таблица 36 - Показатели иммуно-метаболического статуса и легочной функции больных с Th1 типом ответа иммунной системы

Показатели	Контрольная группа n=32	Больные с Th 1 типом ответа иммунной си- стемы
CD4+CD126+ %	1,65 ± 0,45	2,07 ± 0,07
mon CD126+ %	28,30 ± 1,42	42,93 ± 1,23*
gran CD126+ %	18,70 ± 1,52	24,79 ± 0,56*
IL-4 пг/мл	77,9 ± 1,87	51,73 ± 0,95
IL-6 пг/мл	38,4 ± 0,42	42,86 ± 0,78
IL-10 пг/мл	32,5 ± 1,42	48,88 ± 1,37*
TNF пг/мл	46,3 ± 0,75	78,04 ± 2,52*
IFN пг/мл	103,5 ± 4,55	232,72 ± 5,46*
IL-17A пг/мл	379,6 ± 4,70	407,58 ± 5,53
IL-21 пг/мл	76,50 ± 1,16	73,31 ± 1,23
TGF пг/мл	151,86 ± 4,41	167,35 ± 2,67
14:0	1,98±0,10	1,55 ± 0,02*
16:0	25,03±1,12	29,60 ± 0,34*
20:0	0,71±0,08	0,63 ± 0,01*
16:1n-7	1,38±0,18	0,89 ± 0,03*
18:1n-7	1,88±0,16	2,04 ± 0,04
20:3n-6	1,15±0,09	1,37 ± 0,01*
22:6n-3	1,89±0,12	0,45 ± 0,33*
20:4n-6/22:6n-3	7,05±0,67	40,56 ± 2,18*
20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3	1,55±0,08	5,28 ± 0,27*
ОФВ1, % от должного	103,84 ± 3,90	83,37 ± 1,84*
ОФВ1/ФЖЕЛ, % от должного	79,78 ± 2,25	60,29 ± 0,75*
Евд, % от должного	98,02 ± 3,84	108,39 ± 3,15
R _{IN} , кПа*s/L	0,16±0,03	0,35±0,04*
R _{EX} , кПа*s/L	0,19±0,04	0,61±0,04*
ФОЕ, % от должного	95,10 ± 3,32	119,18 ± 2,20
ООЛ, % от должного	89,82 ± 3,49	135,51 ± 3,31*
ОЕЛ, % от должного	98,30 ± 2,33	112,82 ± 1,40
ООЛ/ОЕЛ, % от должного	87,52 ± 2,57	124,33 ± 24,41*

Отмечалось снижение содержания пальмитоолеиновой (16:1n -7) на 35,6% (p<0,05), докозагексаеновой (22:6n-3) на 72,2% (p<0,05) на фоне увеличения дигомо-γ-линоленовой (20:3n-6) ЖК на 20% (p<0,05) и коэффициентов, отражающих активность метаболических превращений ПНЖК - 20:4n-6/20:5n-3, 20:3n-6+20:5n-

3/22:6n-3, 20:4n-6/22:6n-3.

Патогенетическое значение иммуно-метаболических нарушений в развитии бронхиальной обструкции у больных с Th1 типом иммунного ответа имеет математическое обоснование (табл. 37).

Таблица 37 - Корреляционные связи между показателями легочной функции и иммуно-метаболического статуса у пациентов с Th1 типом ответа иммунной системы

Показатели легочной функции	Коэффициент корреляции Спирмена (r), p<0,05	
	Связи средней силы, r = 0,5 – 0,7	
	Иммуно-метаболические показатели	(r)
ОФВ1, сред. %	mon CD14+CD126+ %	-0,55
	gran CD126+ %	-0,54
	INF- α	0,56
	16:0	0,59
	16:1n-7	-0,51
	18:1n-7	-0,52
	20:4n-6/22:6n-3	0,52
	20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3	0,54

Выявлены положительные корреляционные связи средней силы между ОФВ1 и уровнем провоспалительного цитокина INF- γ (r = 0,56, p < 0,05), в также с содержанием насыщенной пальмитиновой (16:0) ЖК (r = 0,59, p < 0,05) и коэффициентами 20:4n-6/22:6n-3 (r = 0,52, p < 0,05), 20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3 (r = 0,54, p < 0,05). Установлены отрицательные средней силы корреляционные связи ОФВ1 с относительным числом моноцитов CD14⁺CD126⁺ (r = - 0,55, p < 0,05) и нейтрофильных гранулоцитов CD126⁺ (r = - 0,54, p < 0,05), а также с содержанием мононенасыщенных ЖК пальмитоолеиновой (16:1n-7) (r = - 0,51, p < 0,05) и октадемоноеновой (18:1n-7) (r = - 0,52, p < 0,05).

Таким образом, при Th 1 типе иммунного ответа снижение ОФВ1 до 83,7 % от должного прямо коррелирует с повышенной экспрессией цитокина INF- γ , кото-

рый является ключевым в дифференцировке наивных CD4⁺-лимфоцитов в направлении Th 1-клеток. Обратная корреляционная связь между снижением ОФВ1 и повышением экспрессии IL-6R на моноцитах CD14⁺CD126⁺ и нейтрофильных гранулоцитах CD126⁺ свидетельствует об участии активированных посредством классического IL-6 сигналинга клеток врожденного иммунитета в ограничении скорости воздушного потока. Прямая корреляционная связь между снижением ОФВ1 и накоплением в клеточной мембране насыщенной пальмитиновой (16:0) ЖК, усилением метаболических превращений ПНЖК в эйкозаноидном цикле (повышенные коэффициенты 20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3 и 20:4n-6/22:6n-3) и обратная связь со сниженной долей пальмитоолеиновой (16:1n-7) и повышенной долей октадемоноеновой (18:1n-7) ЖК свидетельствует о значимости модификации состава насыщенных и мононенасыщенных ЖК в развитии бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ с Th 1 типом ответа иммунной системы. Снижение у больных ОФВ1 до 83,7 % от должного и увеличение бронхиального сопротивления на выдохе в 2 раза относительно верхней границы нормы при отсутствии изменений легочных объемов свидетельствуют о преобладании у пациентов с Th 1 типом иммунного ответа нарушения бронхиальной проходимости I степени и бронхитического типа ХОБЛ.

В группе больных с Th1/Th17 типом ответа иммунной системы также выделено методом главных компонент 2 главных фактора (табл. 38).

Вклад 1-ой главной компоненты наиболее существенный и составляет 36,8 %. Первый фактор включает параметры, связанные с первой компонентой положительными коэффициентами веса: ОФВ1 (весовой коэффициент = 0,84718) и насыщенная арахидовая (20:0) ЖК (весовой коэффициент = 0,72046) (табл. 38).

Первый фактор включает признаки, связанные с 1-ой компонентой отрицательными коэффициентами веса, к которым относятся цитокины TGF-β (весовой коэффициент = - 0,87783), IL-10 (весовой коэффициент = - 0,86949), Т-хелперы CD4⁺CD126⁺ (весовой коэффициент = - 0,81831), докозагексаеновую (22:6n-3) ЖК (весовой коэффициент = - 0,81034), IL-4 (весовой коэффициент = - 0,79293), IL-21 (весовой коэффициент = - 0,72958) и 20:4n-6/20:5n-3 (весовой коэффициент = - 0,71531).

Таблица 38 – Результаты факторного анализа в группе больных с Th1/Th17 типом ответа иммунной системы, (n=109)

Параметры	Factor 1	Factor 2
CD4+CD126+ %	-0,81831	0,041507
mon CD126+	0,05044	-0,734437
gran CD126+ %	-0,33941	-0,589944
IL-4 пг/мл	-0,79293	0,113993
IL-6 пг/мл	-0,60684	-0,561874
IL-10 пг/мл	-0,86949	-0,062453
TNF пг/мл	-0,29724	0,773484
IFN пг/мл	0,44983	0,739561
IL-17A пг/мл	-0,62366	-0,082099
IL-21 пг/мл	-0,72958	-0,511404
TGF пг/мл	-0,87783	-0,212064
12:0	0,25614	-0,058658
14:0	-0,60688	-0,135244
16:0	0,54442	0,245399
20:0	0,72046	-0,345820
16:1n-7	-0,64296	-0,024175
18:1n-9	-0,31947	0,547196
18:1n-7	-0,33913	-0,559200
20:3n-6	0,54734	-0,319688
20:4n-6	-0,58656	0,292933
20:5n-3	0,59012	-0,243548
22:4n-6	0,27026	-0,195765
22:6n-3	-0,81034	0,443730
20:4n-6/22:6n-3	0,59571	-0,308698
20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3	0,66592	-0,300550
20:4n-6/20:5n-3	-0,71531	0,380103
ОФВ1, % от должного	0,84718	0,092067
ОФВ1/ФЖЕЛ, % от должного	0,48545	-0,245595
Евд, % от должного	0,31650	0,054533
R _{IN} , кПа*s/L	0,67622	-0,102447
R _{EX} , кПа*s/L	0,66120	-0,105992
ФОЕ, % от должного	-0,45449	-0,265552
ООЛ, % от должного	-0,53005	-0,213322
ОЕЛ, % от должного	0,10671	-0,114260
ООЛ/ОЕЛ, % от должного	-0,64253	-0,183574
Expl. Var	11,05237	4,465331
Total variance, %	36,84123	14,88444

Вклад 2-ой компоненты составляет 15 %. Наиболее высокий положительный вес во 2-ом факторе соотносится с TNF- α (весовой коэффициент =0,773484) и INF-

γ (весовой коэффициент = 0,739561). Наиболее высокий отрицательный вес соответствует количеству моноцитов CD14⁺CD126⁺ (весовой коэффициент = - 0,734437).

У больных ХОБЛ с Th 1/Th 17 типом ответа иммунной системы показатель ОФВ1 был снижен до 61,8% ($p < 0,05$) относительно контрольных значений и соответствовал 2-й степени тяжести обструктивных нарушений (табл. 39).

Таблица 39 - Показатели иммуно-метаболического статуса и легочной функции у больных с Th1/Th17 типом ответа иммунной системы

Показатели	Контрольная группа, n=32	Больные с Th1/Th17 типом ответа иммунной системы
CD4+CD126+ %	1,75 ± 0,45	3,84 ± 0,15*
мон CD126+ %	28,30 ± 0,42	39,85 ± 1,39*
IL-4 пг/мл	77,9 ± 4,31	63,17 ± 2,11*
IL-6 пг/мл	38,4 ± 0,42	79,72 ± 0,98*
IL-10 пг/мл	32,4 ± 1,42	59,37 ± 1,46*
TNF пг/мл	46,3 ± 2,14	72,31 ± 1,71*
IFN пг/мл	103,5 ± 4,55	145,38 ± 5,07*
IL-17A пг/мл	379,6 ± 4,70	553,4 ± 4,99*
IL-21 пг/мл	75,5 ± 3,08	195,53 ± 3,82*
TGF пг/мл	151,0 ± 4,41	207,61 ± 4,53*
14:0	1,98 ± 0,10	2,02 ± 0,03
16:0	25,03 ± 1,12	25,41 ± 0,23
20:0	0,71 ± 0,08	0,49 ± 0,02*
16:1n-7	1,38 ± 0,14	1,09 ± 0,02*
18:1n-9	15,59 ± 1,11	12,41 ± 0,09
18:1n-7	1,88 ± 0,16	2,29 ± 0,02*
20:3n-6	1,15 ± 0,09	1,17 ± 0,02
20:4n-6	12,57 ± 0,95	14,87 ± 0,19
20:5n-3	0,80 ± 0,14	0,38 ± 0,01*
22:4n-6	1,19 ± 0,06	1,53 ± 0,02*
22:6n-3	1,89 ± 0,12	0,62 ± 0,04*
20:4n-6/22:6n-3	7,05 ± 0,78	36,15 ± 2,10*
20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3	1,09 ± 0,10	4,16 ± 0,29*
20:4n-6/20:5n-3	17,91 ± 1,66	45,68 ± 1,95*
ОФВ1 (% от должного)	103,84 ± 3,90	61,79 ± 1,49*
ОФВ1/ФЖЕЛ, % от должного	79,78 ± 2,25	53,84 ± 0,97

ЕВД, % от должного	98,02 ± 3,84	90,11 ± 1,97
R _{IN} , kPa*s/L	0,16±0,03	0,39±0,03*
R _{EX} , kPa*s/L	0,19±0,04	0,75±0,04*
ФОЕ, % от должного	95,10 ± 3,32	153,04 ± 4,54*
ООЛ, % от должного	89,82 ± 3,49	180,79 ± 6,61*
ОЕЛ, % от должного	98,30 ± 2,33	119,96 ± 2,47
ООЛ/ОЕЛ, %	87,52 ± 2,57	144,33 ± 2,48*

Бронхиальное сопротивление на выдохе превышало показатель контрольной группы в 4 раза ($p < 0,05$) и в 3,5 раза верхнюю границу нормы (Каменева М.Ю., 2005 г). Статические объемы легких превышали показатели в контрольной группе: ФОЕ на 46,2% ($p < 0,05$), ООЛ на 101,7% ($p < 0,05$) и соотношение ООЛ/ОЕЛ на 64,9% ($p < 0,05$). При этом только ООЛ и соотношение ООЛ/ОЕЛ превышали границы нормы легочных объемов (Каменева М.Ю., 2005 г). Увеличение ООЛ в среднем по группе до 180 % от должного и ООЛ/ОЕЛ до 144% свидетельствует о развитии гиперинфляции легкой степени (Каменева М.Ю., 2005 г.) и формировании эмфизематозного типа ХОБЛ у пациентов с Th1/Th17 фенотипом иммунного ответа.

Анализ иммуно-метаболических показателей, связанных весовыми коэффициентами с 1-й главной компонентой показал, что уровень IL-21 превышал контрольные значения на 159% ($p < 0,05$), IL-10 – на 83,2% ($p < 0,05$), TGF- β - на 38,4% ($p < 0,05$), количество Т-хелперов CD4⁺CD126⁺ – на 119% ($p < 0,05$).

Определялось снижение доли арахидоновой (20:0), пальмитоолеиновой (16:1n-7) и докозагексаеновой (22:6n-3) ЖК на фоне увеличения коэффициента 20:4n-6/20:5n-3, свидетельствующего о накоплении в клеточной мембране предшественников синтеза эйкозаноидов.

Из иммуно-метаболических показателей, связанных весовыми коэффициентами со 2-й главной компонентой, следует отметить увеличение экспрессии TNF- α на 56,2% ($p < 0,05$), INF- γ на 40,5% ($p < 0,05$) и количества моноцитов CD14⁺CD126⁺ на 40,8% ($p < 0,05$).

У больных с Th1/Th17 типом ответа иммунной системы по результатам корреляционного анализа выявлены положительные корреляционные связи средней силы между ОФВ1 и содержанием насыщенной арахидиновой (20:0) ЖК ($r = 0,54$, $p < 0,05$), между соотношением ООЛ/ОЕЛ и уровнем ИЛ-10 ($r = 0,50$, $p < 0,05$), TGF- β ($r = 0,51$, $p < 0,05$) (табл. 40).

Таблица 40 - Корреляционные связи между показателями легочной функции и иммуно-метаболического статуса у пациентов с Th1/Th17 типом ответа иммунной системы

Показатели легочной функции	Коэффициент корреляции Спирмена (r), $p < 0,05$			
	Связи средней силы $r = 0,5 - 0,7$		Связи высокой силы $r = 0,71 - 0,95$	
	Иммуно-метаболические показатели	r	Иммуно-метаболические показатели	r
ОФВ1, сред. %	CD4+CD126+	-0,64	ИЛ-10 TGF- β	-0,73 -0,74
	ИЛ-4	-0,68		
	ИЛ-17А	-0,61		
	ИЛ-21	-0,58		
	20:0	0,54		
	16:1n-7	-0,51		
	22:6n-3	-0,59		
	20:4n-6/20:5n-3	-0,50		
ООЛ, %	CD4+CD126+	0,42		
	ИЛ-4	0,44		
	ИЛ-10	0,46		
	TGF- β	0,45		
ООЛ/ОЕЛ, %	ИЛ-10	0,50		
	TGF- β	0,51		

Положительные слабые связи установлены между ООЛ и количеством Т-лимфоцитов CD4⁺CD126⁺ ($r = 0,42$, $p < 0,05$), уровнем ИЛ-4 ($r = 0,44$, $p < 0,05$), ИЛ-10 ($r = 0,46$, $p < 0,05$) и TGF- β ($r = 0,45$, $p < 0,05$).

Установлены отрицательные сильные корреляционные связи ОФВ1 с уровнем ИЛ-10 ($r = -0,73$, $p < 0,05$) и TGF- β ($r = -0,74$, $p < 0,05$). Выявлены отрицательные среднесильные связи ОФВ1 с количеством Т-хелперов CD4⁺CD126⁺ ($r = -0,64$, $p < 0,05$), с уровнем ИЛ-4 ($r = -0,68$, $p < 0,05$), ИЛ-17А ($r = -0,61$, $p < 0,05$), ИЛ-21 ($r =$

- 0,58, $p < 0,05$), с содержанием пальмитоолеиновой (16:1n-7) ($r = - 0,51$, $p < 0,05$), докозагексаеновой (22:6n-3) ЖК ($r = - 0,59$, $p < 0,05$) и соотношением 20:4n-6/20:5n-3 ($r = - 0,50$, $p < 0,05$).

Результаты анализа показали, что при Th 1/Th 17 иммунном фенотипе уровень ОФВ1, сниженный до 61,8% от должного, находится в обратной корреляционной связи с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, ассоциированных с развитием Th 17 типа иммунного ответа (IL-21, IL-17A) и противовоспалительных цитокинов, обладающих профибротическим, иммуномодулирующим действием через супрессию Т-клеток CD4⁺ (TGF-β) и подавляющим выработку TNF-α, хемокинов и металлопротеиназ, которые могут быть вовлечены в разрушение легочной паренхимы (IL-10). Наличие обратной корреляционной связи ОФВ1 с высокой экспрессией IL-6R на циркулирующих Т-хелперах CD4⁺CD126⁺ указывает на участие классического IL-6 сигналинга в прогрессировании ХОБЛ и возрастании ограничения скорости воздушного потока. Снижение ОФВ1 также находилось в прямой корреляционной связи с низкой долей арахидоновой (20:0) и обратной связи с низким содержанием пальмитоолеиновой (16:1n-7), докозагексаеновой (22:6n-3) ЖК, накоплением n-6 ПНЖК (повышенный коэффициент 20:4n-6/20:5n-3) в мембране иммунокомпетентных клеток. Увеличенный ООЛ и его доля в ОЕЛ, отражающие формирование легочной гиперинфляции, прямо коррелировали с высокой экспрессией IL-10, TGF-β, IL-6R на циркулирующих Т-лимфоцитах CD4⁺CD126⁺ и низким уровнем IL-4. Снижение ОФВ1 до 61,8% от должного соответствует 2-й степени нарушения бронхиальной проходимости, а увеличение ООЛ до 180 % от должного и ООЛ/ОЕЛ до 144 % свидетельствуют о легочной гиперинфляции легкой степени согласно нормам, предложенными Каменевой М.Ю. (2005).

В группе больных ХОБЛ с Th17 типом ответа иммунной системы с использованием факторного анализа выделены 2 главных фактора (табл. 41).

Таблица 41 – Результаты факторного анализа в группе больных с Th17 типом ответа иммунной системы, (n=44)

Параметры	Factor 1	Factor 2
CD4+CD126+ %	-0,95311	0,061523
mon CD126+ %	-0,44522	0,175399
gran CD126+ %	-0,93538	0,090176
IL-4 пг/мл	-0,87492	0,042266
IL-6 пг/мл	-0,24699	-0,328855
IL-10 пг/мл	-0,87095	0,077732
TNF пг/мл	-0,44314	0,133982
IL-17A пг/мл	-0,64705	-0,145684
IL-21 пг/мл	-0,79688	-0,117946
TGF пг/мл	-0,83871	-0,012270
12:0	-0,00383	-0,488951
14:0	-0,72640	0,155446
16:0	0,92934	0,233789
20:0	0,91344	-0,111665
16:1n-7	-0,82770	0,149511
18:1n-9	-0,16197	0,861547
18:1n-7	-0,79277	-0,393581
20:3n-6	0,77507	0,325295
20:4n-6	-0,61506	0,596227
20:5n-3	0,78254	-0,175880
22:4n-6	-0,38735	-0,173895
22:5n-3	0,82232	-0,275383
22:6n-3	-0,92641	0,192168
20:4n-6/22:6n-3	0,88539	0,041511
20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3	0,94027	0,080108
20:4n-6/20:5n-3	-0,80747	0,347313
ОФВ1, % от должного	0,93397	0,105122
ОФВ1/ФЖЕЛ, % от должного	0,77647	0,410525
ЕВД, % от должного	0,31652	0,054533
R _{IN} , kPa*s/L	0,64672	-0,022547
R _{EX} , kPa*s/L	0,56121	-0,106895
ФОЕ, % от должного	-0,65403	-0,412110
ООЛ, % от должного	-0,67284	-0,367128
ОЕЛ, % от должного	-0,44424	-0,778162
ООЛ/ОЕЛ, %	-0,76898	-0,254096
Expl. Var	17,02564	2,606020
Total variance %	55,68356	9,19698

Наиболее существенный вклад, вносимый 1-ой главной компонентой, составил 55,7 %. Ведущие параметры включали коэффициент 20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3

(весовой коэффициент = 0,94027), ОФВ1 (весовой коэффициент = 0,93397), пальмитиновую (16:0) ЖК (весовой коэффициент = 0,92934), арахисовую (20:0) ЖК (весовой коэффициент = 0,91344), соотношение 20:4n-6/22:6n-3 (весовой коэффициент = 0,88539), докозапентаеновую (22:5n-3) (весовой коэффициент = 0,82232), эйкозапентаеновую (20:5n-3) (весовой коэффициент = 0,78254), ОФВ1/ФЖЕЛ (весовой коэффициент = 0,77647) и дигомо- γ -линоленовую (20:3n-6) ПНЖК (весовой коэффициент = 0,77507), связанные с 1-ой компонентой положительными коэффициентами веса.

Первый фактор включает CD4⁺CD126⁺ (весовой коэффициент = - 0,95311), нейтрофильные гранулоциты CD126⁺ (весовой коэффициент = - 0,93538), докозагексаеновую (22:6n-3) ЖК (весовой коэффициент = - 0,92641), противовоспалительные цитокины IL-4 (весовой коэффициент = - 0,87492), IL-10 (весовой коэффициент = - 0,87095), TGF- β (весовой коэффициент = - 0,83871), пальмитоолеиновую (16:1n-7) ЖК (весовой коэффициент = - 0,82770), соотношение 20:4n-6/20:5n-3 (весовой коэффициент = -0,80747), IL-21 (весовой коэффициент = -0,79688), октадемоноеновую (18:1n-7) ЖК (весовой коэффициент = -0,79277), отношение ООЛ/ОЕЛ (весовой коэффициент = - 0,76898) и насыщенную миристиновую (14:0) ЖК (весовой коэффициент = - 0,72640), связанные отрицательными коэффициентами веса с 1-ой компонентой.

Вклад 2-ой компоненты составил 9,2 %. Наиболее высокий положительный вес во 2-ом факторе соответствует олеиновой (18:1n-9) ЖК (весовой коэффициент = 0,861547), а отрицательный – ОЕЛ (весовой коэффициент = -0,778162). У больных ХОБЛ с Th 17 типом ответа иммунной системы ОФВ1 был снижен до 51% ($p < 0,05$) и соответствовал 3-й степени нарушений бронхиальной проходимости (табл. 42). Показатель бронхиального сопротивления на выдохе превышал в 5 раз ($p < 0,05$) показатель контрольной группы и верхнюю границу нормы (Каменева М.Ю., 2005 г). Статические объемы легких ФОЕ, ООЛ и соотношение ООЛ/ОЕЛ были на 100,5% ($p < 0,05$), 144,6% ($p < 0,05$) и 94,3% ($p < 0,05$) выше относительно значений контрольной группы и нормативных значений легочных объемов, что указывает на развитие

у пациентов с Th17 типом иммунного ответа легочной гиперинфляции, лежащей в основе формирования эмфизематозного типа ХОБЛ.

Таблица 42 - Показатели иммуно-метаболического статуса и легочной функции у больных ХОБЛ с Th17 типом ответа иммунной системы

	Контрольная группа n=32	Больные с Th17 типом ответа иммунной системы
CD4+CD126+ %	1,75 ± 0,08	4,43 ± 0,32*
mon CD126+ %	28,30 ± 0,42	66,34 ± 1,31*
gran CD126+ %	18,70 ± 0,52	57,07 ± 2,41*
IL-4 пг/мл	77,9 ± 4,31	69,69 ± 1,82
IL-6 пг/мл	38,4 ± 0,42	77,69 ± 1,54*
IL-10 пг/мл	32,4 ± 1,42	56,65 ± 2,16*
TNF пг/мл	46,3 ± 2,14	65,88 ± 1,64
IFN пг/мл	103,5 ± 4,55	120,87 ± 2,87
IL-17A пг/мл	379,6 ± 4,70	636,88 ± 7,24*
IL-21 пг/мл	75,5 ± 3,08	222,90 ± 6,14*
TGF пг/мл	150,0 ± 9,41	229,35 ± 8,49*
14:0	1,98±0,07	1,95 ± 0,06
16:0	25,03±1,12	27,02 ± 0,49
20:0	0,71±0,08	0,52 ± 0,04*
16:1n-7	1,38±0,18	1,04 ± 0,05*
18:1n-9	15,59±0,92	13,07 ± 0,12*
18:1n-7	1,88±0,16	1,97 ± 0,06
20:3n-6	1,15±0,09	1,24 ± 0,06*
20:4n-6	12,57 ± 0,95	15,52 ± 0,29*
20:5n-3	0,97±0,09	0,39 ± 0,02*
22:4n-6	1,19 ± 0,06	1,41 ± 0,03*
22:5n-3	0,97±0,11	0,99 ± 0,03
22:6n-3	1,89±0,12	0,76 ± 0,08*
20:4n-6/22:6n-3	7,05±0,67	32,74 ± 2,92*
20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3	1,55±0,08	4,03 ± 0,44*
20:4n-6/20:5n-3	17,91±1,66	46,82 ± 3,37*
ОФВ1, % от должного	103,84 ± 3,90	51,54 ± 3,82*
ОФВ1/ФЖЕЛ, % от должного	79,78 ± 2,25	50,92 ± 1,66*
Евд, % от должного	98,02 ± 3,84	74,87 ± 2,47*
R _{IN} , кПа*s/L	0,16±0,03	0,45±0,03*
R _{EX} , кПа*s/L	0,19±0,04	0,95±0,12*
ФОЕ, % от должного	95,10 ± 3,32	190,72 ± 4,92*
ООЛ, % от должного	89,82 ± 3,49	219,70 ± 4,55*
ОЕЛ, % от должного	98,30 ± 2,33	145,92 ± 4,33*
ООЛ/ОЕЛ, %	87,52 ± 2,57	170,10 ± 3,08*

Анализ иммуно-метаболических показателей, связанных весовыми коэффициентами с 1-й главной компонентой, показал, что у больных ХОБЛ было увеличено количество клеток $CD4^+CD126^+$ и $gran CD126^+$ на 153% ($p < 0,05$) и 205% ($p < 0,05$) соответственно, уровня ИЛ-21 на 195,2% ($p < 0,05$), TGF- β на 52,9% ($p < 0,05$) и ИЛ-10 на 74,8% ($p < 0,05$) относительно контрольных значений и снижен уровень ИЛ-4 на 11 % ($p < 0,05$).

Модификация состава жирных кислот проявлялась снижением содержания арахидиновой (20:0) на 26,8 % ($p < 0,05$), пальмитоолеиновой (16:1n-7) на 24,6% ($p < 0,05$), эйкозопентаеновой (20:5n-3) и докозагексаеновой (22:6n-3) ЖК на 59,8% ($p < 0,05$) на фоне увеличения коэффициентов 20:4n-6/22:6n-3 на 364% ($p < 0,05$), 20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3 и 20:4n-6/20:5n-3 на 160% ($p < 0,05$) и 161,4% ($p < 0,05$) соответственно. Также установлено снижение доли олеиновой (18:1n-9) ЖК на 16,2%, связанной весовым коэффициентом со второй главной компонентой.

У больных с Th17 типом иммунного ответа по результатам корреляционного анализа выявлено значительное количество связей между параметрами легочной функции и показателями иммуно-метаболического статуса (табл. 43). Установлены сильные положительные корреляционные связи между ОФВ1 и содержанием насыщенной арахидиновой (20:0) ЖК ($r = 0,87$, $p < 0,05$), эйкозопентаеновой (20:5n-3) ЖК ($r = 0,70$, $p < 0,05$), дигомо- γ -линоленовой (20:3n-6) ($r = 0,74$, $p < 0,05$), соотношением 20:4n-6/22:6n-3 ($r = 0,77$, $p < 0,05$) и 20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3 ($r = 0,86$, $p < 0,05$). Показатель ОФВ1 находился в отрицательной связи с числом Т-хелперов $CD4^+CD126^+$ ($r = -0,90$, $p < 0,05$), $gran CD126^+$ ($r = -0,85$, $p < 0,05$), уровнем ИЛ-10 ($r = -0,79$, $p < 0,05$), ИЛ-21 ($r = -0,70$, $p < 0,05$), TGF- β ($r = -0,73$, $p < 0,05$), содержанием пальмитоолеиновой (16:1n-7) ($r = -0,77$, $p < 0,05$) и докозагексаеновой (22:6n-3) ЖК ($r = -0,82$, $p < 0,05$), соотношением 20:4n-6/20:5n-3 ($r = -0,71$, $p < 0,05$).

Кроме того, ФОЕ положительно коррелировала с относительным числом Т-хелперов $CD4^+CD126^+$ ($r = 0,56$, $p < 0,05$), нейтрофильных гранулоцитов $CD126^+$ ($r = 0,55$, $p < 0,05$), уровнем ИЛ-21 ($r = 0,54$, $p < 0,05$) и TGF- β ($r = 0,52$, $p < 0,05$), содержанием арахидиновой (20:0) ЖК ($r = -0,59$, $p < 0,05$), соотношением 20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3 ($r = -0,51$, $p < 0,05$).

Таблица 43 - Корреляционные связи между показателями легочной функции и иммуно-метаболического статуса у больных с Th17 типом ответа иммунной системы

Показатели легочной функции	Коэффициент корреляции Спирмена (r), p<0,05			
	Связи средней силы r = 0,5 – 0,7		Связи высокой силы r = 0,71 – 0,95	
	Иммуно-метаболические показатели	r	Иммуно-метаболические показатели	r
ОФВ1, % от должного			CD4+CD126+	-0,90
			gran CD126+	-0,85
			IL-10	-0,79
			IL-21	-0,70
			TGF- β	-0,73
			20:0	0,87
			16:1n-7	-0,77
			20:3n-6	0,74
			20:5n-3	0,70
			22:6n-3	-0,82
			20:4n-6/22:6n-3	0,77
			20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3	0,86
		20:4n-6/20:5n-3	-0,71	
ФОЕ, % от должного	CD4+CD126+	0,56		
	gran CD126+	0,55		
	IL-21	0,54		
	TGF- β	0,52		
	20:0	-0,59		
	20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3	-0,51		
ООЛ, %	CD4+CD126+	0,59		
	gran CD126+	0,56		
	IL-10	0,51		
	IL-21	0,50		
	20:0	-0,62		
	20:3n-6	-0,50		
20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3	-0,52			
ООЛ/ОЕЛ, %	CD4+CD126+	0,68		
	gran CD126+	0,65		
	IL-10	0,69		
	IL-21	0,58		
	TGF- β	0,57		
	20:0	-0,69		
	20:3n-6	-0,58		
	20:5n-3	-0,52		
	22:6n-3	0,62		
	20:4n-6/22:6n-3	-0,56		
	20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3	-0,64		
	20:4n-6/20:5n-3	0,53		

В группе больных ХОБЛ с Th17 фенотипом выявлены положительные корреляционные связи средней силы между ООЛ и количеством Т-хелперов CD4⁺CD126⁺ ($r = 0,59$, $p < 0,05$), нейтрофильных гранулоцитов CD126⁺ ($r = 0,56$, $p < 0,05$), уровнем ИЛ-10 ($r = 0,51$, $p < 0,05$), ИЛ-21 ($r = 0,50$, $p < 0,05$), а также отрицательные корреляционные связи с содержанием арахидиновой (20:0) ЖК ($r = - 0,62$, $p < 0,05$), дигомо- γ -линоленовой (20:3n-6) ($r = 0,50$, $p < 0,05$) и соотношением 20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3 ($r = - 0,52$, $p < 0,05$).

Установлены положительные связи средней силы между показателем ООЛ/ОЕЛ и количеством Т-хелперов CD4⁺CD126⁺ ($r = 0,68$, $p < 0,05$), нейтрофильных гранулоцитов CD126⁺ ($r = 0,65$, $p < 0,05$), с уровнем ИЛ-10 ($r = 0,69$, $p < 0,05$), ИЛ-21 ($r = 0,58$, $p < 0,05$), TGF- β ($r = 0,57$, $p < 0,05$), докозагексаеновой (22:6n-3) ЖК ($r = 0,62$, $p < 0,05$) и соотношением 20:4n-6/20:5n-3 ($r = 0,53$, $p < 0,05$). Также отмечалась отрицательная корреляционная связь между ООЛ/ОЕЛ и содержанием арахидиновой (20:0) ЖК ($r = - 0,69$, $p < 0,05$), и дигомо- γ -линоленовой (20:3n-6) ($r = - 0,58$, $p < 0,05$), эйкозопентаеновой (20:5n-3) ЖК ($r = - 0,52$, $p < 0,05$), соотношениями 20:4n-6/22:6n-3 ($r = - 0,56$, $p < 0,05$) и 20:3-6+20:5n-3/22:6n-3 ($r = - 0,64$, $p < 0,05$).

Таким образом, при Th 17 типе ответа иммунной системы низкий ОФВ1 (51,5% от должного) находится в обратной корреляционной связи с высоким уровнем провоспалительного цитокина, ассоциированного с развитием Th 17 фенотипа (ИЛ-21), и противовоспалительных цитокинов, обладающих профибротическим действием (TGF- β) и предотвращающих чрезмерную воспалительную реакцию (ИЛ-10). Обратная корреляционная связи ОФВ1 с высокой экспрессией ИЛ-6R на циркулирующих Т-хелперах CD4⁺CD126⁺ свидетельствует о том, что активация классического ИЛ-6 сигналинга, способствующего поляризации Т-хелперного иммунного ответа в сторону Th17 и модуляции функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, участвует в усилении ограничения скорости воздушного потока и в прогрессировании ХОБЛ. Также низкий ОФВ1 находился в обратной корреляции с низким содержанием в мембране иммунокомпетентных клеток пальмитоолеиновой (16:1n-7) и докозагексаеновой (22:6n-3) ЖК и прямо коррелировал с низким

содержанием арахидовой (20:0) ЖК, усилением синтеза дигомо- γ -линоленовой (20:3n-6) ЖК на фоне снижения доли эйкозопентаеновой (20:5n-3) и докозагексаеновой (22:6n-3) ЖК вследствие сохраняющейся высокой активности метаболических превращений ПНЖК в эйкозаноидном цикле (повышены коэффициенты $20:4n-6/22:6n-3$ и $20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3$).

Выявленная прямая корреляция между увеличенным ФОЕ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и высоким уровнем IL-21, IL-10, TGF- β , высокой экспрессией IL-6R на циркулирующих Т-хелперах CD4⁺CD126⁺ и нейтрофильных гранулоцитах CD126⁺ свидетельствует о том, что активация классического IL-6 сигналинга на циркулирующих клетках врожденного и адаптивного иммунитета, способствующая поляризации наивных CD4⁺Т-лимфоцитов в Th17 клетки, участвует в ремоделировании легочной ткани и формировании легочной гиперинфляции при ХОБЛ с Th17 фенотипом. Значимость модификации состава ЖК клеточной мембраны в формировании легочной гиперинфляции подтверждается прямой корреляционной связью между высоким значением ООЛ/ОЕЛ и сниженным содержанием докозагексаеновой (22:6n-3), повышенным коэффициентом $20:4n-6/20:5n-3$, свидетельствующим о накоплении n-6 ПНЖК в мембране иммунокомпетентных клеток. А также обратной корреляцией увеличенных ФОЕ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ с усиленным синтезом дигомо- γ -линоленовой (20:3n-6) на фоне истощения пула эйкозопентаеновой (20:5n-3) и низкого содержания арахидовой (20:0) ЖК вследствие сохраняющейся высокой активности метаболических превращений ПНЖК в эйкозаноидном цикле (повышенный коэффициент $20:3n-6+20:5n-3/22:6n-3$).

Низкий уровень ОФВ1 (51,5% от должного) соответствует 3-й степени нарушений бронхиальной проходимости, а высокие значения ФОЕ (191 % от должного), ООЛ (220 % от должного) и ООЛ/ОЕЛ (170 % от должного) свидетельствуют о легочной гиперинфляции средней степени тяжести согласно нормам, предложенными Каменевой М.Ю. (2005) и эмфизематозном типе ХОБЛ.

Полученные результаты свидетельствуют, что у больных ХОБЛ с фенотипом иммунного ответа ассоциируются степень нарушений бронхиальной проходимости, изменения статических объемов легких и иммуно-метаболические нарушения.

При Th 1 типе иммунного ответа развивается первая степень нарушения бронхиальной проходимости без изменений легочных объемов. Функциональные нарушения коррелируют с высоким уровнем цитокина, инициирующего формирование Th 1 иммунорегуляторного пути (INF- γ); активацией моноцитов/макрофагов и нейтрофилов посредством классического IL-6 сигналинга; дисбалансом насыщенных и мононенасыщенных ЖК, усилением метаболических превращений ПНЖК в эйкозаноидном цикле.

При Th1/Th17 типе ответа иммунной системы развивается вторая степень нарушения бронхиальной проходимости с увеличением легочных объемов (ООЛ, ООЛ/ОЕЛ), свидетельствующих о легочной гиперинфляции легкой степени тяжести. Прогрессирование функциональных нарушений коррелирует с высоким уровнем провоспалительных цитокинов IL-21 и IL-17A, ассоциированных с развитием Th17 иммунорегуляторного пути; активацией классического IL-6 сигналинга, способствующего поляризации Т-хелперного иммунного ответа в сторону Th17 пути; увеличением уровня противовоспалительных цитокинов TGF- β и IL-10, обладающих профибротической активностью; модификацией состава насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных ЖК, обуславливающей изменение текучести клеточной мембраны и активности мембраносвязанных рецепторов.

При Th17 типе ответа иммунной системы развивается третья степень нарушения бронхиальной проходимости с увеличением легочных объемов (ФОЕ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ), свидетельствующем о легочной гиперинфляции средней степени тяжести. Прогрессирование ограничения скорости воздушного потока коррелирует с высоким уровнем Th17 цитокина - IL-21; цитокинов IL -10 и TGF- β , как компенсаторного механизма для поддержания баланса про- и противовоспалительных медиаторов; активацией IL-6 сигналинга, способствующего поляризации Т-хелперного иммунного ответа в сторону Th17 и изменению функциональной активности нейтрофилов; модификацией состава насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных ЖК с накоплением в мембране иммунокомпетентных клеток ПНЖК семейства n-6 и истощения пула n-3 ПНЖК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких вследствие широкой распространенности и неуклонно прогрессирующего течения остается значительной медицинской проблемой. Несмотря на то, что причины развития ХОБЛ известны, патогенез заболевания продолжает оставаться актуальной темой для исследований. Основным патофизиологическим нарушением при данном заболевании является необратимое нарушение функции легких, характеризующееся снижением скорости воздушного потока и определяющее прогрессирование ХОБЛ с утяжелением течения [40, 49, 111].

В основе нарушений функции легких лежит воспалительный процесс, приводящий к ремоделированию дыхательных путей и структурным изменениям легочной ткани с развитием эмфиземы [55, 72]. Усиление обструктивных нарушений при прогрессировании ХОБЛ связано с изменением общей структуры объемов и емкости легких. В настоящее время отсутствуют общепринятые границы нормы объемов и емкостей легких и градации их отклонений от нормы. В работе автор использовал показатели нормы, предложенные М.Ю. Каменевой (2005) [17, 18]. В ходе исследования установлено, что при ХОБЛ I преобладает бронхитический тип у 46% больных, а эмфизематозный определяется в 28% случаев. По мере снижения скорости воздушного потока у больных ХОБЛ развивается легочная гиперинфляция, диагностированная в 68 % случаев при ХОБЛ II и в 82% случаев при ХОБЛ III, лежащая в основе формирования эмфизематозного фенотипа заболевания. Ю.В. Рачеева и соавт. в своем исследовании рассматривали увеличение ФОЕ, ООЛ у пациентов с GOLD 1 и GOLD 2 в качестве критериев формирования относительной гиперинфляции, а нарастание ОЕЛ у пациентов с низким уровнем ОФВ1 <50% - абсолютной гиперинфляции [33]. В ряде других исследований показано, что снижение экспираторного потока обусловлено нарастанием легочной гиперинфляции, которая имеет прямую корреляционную связь с размером эмфиземы легких [10, 70,

93, 185]. Собственные результаты и данные литературы указывают на большую значимость нарушений вентиляционной функции легких в прогрессировании ХОБЛ, однако остается неясной связь между тяжестью заболевания и профилем метаболических и воспалительных маркеров.

В хроническом воспалении при ХОБЛ участвует много факторов, которые образуют сложную систему взаимодействия между клетками воспаления, продуцируемыми цитокинами, факторами роста и активацией рецепторного ответа каждой группы клеток, вовлеченных в этот процесс. Общеизвестно, что иммунологические механизмы являются важным аспектом развития системного воспаления у больных ХОБЛ [52, 65, 66]. В соответствии с современными представлениями о возможности дифференцировать иммунофенотипы ХОБЛ на основе Th-ассоциированных цитокиновых профилей иммунного ответа [123, 220, 221, 237] в настоящем исследовании с использованием факторного и кластерного анализов выделены преобладающие фенотипы Т-хелперного иммунного ответа у больных ХОБЛ стабильного течения разной степени тяжести. Результаты исследования показали развитие у больных ХОБЛ трех вариантов иммунного ответа – Th1-, Th17- и Th1/Th17-фенотипа. Увеличение в периферической крови числа Th1- и Th17-клеток описывается в других исследованиях [86; 213, 214, 220, 233], что свидетельствует о развитии у больных ХОБЛ системного воспаления по Th1- и Th17-иммунорегуляторному пути. В ходе исследования выявлены особенности Т-хелперного ответа в зависимости от стадии ХОБЛ. Установлено, что на стадии легкого течения (ХОБЛ I) доминирует развитие иммунного ответа по Th1 типу (62 %), эффекторными клетками которого являются макрофаги, НК-клетки и CD8⁺ Т-лимфоциты, которые способствуют в ходе борьбы с патогеном разрушению легочной ткани через воздействие перфоринов, гранзимов и протеолитических ферментов [39, 200, 232]. На стадии среднетяжелого течения ХОБЛ II Th1 (38%), Th1/Th17 (29 %) и Th17 (33 %) типы иммунного ответа встречаются с одинаковой частотой, а при тяжелом течении ХОБЛ III преобладают Th1/Th17 (33%) и Th17 (60 %) типы иммунного ответа. Ряд исследователей в своих работах отмечали у пациентов с ХОБЛ связь между ухудшением легочной функции и увеличением числа Т-хелперов 17, концентрации

цитокинов Th17- иммунорегуляторного пути в крови и в легочной ткани [110, 143, 149, 150, 196, 197, 220]. Данные об изменении параметров, определяющих развитие Th1/Th17 иммунорегуляторного пути, в литературе единичны. В исследовании Xu, W. et al, (2019) показано, что у больных ХОБЛ увеличено процентное содержание Th17/Th1 клеток, отрицательно коррелирующих с показателями функции внешнего дыхания (ОФВ₁). Эта связь, по мнению исследователей, указывает на значимую роль этих клеток в прогрессировании ХОБЛ [230]. С формированием Th17-опосредованного системного воспаления связывают частые тяжело протекающие обострения заболевания и усугубление воспаления при ХОБЛ [39, 44, 233]. Эффекторная функция реализуется Th17-клетками путем секреции IL-17 и активации клеток врожденного иммунитета, которые синтезируют IL-6, IL-8 и хемокины, гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (G-CSF), усиливая пролиферацию и рекрутинг нейтрофилов в дыхательные пути. Нейтрофилы после выполнения эффекторных функций погибают, высвобождая матриксные металлопротеиназы, нейтрофильную эластазу, катепсин G и др., которые повреждают легочную ткань и повышают хемотаксис иммунных клеток в очаг воспаления [86, 114, 119, 197, 222].

Собственные результаты и анализ литературных данные позволяют сделать заключение, что у больных ХОБЛ развитие Th17-зависимого пути связано с отсутствием эффективной элиминации патогена при иммунном ответе по Th1 пути. Клетки Th17, секретировав Th17 - цитокины, подавляют дифференцировку Т-хелперов 1 и формируют собственный иммунорегуляторный путь. С его формированием в результате активации врожденного иммунного ответа, вовлечения в воспалительный ответ нейтрофилов и высвобождения ими протеолитических ферментов усиливается деструкция легочной ткани [86, 96, 214]

Исследование уровня цитокинов периферической крови у больных ХОБЛ показало, что системное воспаление, развивающееся по Th1 пути, поддерживается на всех стадиях развития заболевания высоким уровнем провоспалительных цитокинов IFN- γ и TNF- α . Многие зарубежные и отечественные исследователи отмечают повышенный уровень этих цитокинов у больных ХОБЛ [3, 4, 13, 44, 150, 218].

Главный воспалительный медиатор Th1-иммунорегуляторного пути IFN- γ и TNF- α , продуцируемые Th 1 клетками, активированными моноцитами и эндотелиальными клетками, обладают схожим действием на клетки-мишени. Они способствуют активации моноцитов/макрофагов, NK и цитотоксических клеток CD8⁺ [3, 4]. Кроме того, IFN- γ путем активации транскрипционного фактора T-bet обеспечивает дифференцировку Th1-клеток и обновление данной субпопуляции. У обследованных нами больных на всех стадиях ХОБЛ высокое содержание Th1-клеток поддерживалось низким уровнем IL-4 - ключевого фактора дифференцировки Th2-лимфоцитов – ингибитора Т-хелперов 1. Дефицит IL-4 и высокий уровень IFN- γ свидетельствуют об активации дифференцировки Th0-лимфоцитов в Th1-клетки с формированием Th 1 иммунорегуляторного пути [179, 214].

Согласно полученным результатам, развитие системного воспаления с превалированием Th 17 пути иммунного ответа на всех стадиях ХОБЛ обеспечивается усиленной продукцией интерлейкинов -21, -17A, -6, - 10 и TGF- β 1. При ХОБЛ III выявлены наибольшие отклонения уровней этих цитокинов от значений контрольной группы. Этот факт согласуется с данными других исследователей [3, 13, 44, 149 221]. Гиперпродукция IL-17A ассоциируется с прогрессированием ХОБЛ и усилением деструкции альвеол легких [77, 78, 114, 224]. Усиление продукции интерлейкинов - 6, -21 и TGF- β 1 обеспечивает поддержание субпопуляции клеток Th 17, являясь важными факторами их дифференцировки и развития [150, 218, 220]. Цитокины IL-6 и TGF- β индуцируют экспрессию ключевого фактора транскрипции клеток Th17 - ROR γ t путем костимуляции наивных Т-хелперов в момент их контакта с антигеном и активации JAK/STAT3 сигнального каскада. Кроме того, IL-21 участвует в этом процессе, инициируя альтернативный путь формирования Th17-лимфоцитов [150, 197]. Также субпопуляция Th17-клеток, через секрецию провоспалительного цитокина IL-17, индуцирующего синтез IL-6 антиген-презентирующими клетками, поддерживает сама себя через петлю обратной связи [130,163]. В ходе исследования автором выявлено увеличение экспрессии IL-10 у больных ХОБЛ с Th 17 типом ответа иммунной системы. Данные литературы по исследова-

нию уровня IL-10 при ХОБЛ неоднозначны. В исследовании Е.Ю. Трушиной с соавт. (2019) указывается на отсутствие изменений содержания IL-10 у больных ХОБЛ относительно показателей здоровых лиц [39], в то время как в другом исследовании отмечается снижение уровня IL-10 у больных ХОБЛ 3 [69]. Классический взгляд на IL-10, как фактор поддержания и восстановления иммунного гомеостаза при микробной и вирусной инфекции, не может объяснить его плеiotропные эффекты [208]. Изучение механизмов реализации про- или противовоспалительного действия IL-10, в частности при заболеваниях респираторной системы находится на начальном этапе [69, 160, 195]. В нашем случае повышение уровня IL-10 у лиц с Th 17 типом ответа иммунной системы по мере возрастания тяжести течения ХОБЛ можно рассматривать как компенсаторный механизм, направленный на устранение дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, поддерживаемого участвовавшими обострениями при тяжелом течении заболевания.

Результаты исследования показали, что у больных ХОБЛ стабильного течения системное воспаление может развиваться по Th 1/Th 17 иммунорегуляторному пути. На всех стадиях ХОБЛ он поддерживается одновременным увеличением цитокинов, регулирующих Th 17 путь (IL-17A, IL-21, TGF- β 1, IL-6) и Th 1 путь (IFN- γ , TNF- α) иммунного ответа. Аналогичные данные представлены в исследовании Xu, W. et al (2019), где показано увеличение в периферической крови доли клеток Th17/Th1. Одновременное появление дуально-позитивных клеток среди CD4⁺ и среди Th17 -клеток свидетельствует об усилении дифференцировки клеток Th17 в Th17/Th1 [230]. В исследовании приводятся данные об обратной корреляционной связи повышенной доли циркулирующих клеток Th17/Th1 с ОФВ1. В проведенном автором исследовании выявлено, что концентрация цитокинов интерлейкин-21, -17A, -6 и TGF- β 1, участвующих в дифференцировке и развитии клеток Th17, увеличивалась по мере возрастания степени тяжести ХОБЛ. В тоже время снижался уровень IFN- γ , который является ключевым воспалительным медиатором Th1 клеток. Усиление продукции цитокинов Th17 типа на фоне снижения продукции цитокинов Th1 типа позволяет рассматривать Th 1/Th 17 тип ответа иммунной

системы как переходный путь переключения иммунного ответа с Th1 на Th17 фенотип при прогрессировании ХОБЛ.

Важным маркером системного воспаления многие исследователи считают IL-6 и рассматривают его в качестве мишени терапевтического вмешательства при ХОБЛ [6, 59, 71, 97, 108, 198, 215]. Свои плеiotропные эффекты IL-6 реализует разными сигнальными путями: классическим IL-6 сигналингом с передачей сигнала путем образования комплекса с мембранной формой рецепторов к IL-6 и транс-сигналином с передачей сигнала через растворимую форму рецепторов к IL-6 [6, 108, 119, 191, 210, 215, 227]. Появились данные о кластерном типе IL-6 сигналинга, который мало изучен [178]. Анализ научной литературы показал, что внимание исследователей сосредоточено на изучении транс-сигналинга [147, 148, 172], а вклад классического IL-6 сигналинга в патогенез ХОБЛ изучен недостаточно.

Известна важная роль IL-6 в регуляции развития и дифференцировки Т-хелперов [108, 119, 159, 194, 218]. При этом мало изучено участие различных типов IL-6 сигналинга в формировании Т-хелперного ответа иммунной системы.

Автором установлено увеличение в сыворотке крови уровня IL-6 и количества циркулирующих Т-хелперов, экспрессирующих IL-6R, у больных с Th 1-, Th 1/Th 17- и Th 17 типами ответа иммунной системы. Увеличение у больных ХОБЛ значения показателей при Th 1-, Th 1/Th 17- иммунофенотипах свидетельствует о вовлечении классического IL-6 сигналинга в регуляцию развития Th17-клеток и формирование Th 17 пути иммунного ответа. В литературе приводятся данные о развитии Th17 типа ответа иммунной системы при повышении экспрессии IL-6R на Т-хелперных лимфоцитах при разных нозологиях, в том числе при ХОБЛ [5, 235], хроническом гепатите [234], экспериментальной модели ревматоидного артрита [147]. В эксперименте было показано, что классический IL-6 сигналинг вовлечен в системные реакции Т-хелперного ответа, а IL-6 транс-сигналинг управляет эффектами в локальном очаге воспаления [147]. По мнению исследователей транс-мембранная передача сигнала имеет большое значение для управления наивными Th0- клетками и Т-клетками памяти. Передача сигнала через растворимую форму

рецептора sIL-6R способствует поддержанию Th17-ассоциированного профиля цитокинов в очаге воспаления [126]. Способность циркулирующих клеток CD4⁺, экспрессирующих IL-6R, индуцировать sIL-6R путем ограниченного протеолиза с участием металлопротеазы ADAM17 объясняет их вклад в развитие локального Th17-ассоциированного воспаления при ХОБЛ [75, 159].

Увеличение экспрессии IL-6R на клетках CD4⁺ можно рассматривать как механизм усиления Th17 ответа у больных ХОБЛ. Вероятно IL-6 поддерживает Th17 тип ответа иммунной системы путем ингибирования апоптоза Т-лимфоцитов и активации дифференцировки Th17 клеток. Усиление экспрессии IL-6R на CD4⁺ клетках крови при Th1-зависимом иммунном ответе только при тяжелом течении ХОБЛ позволяет сделать заключение о постепенной реполяризации этого фенотипа в сторону Th17 при прогрессировании патологии.

Среди клеток, участвующих в патогенезе ХОБЛ, ключевую роль в развитии воспаления играют моноциты/макрофаги и нейтрофилы, относящиеся к тому небольшому числу клеток, на поверхности которых экспрессируется IL-6R. В ходе нашего исследования установлено, что у больных ХОБЛ по мере возрастания степени тяжести заболевания и в процессе реполяризации Т-хелперного ответа в сторону Th 17 иммунорегуляторного пути увеличивается количество моноцитов CD14⁺ и нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих IL-6R.

Многие аспекты врожденной иммунной системы модулируются при участии IL-6, в том числе накопление нейтрофилов в местах локального воспаления посредством контроля гранулопоэза через регуляцию СХС- и СС-хемокинов, активирующих нейтрофилы, и последующий апоптоз нейтрофилов [8, 26, 27, 58, 144]. Помимо своей прямой антимикробной функции, активированные нейтрофилы участвуют в последующей модуляции (адаптивных) иммунных реакций при воспалении [145, 171]. В условиях воспаления нейтрофилы продуцируют хемокины и секретируют содержимое гранул, которые могут прямо и через снижение экспрессии костимулирующих молекул дендритными клетками, подавление созревания и индукции Th1 иммунного ответа модулировать функцию Т-клеток [171, 183]. Кроме того, Т-

клетки также подвергаются воздействию нейтрофильной эластазы путем расщепления их рецепторов IL-2 и IL-6 [61].

Интерлейкин-6, образуя на поверхности циркулирующих моноцитов CD14+ комплекс IL-6/IL-6R, способствует их поляризации посредством STAT3-зависимого механизма и появлению M2-подобных клеток с высокой экспрессией хемокинового рецептора CCR5 [85]. В свою очередь M2-подобные моноциты, обладающие клеточным фенотипом, при рекрутировании в воспаленную легочную ткань дифференцируются в макрофаги M2-типа, которые участвуют в регуляции воспаления, поддержании ангиогенеза, ремоделировании легочной ткани, развитии фиброза и эмфиземы легких [28, 46, 87, 104, 180, 231].

Результаты исследования показали, что в ходе реполяризации иммунного ответа с Th1 на Th17 при ХОБЛ усиливается нейтрофильный характер воспаления. Полученные данные позволяют сделать заключение, что сигнальный путь, опосредованный IL-6R на моноцитах и гранулоцитах, вносит существенный вклад в развитие и поддержание системного воспаления на местном уровне, сопровождающееся ремоделированием легочной ткани и развитием эмфиземы легких при прогрессировании ХОБЛ.

Согласно полученным данным, снижается количество моноклеарных лейкоцитов, экспрессирующих рецептор CB₂, при поляризации T-хелперного ответа в сторону Th17 иммунорегуляторного пути и при возрастании степени тяжести патологического процесса. Со снижением экспрессии рецептора CB₂ связана активация дифференцировки CD4⁽⁺⁾ наивных T-клеток в лимфоциты Th17 типа посредством увеличения экспрессии м-РНК Th17 и продукции IL-17, который способствует увеличению интенсивности процессов воспаления и фиброобразования легочной ткани. Взаимосвязь иммунной и эндоканнабиноидной системы в условиях воспаления продемонстрирована другими исследователями [20, 24]. Активация синтеза провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками приводила к угнетению экспрессии эндоканнабиноидного рецептора 2 типа. Выявленное в настоящем исследовании снижение экспрессии эндоканнабиноидного рецептора 2 типа на им-

мунных клетках может быть связано с блокадой рецепторов эндогенными синтезированными *de novo* каннабиноидами и запуском программы лимитирования функции каннабиноидной системы и активации иммунной системы [20].

Полученные данные позволяют сделать заключение, что переключение иммунного ответа с Th 1 в сторону Th 17 иммунорегуляторного пути сопровождается активацией сигнального пути, опосредованного CB₂ рецепторами на лейкоцитах, который вносит существенный вклад в поддержание системного воспаления, процессов ремоделирования легочной ткани с развитием фиброза.

Метаболизм липидов является еще одним важным путем, с помощью которого потенциально можно модулировать иммунные клетки. Полученные данные показали, что активация иммунокомпетентных клеток (моноцитов, гранулоцитов, Т-лимфоцитов) сопровождается дисбалансом насыщенных и мононенасыщенных ЖК, накоплением в клеточной мембране пальмитиновой и её производной – стеариновой ЖК. Это является следствием перепрограммирования метаболических процессов с окислительного фосфорилирования на субстратное в условиях интенсификации аэробного гликолиза [209]. При этом незавершенный цикл трикарбоновых кислот генерирует избыток цитрата, который имеет решающее значение для синтеза липидов *de novo*. В том числе для синтеза насыщенных ЖК и особенно пальмитиновой кислоты. По мнению ряда исследователей пальмитиновая ЖК участвует как в дифференцировке иммунных клеток Т-хелперов и моноцитов/макрофагов, непосредственно через TLR-4 и активацию NF-κB, STAT5, так и в регуляции продукции IL-6 посредством увеличения экспрессии мРНК IL-6 [83, 94, 135, 162, 209]. С этими эффектами пальмитиновой кислоты (16:0), накопление которой было наибольшим при Th 1, снизилось при Th 1/Th 17 и отсутствовало при Th 17 типе иммунного ответа, полагаем, связан сдвиг поляризации иммунного ответа в сторону Th 17 иммунорегуляторного пути. Установленное в ходе исследования увеличение доли стеариновой кислоты (18:0) в лейкоцитах при Th 17 типе иммунного ответа ассоциируется с увеличением уровней IL-17A, IL-6 в системном кровотоке и относительного числа клеток CD4⁺CD126⁺, нейтрофильных гранулоцитов CD126⁺ и моноцитов CD14⁺ CD126⁺, экспрессирующих IL-6R [58]. Это позволяет

предположить, что внутриклеточное накопление стеариновой ЖК влияет на модуляцию функций CD4⁺-клеток, гранулоцитов, моноцитов и, как следствие, на развитие и поддержание системного воспаления опосредовано через экспрессию IL-6R и увеличение секреции IL-6, IL-17A. Известно, что накопление насыщенных ЖК в мембране клетки увеличивает жесткость липидного бислоя лейкоцитов и является причиной нарушения структурно-функциональных характеристик клетки. Эти изменения приводят к торможению связи рецепторов с лигандами, повышают риск деструкции мембран и гибели клетки [94, 162, 168]. Со снижением доли мононенасыщенной олеиновой ЖК, установленным при всех типах иммунного ответа, может быть связано нарушение T-клеточных механизмов регуляции воспаления при ХОБЛ вследствие ослабления супрессивной функции Treg, обусловленное снижением экспрессии FOXP3 и фосфорилирования STAT5 [173]. Снижение доли пальмитоолеиновой ЖК способствует активации лимфоцитов, повышению их пролиферативной способности, увеличению секреции воспалительных цитокинов, участвующих в формировании иммунного ответа Th1 и Th17 типа [168]. В ходе проведенного нами исследования установлено увеличение доли октадекамоноеновой ЖК у пациентов с Th17 типом иммунного ответа. Ее роль в воспалении мало изучена. Имеются единичные данные о способности данной ЖК ингибировать продукцию оксида азота и воспалительных цитокинов [128]. Противовоспалительный эффект октадекамоноеновой ЖК также объясняют ее способностью снижать фосфорилирование N-концевой киназы c-Jun (JNK) и внеклеточной сигнал-регулируемой киназы, что приводит к нарушению передачи сигналов митоген-активируемой протеинкиназой [128].

Изменение содержания физиологически важных ЖК у больных ХОБЛ, приводит к увеличению соотношения 20:4n-6/20:5n-3, которое наиболее выражено при Th17 иммунном фенотипе. Учитывая, что арахидоновая (20:4n-6) ЖК является субстратом для синтеза провоспалительных и бронхоконстрикторных эйкозаноидов (тромбоксаны, лейкотриены), а эйкозапентаеновая (20:5n-3) ЖК – проразрешающих оксипинов (марезины, резольвины, протектины), то изменение их содержа-

ния и соотношения свидетельствует о нарушении в эйкозаноидном цикле и увеличении риска развития воспалительного процесса [139]. Изменение жирнокислотного состава преимущественно в сторону уменьшения содержания эссенциальных ПНЖК, выявленное при всех типах иммунного ответа, приводит к нарушению синтеза провоспалительных и противовоспалительных липидных медиаторов. В результате исследования выявлено увеличение содержания тромбксана В2 и лейкотриена В4 при реполяризации Т-хелперного ответа от Th1 к Th17 фенотипу.

Результаты факторного и корреляционного анализа позволили конкретизировать липидные механизмы регуляции системного воспаления у больных ХОБЛ с разными типами иммунного ответа. Высокий уровень цитокинов INF- γ и IL-10 у пациентов с Th1 типом иммунного ответа связан с модификацией состава ЖК лейкоцитов, проявляющейся накоплением пальмитиновой (16:0), снижением содержания пальмитоолеиновой (16:1n-7) и дефицитом докозагексаеновой (22:6n-3) ЖК. У пациентов с Th 1/Th 17 типом ответа иммунной системы повышенное содержание TGF- β 1 и низкий уровень IL-4 ассоциируются с модификацией состава ЖК в виде снижения содержания арахидиновой (20:0), докозагексаеновой (22:6n-3) ЖК и накоплением n-6 ПНЖК. Высокая концентрация цитокинов IL-21, IL-17A у лиц с Th17 типом ответа иммунной системы связана с накоплением миристиновой (14:0) и снижением арахидиновой (20:0) НЖК, увеличением доли октадекамоноеновой (18:1n-7) и снижением пальмитоолеиновой (16:1n-7) ЖК, уменьшением пула n-3 и накоплением n-6 ПНЖК. Считается, что жирные кислоты участвуют в активации или подавлении иммунной системы опосредовано через производство эйкозаноидов или взаимодействие с факторами транскрипции, влияя на пролиферацию лимфоцитов и продукцию цитокинов [192, 211]. Также могут оказывать влияние на активность НК-клеток или вызывать апоптоз в определенных иммунных клетках. Модулирующее или ингибирующее влияние жирных кислот на иммунную систему обусловлено различными факторами, такими как концентрация и типы жирных кислот, типы иммунных клеток, вид и другие. Важное значение в активации Т-хелперов в сторону Th1 иммунорегуляторного пути придается изменению липидного

состава рафта, при этом изменяются структура и текучесть мембран [211]. В многочисленных экспериментальных исследованиях показана способность жирных кислот влиять на пролиферацию Т-клеток и модулировать секрецию ими нескольких цитокинов, таких как $TNF\alpha$, IL-6, IL8, IL1 β , IL-2, IL10 и $IFN\gamma$ [118, 121, 133, 135, 211].

Литературные данные и собственные результаты позволяют сделать заключение, что системное воспаление при стабильном течении ХОБЛ ассоциируется с увеличением содержания насыщенных ЖК на фоне снижения мононенасыщенных ЖК, накоплением n-6 ПНЖК на фоне истощения пула n-3 независимо от типа ответа иммунной системы. При этом имеются особенности модификации состава ЖК при разных фенотипах иммунного ответа.

Согласно результатам исследования у больных ХОБЛ усиливалась выраженность симптомов, степень снижения воздушного потока, частота обострений, количество сопутствующих заболеваний на одного пациента при переключении системного воспаления Th1- типа иммунного ответа на воспаление Th17 фенотипа.

В ходе исследования статических объемов легких установлено преобладание бронхитического фенотипа заболевания при Th1- типе ответа иммунной системы (77 % случаев). При переключении системного воспаления с Th1- типа иммунного ответа на Th17 фенотип возрастает частота эмфизематозного типа ХОБЛ (88 % случаев), обусловленная развитием легочной гиперинфляции и усилением степени тяжести ее проявления.

В ходе исследования установлены взаимосвязи между параметрами функции внешнего дыхания и иммунно-метаболическими показателями.

У больных ХОБЛ с Th 1 типом ответа иммунной системы функция внешнего дыхания характеризуется первой степенью нарушения бронхиальной проходимости без изменений легочных объемов, что указывает на бронхитический тип заболевания. Функциональные нарушения коррелирует с высокой экспрессией цитокина $INF-\gamma$; активацией посредством классического IL-6 сигналинга на моноцитах/макрофагах и нейтрофилах, участвующих в элиминации патогенного фактора; дисбалансом насыщенных и мононенасыщенных ЖК, усилением метаболических

превращений ПНЖК в эйкозаноидном цикле.

У больных ХОБЛ с Th 1/Th 17 иммунным фенотипом состояние функции внешнего дыхания характеризуется второй степенью нарушения бронхиальной проходимости и увеличением ООЛ до 180% от должного, ООЛ/ОЕЛ до 144% от должного, что свидетельствует о легочной гиперинфляции легкой степени тяжести. При данном фенотипе иммунного ответа прогрессирование бронхообструктивного синдрома коррелирует с высокой экспрессией провоспалительных цитокинов IL-21 и IL-17A, ассоциированных с развитием Th17 иммунорегуляторного пути; активацией классического IL-6 сигналинга, способствующего поляризации Т-хелперного иммунного ответа в сторону Th17; увеличением уровня противовоспалительных цитокинов TGF- β и IL-10, обладающих профибротической активностью; модификацией состава насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных ЖК, обуславливающей изменение текучести клеточной мембраны и активности мембрано-связанных рецепторов.

У больных с Th17 типом иммунного ответа состояние функции внешнего дыхания характеризуется третьей степенью нарушения бронхиальной проходимости и увеличением ФОЕ до 191 % от должного, ООЛ до 220 % от должного, ООЛ/ОЕЛ до 170 % от должного, что свидетельствует о легочной гиперинфляции средней степени тяжести. Прогрессирование ограничения скорости воздушного потока коррелирует с высоким уровнем Th17 цитокина - IL-21; цитокинов IL -10 и TGF- β , как компенсаторного механизма для поддержания баланса про- и противовоспалительных медиаторов. Определяется связь с активацией IL-6 сигналинга, способствующего поляризации Т-хелперного иммунного ответа в сторону Th17 и изменению функциональной активности нейтрофилов; модификацией состава насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных ЖК; с накоплением в мембране иммунокомпетентных клеток n-6 ПНЖК и истощения пула n-3 ПНЖК.

На основании полученных данных сформирована концептуальная схема иммуно-метаболических механизмов прогрессирования ХОБЛ (рис. 17).

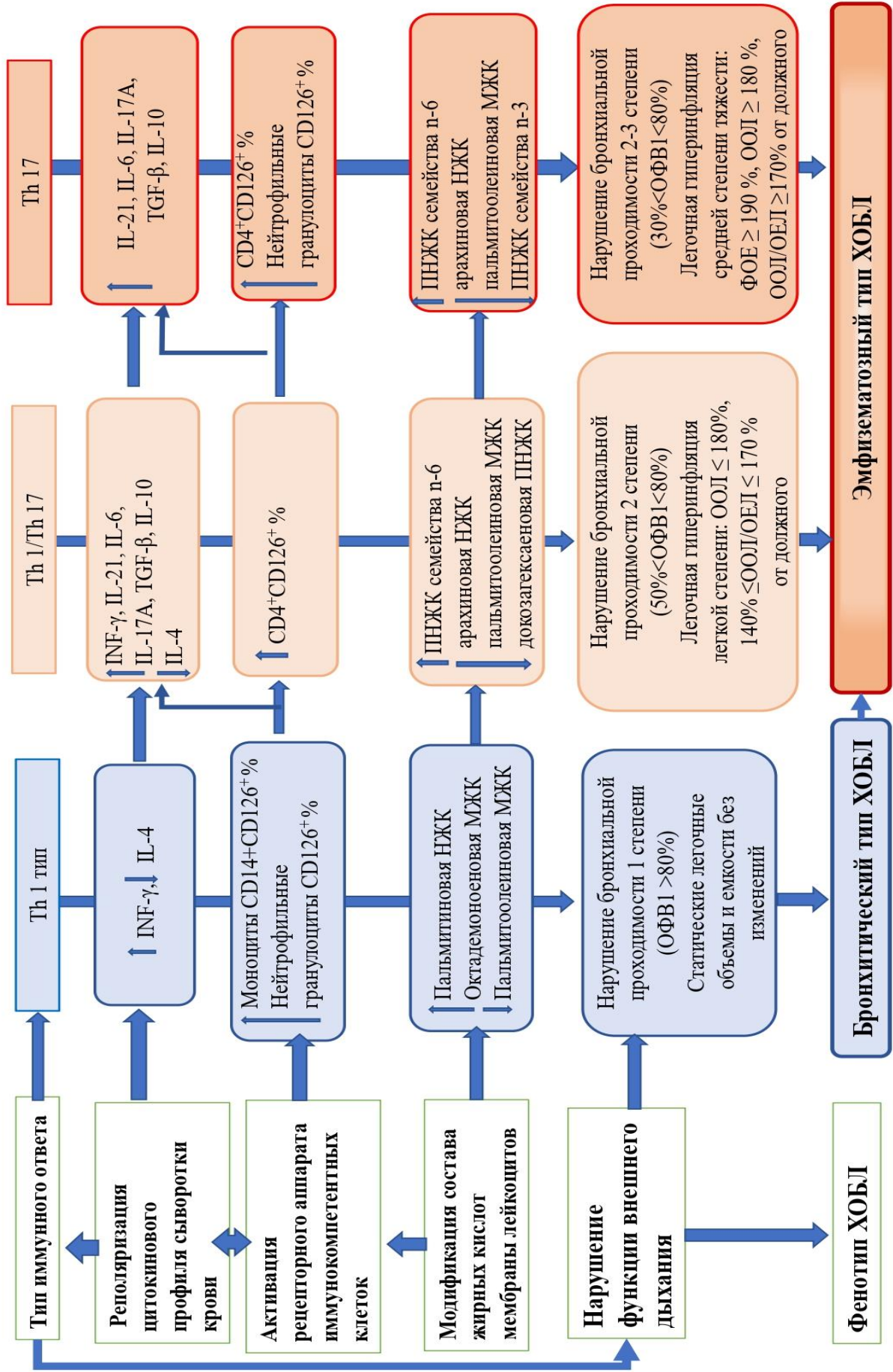


Рисунок 17 - Концептуальная схема иммуно-метаболических механизмов прогрессирования ХОБЛ

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у больных ХОБЛ I преобладает бронхитический тип (46%), у больных ХОБЛ II и ХОБЛ III – эмфизематозный тип (68% и 82% соответственно) заболевания.
2. У пациентов с ХОБЛ стабильного течения системное воспаление регулируется Th1, Th17 и смешанным Th1/Th17 иммунорегуляторными фенотипами. При ХОБЛ I преобладает Th1 тип ответа иммунной системы, (61% случаев). При ХОБЛ II с одинаковой частотой определяются Th1, Th17 и Th1/Th17 типы ответа иммунной системы – в 38 %, 27% и 35% соответственно. У пациентов с ХОБЛ III преобладают Th17 (60% случаев) и Th1/Th17 (33% случаев) иммунорегуляторные фенотипы.
3. Формирование иммунного ответа по Th1 иммунорегуляторному пути сопровождается системным увеличением уровня провоспалительных цитокинов IFN- γ , TNF- α . Развитие воспаления по Th17 иммунорегуляторному пути характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов IL-21, IL-6, TGF- β 1, IL-17A и противовоспалительного цитокина IL-10. Для воспаления по смешанному Th1/Th17 иммунорегуляторному пути характерно повышение уровней IL-6, IL-21, IL-17A, TGF- β 1, IFN- γ , TNF- α и IL-10.
4. Механизмом регуляции системного воспаления, обуславливающего возрастание степени тяжести ХОБЛ, выступает переключение Th1 иммунорегуляторного пути на Th17. Реполяризация иммунного ответа с Th1 в сторону Th17 фенотипа обусловлена увеличением уровня цитокинов IL-6, TGF- β 1, индуцирующих дифференцировку Th17-клеток; активацией сигнального пути, опосредованного мембраносвязанным рецептором к IL-6 на клетках Т-хелперах CD4+, эффекторных и регуляторных клетках врожденного иммунитета – моноцитах, нейтрофильных гранулоцитах и снижением экспрессии CB₂ рецепторов на МЛ.
5. Особенностью модификации насыщенных и мононенасыщенных ЖК у пациентов с ХОБЛ при Th1 типе ответа иммунной системы является увеличение пальмитиновой (16:0) ЖК на фоне снижения миристиновой (14:0) и пальмитоолеиновой

(16:1n-7); при Th1/Th17 фенотипе – увеличение пальмитиновой (16:0) на фоне снижения арахидиновой (20:0) и пальмитоолеиновой (16:1n-7) ЖК; при Th17 фенотипе – накопление стеариновой (18:0) и октадекамоноеновой (18:1n-7) и значительное снижение насыщенной арахидиновой (20:0) ЖК.

6. Ключевым липидзависимым механизмом дифференцировки Th1 клеток является увеличение пальмитиновой (16:0) и дигомо- γ -линоленовой (20:3n-6) ЖК; индуцирование дифференцировки Th17 происходит за счет накопления миристиновой, стеариновой НЖК, октадекамоноеновой ЖК, снижения арахидиновой НЖК, дефицита n-3 ПНЖК и накопления предшественников эйкозаноидов в клеточной мембране; молекулярным механизмом одновременной дифференцировки Th1 и Th17 клеток являются высокое содержание пальмитиновой и снижение арахидиновой НЖК, усиление метаболических превращений n-3 ПНЖК в эйкозаноидном цикле.

7. Клиническое течение ХОБЛ ассоциируется с фенотипом иммунорегуляторного пути. Для Th1 и Th1/Th17 фенотипов иммунного ответа характерны легкая (ОФВ₁>80%) или умеренная (50% < ОФВ₁<80%) степень снижения скорости воздушного потока, умеренно выраженные симптомы заболевания – одышка (тест mMRC 0-1 балл), кашель, незначительное или умеренное влияние ХОБЛ на качество жизни пациента (САТ-тест 0-20 баллов), редкие сезонные обострения 1-2 раза в год или через год, наличие от одного до трех сопутствующих заболеваний на одного больного в соответствии со степенью тяжести основного заболевания. Для Th17 типа ответа иммунной системы характерны средняя (50% < ОФВ₁ < 80%) или тяжелая (30% < ОФВ₁ < 80%) степень снижения скорости воздушного потока, выраженная одышка и значительное влияние ХОБЛ на качество жизни пациента (тест mMRC 1-2 балла, САТ-тест 20-30 баллов), частые обострения до 3-4 раз в год, наличие от двух до четырех сопутствующих заболеваний на одного пациента.

8. Изменение статических объемов легких у больных ХОБЛ по частоте и выраженности ассоциируется с фенотипом иммунорегуляторного пути. Частота развития ЛГИ и эмфизематозного типа ХОБЛ возрастает от 23 % при Th1 до 81 % при Th1/Th17 и до 88% при Th17 типе ответа иммунной системы.

9. Снижение скорости воздушного потока и развитие легочной гиперинфляции у больных ХОБЛ ассоциируются с типом иммунного ответа и метаболическими нарушениями:

– У больных ХОБЛ с Th 1 типом ответа иммунной системы состояние функции внешнего дыхания характеризуется 1-ой степенью нарушения бронхиальной проходимости ($ОФВ1 > 80\%$), преобладанием бронхитического типа заболевания. Функциональные нарушения связаны с высокой экспрессией $INF-\gamma$; активацией посредством классического $IL-6$ сигналинга моноцитов/макрофагов и нейтрофилов; дисбалансом насыщенных и мононенасыщенных ЖК, усилением метаболических превращений ПНЖК в эйкозаноидном цикле.

– У больных ХОБЛ с Th1/Th17 типом ответа иммунной системы состояние функции внешнего дыхания характеризуется 2-ой степенью нарушения бронхиальной проходимости ($50\% < ОФВ1 < 80\%$), развитием легочной гиперинфляции легкой степени тяжести (увеличение ООЛ до 180%, ООЛ/ОЕЛ до 144% от должного) и эмфизематозного типа заболевания. Прогрессирование бронхообструктивного синдрома и развитие легочной гиперинфляции связано с увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов $IL-21$, $IL-17A$ и противовоспалительных $TGF-\beta$ и $IL-10$; активацией классического $IL-6R$ сигналинга на $CD4+$ клетках; модификацией состава насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных ЖК.

– У больных ХОБЛ с Th17 типом ответа иммунной системы состояние функции внешнего дыхания характеризуется 3-ей степенью нарушения бронхиальной проходимости ($30\% < ОФВ1 < 80\%$), обусловленной развитием легочной гиперинфляции средней степени тяжести (увеличение ФОЕ до 191 %, ООЛ до 220% от должного, ООЛ/ОЕЛ до 170%) и формированием эмфизематозного типа заболевания. Прогрессирование бронхообструктивного синдрома и развитие легочной гиперинфляции коррелирует с высоким уровнем $IL-21$; $IL-10$ и $TGF-\beta$; активацией классического $IL-6R$ сигналинга на Т-хелперах $CD4+$ клетках и нейтрофильных гранулоцитах; модификацией состава насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных ЖК с накоплением в мембране иммунокомпетентных клеток n-6 ПНЖК и истощения пула n-3 ПНЖК.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные знания о взаимосвязи функционального состояния респираторной системы и фенотипа иммунного ответа могут быть использованы для прогнозной оценки прогрессирования ХОБЛ.

Для практического здравоохранения разработан способ, позволяющий оценить риск развития хронической обструктивной болезни легких (Патент РФ № 2545740 RU от 26.02.2015).

Полученные знания об иммуно-метаболических механизмах прогрессирования ХОБЛ являются основой для повышения качества прогнозной оценки течения заболевания, разработки персонализированной терапии и создания целевых лекарственных препаратов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖЕЛ	– жизненная емкость легких
ЖК	– жирные кислоты
КТВР	– компьютерная томография высокого разрешения
МЛ	– моноклеарные лейкоциты
НЖК	– насыщенные жирные кислоты
ОЕЛ	– общая емкость легких
ООЛ	– остаточный объем легких
ОФВ1	– объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты
ПСВ	– пиковая скорость выдоха
ФЖЕЛ	– форсированная жизненная емкость легких
ФОЕ	– функциональная остаточная емкость легких
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
СВ2	– каннабиноидный рецептор 2-го типа
CD4 ⁺ CD126 ⁺	– Т-хелперы, экспрессирующие мембранный рецептор к интерлейкину-6
E _{вд}	– емкость вдоха
gran CD126 ⁺	– нейтрофильные гранулоциты, экспрессирующие мембранный рецептор к интерлейкину-6
IFN-γ	– интерферон-γ (interferon-γ)
IL	– интерлейкин (interleukin)
IL-6R	– мембранный рецептор к интерлейкину-6 (interleukin-6 receptor)
ЛТВ4	– лейкотриен В4
mon CD 14 ⁺ CD126 ⁺	– моноциты, экспрессирующие мембранный рецептор к интерлейкину-6
n-3 ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты семейства омега - 3

n-6 ПНЖК	–полиненасыщенные жирные кислоты семейства омега - 6
R _{EX}	– бронхиальное сопротивление на выдохе
R _{IN}	– бронхиальное сопротивление на вдохе
TGF-β	– трансформирующий фактор роста-β (transforming growth factor-β)
Th (CD4 ⁺)	– Т – хелпер (T-helper)
Th0	– наивный Т-хелпер (naive T-helper)
Th1	– Т-хелпер 1 типа (T – helper type 1)
Th17	– Т-хелпер 17 типа (T-helper type 17)
TNF-α	– фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor alpha)
TXB2	– тромбоксан В2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Азарова, Д.А. Интерлейкины 4 и 6 как факторы модуляции субпопуляционного состава моноцитов крови у больных ишемической кардиомиопатией / Д.А. Азарова, С.П. Чумакова, О.И. Уразова [и др.] // Казанский мед. ж. – 2018. Т. 99, № 6. – С. 900-905.
2. Алексеева, Е.П. Особенности функционирования иммунной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких на местном и системном уровнях: проблема взаимосвязи / Е.П. Алексеева, Л.М. Карзакова, С.И. Кудряшов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 6. – электронное издание.
3. Атякшин, Д.А. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких / Д.А. Атякшин, Л.Н. Цветикова, Н.В. Лобеева [и др.] // Медицинские науки. – 2015. – Т. 14. – С. 195-197.
4. Будневский, А.В. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, А.В. Чернов [и др.] // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 9. – С.16-21.
5. Виткина, Т.И. Изменение экспрессии рецептора к IL-6 на поверхности иммунокомпетентных клеток при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких / Т.И. Виткина, Ю.К. Денисенко, К.А. Сидлецкая // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 191-196.
6. Виткина, Т.И. Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / Т.И. Виткина, К.А. Сидлецкая. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – Вып. 69. – С. 97-106.
7. Воронина, Е.В. Роль фактора некроза опухолей-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами / Е.В. Воронина, Н.В. Лобанова, И.Р. Яхин [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 797-806.
8. Гайнитдинова, В.В. Исследование структурно-функциональных особенностей нейтрофилов у больных хронической обструктивной болезнью легких с легочной

- гипертензией методом атомно-силовой микроскопии / В.В. Гайнитдинова Л.А. Шарфутдинова, И.М. Камалтдинов, С.Н. Авдеев. // Пульмонология. – 2014. – Т. 4. – С. 50-55.
9. Геренг, Е.А. Особенности слизистой оболочки бронхов у курильщиков с хронической обструктивной болезнью легких / Е.А. Геренг, И.В. Суходоло, Р.И. Плешко, Е.Б. Букреева [и др.] // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 3. – С. 357–362.
10. Грива, Н.А. Влияние подтипа и объема эмфиземы по данным компьютерной томографии на вентиляционную и газообменную функции легких / Н.А. Грива, П.В. Гаврилов, И.А. Никитина, Л.Д. Кирюхина [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – Т. 102, № 6. – С. 349-358.
11. Долгушин, И.И. Нейтрофильные гранулоциты: участие в гомеостатических и репаративных процессах. Часть I / И.И. Долгушин, Е.А. Мезенцева // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 609-624.
12. Долгушин, И.И. Нейтрофильные гранулоциты: участие в гомеостатических и репаративных процессах. Часть II / И.И. Долгушин, Е.А. Мезенцева // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 25–41.
13. Ефремов, А.В. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в крови больных хронической обструктивной болезнью легких на разных стадиях заболевания / А.В. Ефремов, Р.Е. Тулеутаева, И.Д. Сафронов // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 6.
14. Журавлева, Ю.А. Диагностическая эффективность С-реактивного белка и IL-6 как маркеров системного воспаления / Ю.А. Журавлева, Н.В. Зотова, Л.В. Соломатина. // Российский иммунологический журнал. – 2022. – Т. 25, № 2. – С 173-180.
15. Кадушкин, А.Г. Изменение хемотаксиса моноцитов и лимфоцитов крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких под влиянием будесонида и азитромицина / А.Г. Кадушкин, А.Д. Таганович, Т.С. Колесникова, Е.В. Ходосовская. // Проблемы здоровья и экологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 101-108.
16. Кадушкин, А.Г. Популяционная перестройка В-лимфоцитов, экспрессирующих хемокиновые рецепторы, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

- / А.Г. Кадушкин, А.Д. Таганович, Л.В. Мовчан, М.М. Зафранская [и др.] // Биомедицинская химия. – 2022. – Т. 68, № 2. – С. 134-143.
17. Каменева, М.Ю. Исследование функции внешнего дыхания // Интерстициальные заболевания легких: руководство для врачей / под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. // СПб.: Нордмедиздат. – 2005. – С.50–59.
18. Каменева, М.Ю. Новые международные рекомендации по интерпретации легочных функциональных тестов (Часть 1). / М.Ю. Каменева // Медицинский алфавит. – 2022. – № 20. – С. 16-22.
19. Каменева, М.Ю. Спирометрия: как оценить результаты? / М.Ю. Каменева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – № 83. – С. 91-99.
20. Караман, Ю.К. Эндоканнабиноиды и эйкозаноиды: биосинтез и взаимодействие с иммунным ответом / Ю.К. Караман, Е.Г. Лобанова // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 119-130.
21. Карнаушкина, М.А. Клинико-функциональные фенотипы хронической обструктивной болезни легких, их влияние на тяжесть течения заболевания и прогностическое значение при оценке риска прогрессирования болезни / М.А. Карнаушкина, С.В. Федосенко, А.Э. Сазонов, В.А. Петров, [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 8. – С. 613-619.
22. Косякова, Н.И., Клинико-функциональные особенности и маркеры системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями / Н.И. Косякова, С.В. Грачев, И.Р. Прохоренко // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30725> (дата обращения: 09.04.2023).
23. Куколь, Л.В. Основные фенотипы хронической обструктивной болезни легких / Л.В. Куколь, Л.И. Арчакова, Е.Р. Молокова // Медицинский альянс. – 2019. – № 1. – С. 38-45.
24. Лобанова, Е.Г. Экспрессия эндоканнабиноидного рецептора CB2 иммунными клетками при хронической обструктивной болезни легких / Е.Г. Лобанова, Ю.К. Караман, П.В. Борщев, Т.А. Гвозденко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 47. – С. 31-35.

- 25.Нестерова, И.В Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1 / И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова, Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе, [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 219-230.
- 26.Нестерова, И.В. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле / И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова, Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе, [и др.] // Иммунология. – 2015. – Т. 36, № 4. – С. 257-265.
- 27.Нестерова, И.В. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 2 / И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова, Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 7-18.
- 28.Никонова, А.А. Характеристика и роль различных популяций макрофагов в патогенезе острых и хронических заболеваний легких / А.А. Никонова, М.Р. Хаитов, Р.М. Хаитов // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 657-672.
- 29.Новикова, Д.К. Иммунологические фенотипы хронической обструктивной болезни легких: перспективы иммунокоррекции / Д.К. Новикова, О.В. Смирнова // Вестник ВГМУ. – 2014. – 13, № 4. – С. 102-109.
- 30.Овчаренко, С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин / С.И. Овчаренко, В.А. Капустина // Пульмонология. – 2009. – № 2. – С. 102-112.
- 31.Потапнев, М.П. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии / М.П. Потапнев, Л.М. Гущина, Л.А. Мороз. // Иммунология. – 2019. – Т. 40, № 5. – С. 84–96.
- 32.Прибылов, С.А. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких / С.А. Прибылов // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 10, № 3. – С. 25-28.
- 33.Рачеева, Ю.В. Абсолютная и относительная гиперинфляция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, определенная методом бодиплетизмографии / Ю.В. Рачеева, И.А. Пискунова // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – № 2. – С. 86-88.

34. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. / под ред. А. Г. Чучалина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Литтерра, 2017. - Т. 1. - 640 с.: ил. ISBN 978-5-4235-0262-1 (т. 1)
35. Савушкина, О.И. Теоретико-методические аспекты сплетизмографии и её клиническое применение / О.И. Савушкина, А.В. Черняк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2016. — Вып. 60. — С. 117-124.
36. Таганович, А.Д. Гендерно-зависимые ассоциации полиморфизмов генов для оценки предрасположенности к хронической обструктивной болезни легких // А.Д. Таганович, Е.А. Хотько, А.Г. Кадушкин // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2021. — Т 2, № 10. — С. 159-172.
37. Тийс, Р.П. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор) / Р.П. Тийс, Л.П. Осипова // Медицинская генетика. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 14-27.
38. Трушенко, Н.В. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких — путь к персонализированной терапии / Н.В. Трушенко, М.И. Сопова, В.И. Сопова // Практическая пульмонология. — 2019. — № 3. — С. 32-39.
39. Трушина, Е.Ю. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких / Е.Ю. Трушина, Е.М. Костина, Б.А. Молотил, В.А. Типикин [и др.] // Медицинская иммунология. — 2019. — Т. 21, № 1. — С. 89-98.
40. Ульченко, И.Г. Рекомендации глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких — GOLD 2020 и COVID-19 / И.Г. Ульченко, Е.А. Костюкова, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова [и др.] // Крымский терапевтический журнал. — 2020. — № 3. — С. 63 - 73.
41. Урясьев, О.М. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: особенности этиологии, патогенеза, диагностики, фармакотерапии / О.М. Урясьев, С.В. Фалетрова, Л.В. Коршунова // Казанский медицинский журнал. — 2016. — Т 97, № 3. — С. 394-400.

42. Федоров, А.А. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции / А.А. Федоров, Н.А. Ермак, Т.С. Геращенко, Е.Б. Топольницкий [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 124-136.
43. Хотко, Е.А. Молекулярно-генетические факторы в прогнозировании риска хронической обструктивной болезни легких / Е.А. Хотко, А.Д. Таганович // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 173-190.
44. Цветикова, Л.Н. Анализ факторов, влияющих на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких / Л.Н. Цветикова, А.В. Будневский, Ю.Г. Жусина [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 74-81.
45. Черняк, А.В. Диагностика дисфункции малых дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Черняк, О.И. Савушкина, Т.Л. Пашкова, Е.В. Крюков // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, №5. – С. 307-315.
46. Чурина, Е.Г. Макрофаги при бактериальных болезнях легких: фенотип и функции (обзор) / Е.Г. Чурина, А.В. Ситникова, О.И. Уразова, С.П. Чумакова, [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 142-154.
47. Чучалин, А.Г. (ред.). Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. / А.Г. Чучалин // М.: РРО. – 2016. – 21 с.
48. Чучалин, А.Г. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Ю. Чикина, А.В. Черняк [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С.11-23.
49. Чучалин, А.Г., Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 356-392.

50. Шамсутдинова, Н.Г. Механизмы системных проявлений хронической обструктивной болезни легких (часть 2) / Н.Г. Шамсутдинова, Г.И. Нуруллина, Н.А. Большаков, А.К. Хусаинова [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 7, – С. 102-108.
51. Agustí, A. Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype / A. Agustí, L.D. Edwards, S.I. Rennard, W. MacNee [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. e37483.
52. Agustí, A. What does endotyping mean for treatment in chronic obstructive pulmonary disease? / A. Agustí, B. Celli, R. Faner // Lancet. – 2017. – Vol. 390, № 10098. – P. 980-987.
53. Agustí, A. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / A. Agustí, J.C. Hogg // N Engl J Med. – 2019. – Vol. 381, № 13. – P. 1248-1256.
54. Akata, K. Macrophage Functional Properties in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / K. Akata, S.F. van Eeden // Lung Int. J. Mol. Sci. – 2020. – № 21. – P. 853.
55. Alfahad, A.J. Current views in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis and management / A.J. Alfahad, M.M. Alzaydi, A.M. Aldossary, A.A. Alshehri, [et al.] // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2021. – Vol. 29, № 12. – P. 1361-1373.
56. Alter, P. Airway obstruction and lung hyperinflation in COPD are linked to an impaired left ventricular diastolic filling / P. Alter, H. Watzb, K. Kahnertc, P M. feiferd [et al.] // Respiratory Medicine. – 2018. – № 137. – P. 14–22.
57. Alter, P. Prediction of air trapping or pulmonary hyperinflation by forced spirometry in COPD patients: results from COSYCONET / P. Alter, J. Orszag, C. Kellerer [et al.] // ERJ Open Res. – 2020. – № 6. – P. 00092-2020.
58. Anderson, E.K. Stearic Acid Accumulation in Macrophages Induces Toll-Like Receptor 4/2-Independent Inflammation Leading to Endoplasmic Reticulum Stress–Mediated Apoptosis / E.K. Anderson, A.A. Hill, A.H. Hasty // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2012. – № 32. – P. 1687-1695.
59. Bade, G. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive

- pulmonary disease / G. Bade, M.A. Khan, A.K. Srivastava [et al.] // *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* – 2014. – Vol. 9. – P. 759-773.
60. Bagdonas, E. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD / E. Bagdonas, J. Raudoniute, I. Bruzauskaite, R. Aldonyte // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – Vol. 2, № 10. – P 995-1013.
61. Bank, U. More than destructive: neutrophil-derived serine proteases in cytokine bioactivity control / U. Bank, S. Ansorge // *J. Leukoc. Biol.* – 2001. – № 69. – P. 197-206.
62. Barisione, G. Body Plethysmography is Helpful for COPD Diagnosis, Determination of Severity, Phenotyping, and Response to Therapy / G. Barisione, R. Pellegrino // *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2015. – Vol. 12, № 6. – P. 591-4.
63. Barisionea, C. CD14CD16 monocyte subset levels in heart failure patients / C. Barisionea, S. Garibaldia, G. Ghigliottia, P. Fabbia [et al.] // *Disease Marker.* – 2010. – Vol. 28, № 2. – P. 115-124.
64. Barkauskas, C.E. Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung / C.E. Barkauskas, M.J. Cronce, C.R. Rackley [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2013. – № 123. – P. 3025-36.
65. Barnes, P.J. Cellular Senescence as a Mechanism and Target in Chronic Lung Diseases / P.J. Barnes, J. Baker, L.E. Donnelly // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2019. – № 200. – P. 556-64.
66. Barnes, P.J. Inflammatory endotypes in COPD / P.J. Barnes // *Allergy.* – 2019. – Vol. 74, № 7. – P. 1249-1256.
67. Barnes, P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138, № 1. – P. 16-27.
68. Barnes, P.J. Senescence in COPD and Its Comorbidities. / P.J. Barnes // *Annu. Rev. Physiol.* – 2017. – № 79. – P. 517-39. (10.1146/annurev-physiol-022516-034314).
69. Bedke, T. IL-10-Producing T Cells and Their Dual Functions / T. Bedke, F. Muscate, S. Soukou, N. Gagliani [et al.] // *Semin. Immunol.* – 2019. – № 44. – P. 101-335.
70. Boutou, A. Association between dynamic hyperinflation and emphysema distribution in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients / A. Boutou, Z. Zoumot, C. Davey, A. Nair [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2015. – Vol. 7, № S1. – P. AB003.

71. Bradford, E. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD / E. Bradford, S. Jacobson, J. Varasteh [et al.] // *Respir. Res.* – 2017. – Vol. 18, № 1.
72. Brandsma, C.A. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine / C.A. Brandsma, M. Van den Berge, T.-L. Hackett, G. Brusselle [et al.] // *J. Pathol.* – 2020. – Vol. 250, № 5. – P. 624-635.
73. Breyer, M-K. Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from the Cosmic Study / M-K. Breyer // *Open Journal of Respiratory Diseases.* – 2012. – Vol. 02, № 03. – P. 63-72.
74. Brightling, Ch. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine / Ch. Brightling, N. Greening // *European Respiratory Journal.* – 2019. – № 54. – P. 1900651;
75. Briso, E. Cutting edge: soluble IL-6R is produced by IL-6R ectodomain shedding in activated CD4 T cells / E. Briso, O. Dienz, M. Rincon // *J. Immunol.* – 2008. – № 180. – P. 7102-7106.
76. Butler, A. Neutrophilic Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A. Butler, G.M.N. Walto, E. Sapey // *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2018. – Vol. 15, № 5. – P. 1-13.
77. Caramori, G. Autoimmunity and COPD / G. Caramori, P. Ruggeri, A. Di Stefano, S. Mumby [et al.] // *Clinical Implications. Chest.* – 2018. – Vol. 153, № 6. – P. 1424-1431.
78. Caramori, G. COPD Immunopathology / G. Caramori, P. Casolari, A. Barczyk, A.L. Durham, [et al.] // *Semin Immunopathol.* – 2016. – № 38. – P. 497-515.
79. Chilosi, M. Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD/emphysema / M. Chilosi, A. Carloni, A. Rossi [et al.] // *Transl. Res.* – 2013. – № 162. – P. 156-73.
80. Chiurchiù, V. Endocannabinoids and Immunity / V. Chiurchiù // *Cannabis and Cannabinoid Research.* – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. 59-66.
81. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): World Health Organisation, 2023. / electronic resource: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))

82. Chuchalin, A.G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltayev, N.S. Antonov [et al.] // *Int. J. COPD*. – 2014. – № 9. – P. 963-974.
83. Cluxton, D. Differential Regulation of Human Treg and Th17 Cells by Fatty Acid Synthesis and Glycolysis / D. Cluxton, A. Petrasca, B. Moran, J.M. Fletcher // *Front. Immunol.* – 2019. – № 4(10). – Article ID 115.
84. Corlateanu, A. Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art / A. Corlateanu, Y. Mendez, Y. Wang, R.J.A. Garnica [et al.] // *Pulmonology*. – 2020. – Vol. 26, № 2. – P. 95-100.
85. Cornwell, W.D. Activation and polarization of circulating monocytes in severe chronic obstructive pulmonary disease / W.D. Cornwell, V. Kim, X. Fan, [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2018. – № 18. – P. 101.
86. Cosmi, L. Th17 regulating lower airway disease / L. Cosmi, F. Liotta, F. Annunziato // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 1-6.
87. Costa, C. Enhanced monocyte migration to CXCR3 and CCR5 chemokines in COPD / C. Costa, S.L. Traves, S.J. Tudhope, P.S. Fenwick, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2016. – № 47. – P. 1093-102.
88. Craig, J.M. Immune-mediated inflammation in the pathogenesis of emphysema: insights from mouse models / J.M. Craig, A.L. Scott, W. Mitzner // *Cell Tissue Res.* – 2017. – Vol. 367, № 3. – P. 591-605.
89. Criner, G. More Options for Treating Severe Hyperinflation in Advanced Emphysema / G. Criner // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2017. – Vol. 196, № 12. – P. 1496-1497.
90. Cui, L. Role of inspiratory capacity on dyspnea evaluation in COPD with or without emphysematous lesions: a pilot study / L. Cui, X. Ji, M. Xie, S. Dou [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2017 – Vol. 30, № 12. – P. 2823-2830.
91. da Silva, S.M. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients / S.M. da Silva, I.A. Paschoal, E.M. De Capitani, M.M. Moreira [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 16, № 11. – P. 503-13.

92. Das, N. Area under the forced expiratory flow-volume loop in spirometry indicates severe hyperinflation in COPD patients / N. Das, M. Topalovic, J.M. Aerts, W. Janssens // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2019. – № 14. – P. 409-418.
93. D'Ascanio, M. Assessing Static Lung Hyperinflation by Whole-Body Plethysmography, Helium Dilution, and Impulse Oscillometry System (IOS) in Patients with COPD / M. D'Ascanio, F. Viccaro, N. Calabrò, G. Guerrieri [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2020. – Vol. 21, № 15. – P. 2583-2589.
94. De Jong, F.J. Fatty acids, lipid mediators, and T-cell function Front / F.J. De Jong, M. Kloppenburg, E.M.T. René, A. Ioan-Facsinay // *Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – article 483|1.
95. Deng, L. Macrophage Polarization: An Important Candidate Regulator for Lung Diseases / L. Deng, Z. Jian, T. Xu, F. Li, [et al.] // *Molecules.* – 2023. – Vol. 4, Vol. 28, № 5. – P. 2379.
96. Di Stefano, A. Bronchial inflammation and bacterial load in stable COPD is associated with TLR4 overexpression / A. Di Stefano, F.L.M. Ricciardolo, G. Caramori [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49, № 5.
97. Drutskaya, M.S. Interleukin-6: from molecular mechanisms of signal transduction to physiological properties and therapeutic targeting / M.S. Drutskaya, M.A. Nosenko, K S. Atretkhany [et al.] // *Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 49, № 6. – P. 837-842.
98. Dubé, B.P. The clinical relevance of the emphysema-hyperinflated phenotype in COPD / B.P. Dubé, A. Guerder, C. Morelot-Panzini, [et al.] // *COPD Res. Pract.* – 2015. – Vol. 2, № 1.
99. Eltrawya, H.H. Role of regulatory T-cells in chronic obstructive pulmonary disease / H.H. Eltrawya, S. Elshennawy, S.Y. Abozaid, S. Mostafa // *The Scientific Journal of Al-Azhar Medical Faculty.* – 2020. – Vol. 3, № 3. – P. 596-604.
100. Eriksson Ström, J. Airway regulatory T cells are decreased in COPD with a rapid decline in lung function / J. Eriksson Ström, J. Pourazar, R. Linder [et al.] // *Respir. Res.* – 2020. – № 21. – P. 330.

101. Fan, Y.Y. Remodelling of primary human CD4+ T cell plasma membrane order by n-3 PUFA / Y.Y. Fan, N.R. Fuentes, T.Y. Hou, R. Barhoumi, X.C. Li, N.E.P. Deutz [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2018. – Vol. 119, № 2. – P. 163-175.
102. Ferrari, R. Three-year follow-up of Interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease / R. Ferrari, S.E. Tanni, L.M.O. Caram, C. Corrêa [et al.] // *Respir. Res.* – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 24.
103. Filardy, A.A. Proinflammatory clearance of apoptotic neutrophils induces an IL-12(low) IL-10(high) regulatory phenotype in macrophages / A.A. Filardy, D.R. Pires, M.P. Nunes, C.M. Takiya [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – № 185. – P. 2044-50.
104. Finicelli, M. The Emerging Role of Macrophages in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Potential Impact of Oxidative Stress and Extracellular Vesicle on Macrophage Polarization and Function / M. Finicelli, F.A. Digilio, U. Galderisi, G. Peluso // *Antioxidants.* – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 464.
105. Fleming, B.D. Regulatory macrophages: setting the threshold for therapy / B.D. Fleming, D.M. Mosser // *Eur. J. Immunol.* – 2011. – Vol. 41, № 9. – P. 2498-2502.
106. Fujii, S. Insufficient autophagy promotes bronchial epithelial cell senescence in chronic obstructive pulmonary disease / S. Fujii, H. Hara, J. Araya [et al.] // *Oncoimmunology.* – 2012. – Vol. 1, № 5. – P. 630–641.
107. Gangopadhyay, S. Lipids of erythrocyte membranes of COPD patients: A quantitative and qualitative study / S. Gangopadhyay, V.K. Vijayan, S.K. Bansal // *COPD.* – 2012. – Vol. 9, № 4. – P. 322-331.
108. Garbers, C. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: recent advances towards specific inhibition / C. Garbers, S. Aparicio-Siegmund, S. Rose-John // *Curr. Opin. Immunol.* – 2015. – Vol. 34. – P. 75-82.
109. Garudadri, S. Systemic markers of inflammation in smokers with symptoms despite preserved spirometry in SPIROMICS / S. Garudadri, P.G. Woodruff, M.L.K. Han [et al.] // *Chest.* – 2019. – Vol. 155, № 5. – P. 908-917.
110. Gearhart, A.M. Cytokines and Systemic Inflammation in Patients with COPD. University of Louisville Journal of Respiratory Infections / A.M. Gearhart, R. Cavallazzi, P. Peyrani, T.L. Wiemken [et al.] // *ULJRI.* – 2017. – Vol. 1, № 4. – P. 13-18.

111. Global initiative for chronic obstructive lung disease: report. – 2020 /https://gold-copd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
112. Gong, S.G. Change in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease stage 0 patients / S.G. Gong, W.L. Yang, J.M. Liu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – № 8(11). – P. 21400-6.
113. Graham, B.L. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement / B.L. Graham, I. Steenbruggen, M. Miller, I.Z. Barjaktarevic [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 200, № 8. – P. 70-88.
114. Gurczynski, S.J. IL-17 in the lung: the good, the bad, and the ugly / S.J. Gurczynski, B.B. Moore // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2018. – Vol. 314, № 1. – P. L6-L16.
115. Halpin, D. Exacerbation frequency and course of COPD / D. Halpin, M. Decramer, B. Celli [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2012. – № 7. – P. 653-661.
116. Hikichi, M. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke / M. Hikichi, K. Mizumura, S. Maruoka, Y. Gon // *J. Thorac. Dis.* – 2019. – Vol. 11, № 17. – P. S2129-S2140.
117. Hoffman, E.A. IWPF Investigators. Pulmonary CT and MRI phenotypes that help explain chronic pulmonary obstruction disease pathophysiology and outcomes / E.A. Hoffman, D.A. Lynch, R.G. Barr [et al.] // *J. Mag. Reson. Imaging.* – 2016. – Vol. 43, № 3. – P. 544-557.
118. Hou, T.Y. Omega-3 fatty acids, lipid rafts, and T cell signaling / T.Y. Hou, D.N. McMurray, R.S. Chapkin // *Eur. J. Pharmacol.* – 2016. – Is. 785. – P. 2-9.
119. Hunter, C.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease / C.A. Hunter, S.A. Jones // *Nature immunology.* – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 448-457.
120. Hurst, J.R. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – № 363. – P. 1128-1138.
121. Innes, J.K. Omega-6 fatty acids and inflammation / J.K. Innes, P.C. Calder // *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* – 2018. – № 132. – P. 41-48.

122. Ishii, T. Hagiwara, K. Genetic Predisposition to COPD: Are There Any Relevant Genes Determining the Susceptibility to Smoking?. In: Nakamura, H., Aoshiha, K. (eds) Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respiratory Disease Series: Diagnostic Tools and Disease Managements. Springer, Singapore. – 2017.
123. Ito, J.T. Th17/Treg imbalance in COPD progression: A temporal analysis using a CS-induced model / J.T. Ito, D.A.B. Cervilha, J.D. Lourenco [et al.] // PloS One. – 2019. – № 1(14) - e0209351.
124. Jindal, S.K. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers - Is it a different phenotype? / S.K. Jindal // Indian. J. Med. Res. – 2018. – Vol. 147, № 4. – P. 337-339.
125. Johnson, M.O. Rathmel Distinct Regulation of Th17 and Th1 Cell Differentiation by Glutaminase-Dependent Metabolism / M.O. Johnson, M.M. Wolf, M.Z. Madden [et al.] // Cell. – 2018. – № 175. – P. 1780-1795.
126. Jones, G.W. Loss of CD4+ T cell IL-6R expression during inflammation underlines a role for IL-6 trans signaling in the local maintenance of Th17 cells / G.W. Jones, R.M. McLoughlin, V.J. Hammond [et al.] // J. Immunol. – 2010. – Vol. 184, № 4. – P. 2130-2139.
127. Kalliolias, G.D. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies / G.D. Kalliolias, L.B. Ivashkiv // Nat. Rev. Rheumatol. – 2016. – Vol. 12, № 1. – P. 49-62.
128. Kanga, M-C. Anti-inflammation effects of 8-oxo-9-octadecenoic acid isolated from undaria peterseniana in lipopoly-saccharide-stimulated macrophage cells / M-C. Kanga, Y-M. Hamb, S-J. Heoc [et al.] // excli Journal. – 2018. – № 17. – P. 775-783.
129. Kim, Y. Air Trapping and the Risk of COPD Exacerbation: Analysis From Prospective KOCOSS Cohort / Y. Kim, S.H. Kim, C.K. Rhee [et al.] // Front. Med. – 2022. – № 9. – P. 835069.
130. Kimura, A. IL-6: Regulator of Treg/Th17 balance / A. Kimura, T. Kishimoto // European journal of immunology. – 2010. – Vol. 40, № 7. – P. 1830-1835.

131. King, P.T. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer / P.T. King // *Clin. Trans. Med.* – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. e26.
132. Kiseleva, E.P. New ideas about anti-infective immunity / E.P. Kiseleva // *Infektsiya i immunitet.* – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 9-14.
133. Köberlin, M.S. Functional crosstalk between membrane lipids and TLR biology / M.S. Köberlin, L. Heinz, G. Superti-Furga // *Current Opinion in Cell Biology.* – 2016. – Vol. 39. – P. 28-36.
- 134.** Koblizek, V. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE / V. Koblizek, B. Milenkovic, A. Barczyk [et al.] // *Study. Eur. Respir J.* – 2017. – № 3. – P. 49.
135. Kochumon, S. Palmitate Potentiates Lipopolysaccharide-Induced IL-6 Production via Coordinated Acetylation of H3K9/H3K18, p300, and RNA Polymerase II / S. Kochumon, T. Jacob, M. Koshy [et al.] // *J. Immunol.* – 2022. –
136. Koo, H.J. Prediction of Pulmonary Function in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Correlation with Quantitative CT Parameters / H.J. Koo, S.M. Lee, J.B. Seo [et al.] // *Korean J. Radiol.* – 2019. – Vol. 20, № 4. – P. 683-692.
137. Kosacka, M. Serum levels of apoptosis-related markers (sFasL, TNF- α , p53 and bcl-2) in COPD patients / M. Kosacka, I. Porębska, A. Korzeniewska [et al.] // *Pneumologia i Alergologia Polska.* – 2016. – Vol. 84, № 1. – P. 11-15.
138. Kotlyarov, S. Involvement of the Innate Immune System in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Kotlyarov // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 2. – P. 985.
139. Kytikova, O. Pro-resolving lipid mediators in the pathophysiology of asthma / O. Kytikova, T. Novgorodtseva, Y. Denisenko [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2019. – Vol. 55, № 6. – P. 284.
140. Kytikova, O.Y. Oxidative DNA damage in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease in older patient / O.Y. Kytikova, T.A. Gvozdenko, T.I. Vitkina // *Advances in Gerontology.* – 2017. – Vol. 7, № 2. – P. 163-65.

141. Laan, M. Cigarette smoke inhibits lipopolysaccharide-induced production of inflammatory cytokines by suppressing the activation of activator protein-1 in bronchial epithelial cells / M. Laan, S. Bozinovski, G.P. Anderson // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173, № 6. – P. 4164-70.
142. Lamprecht, B. BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study / B. Lamprecht, M.A. McBurnie, W.M. Vollmer [et al.] // *Chest.* – 2011. – Vol. 139, № 4. – P. 752-763.
143. Le Rouzic, O. Th17 cytokines: novel potential therapeutic targets for COPD pathogenesis and exacerbations / O. Le Rouzic, M. Pichavant, E. Frealle [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50, № 4.
144. Lee, H. Association of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Lung Function and Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / H. Lee, S.J. Um, Y.S. Kim [et al.] // *PLOS ONE.* – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. e0156511.
145. Leliefeld, P.H.C. The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation / P.H.C. Leliefeld, C.M. Wessels, L.P.H. Leenen [et al.] // *Crit. Care.* – 2016. – № 20. – P. 73.
146. Linkermann, A. Necroptosis / A. Linkermann, D.R. Green // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – № 370. – P. 455-65.
147. Lissilaa, R. Although IL-6 trans-signaling is sufficient to drive local immune responses, classical IL-6 signaling is obligate for the induction of T cell-mediated autoimmunity / R. Lissilaa, V. Buatois, G. Magistrelli [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185, № 9. – P. 5512-5521.
148. Lokau, J. Generation of Soluble Interleukin-11 and Interleukin-6 Receptors: A Crucial Function for Proteases during Inflammation / J. Lokau, M. Agthe, Ch. Garbers // *Mediators of Inflammation.* – 2016.
149. Lourenço, J.D. Th17/Treg Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical and Experimental Evidence / J.D. Lourenço, J.T. Ito, M.d.A, Martins [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – №. 12. – P. 804-919.

150. Ma, R. Role of Th17 cells, Treg cells, and Th17/Treg imbalance in immune homeostasis disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease / R. Ma, H. Su, K. Jiao, J. Liu, // *Immun. Inflamm. Dis.* – 2023. – Is. 11. – P. e784.
151. MeiLan, K. H. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD / K. H. MeiLan, A. Agusti, P. Calverely [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182, № 5. – P. 598-604
152. MeiLan, K.H. *Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort / K.H. MeiLan, P.M. Quibrera, E.E. Carretta [et al.] // *Lancet: Respiratory Medicine.* – 2017. – Vol 5, № 8. – P. 619-626.
153. Mercado, N. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts / N. Mercado, K. Ito, P.J. Barnes // *Thorax.* – 2015. – № 70. – P. 482-9.
154. Mirza, S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Implications for Care. / S. Mirza, R. Benzo // *Mayo Clin. Proc.* – 2017. – Vol. 92, № 7. – P. 1104-1112.
155. Mizumura, K. Mitophagy-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD / K. Mizumura, S.M. Cloonan, K. Nakahira [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2014. – № 124. – P. 3987-4003.
156. Murray, P.J. Obstacles and opportunities for understanding macrophage polarization / P.J. Murray, T.A. J. Wynn // *Leukoc. Biol.* – 2011. – Vol. 89, № 4. – P. 557-563.
157. Nakano, Y. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers: correlation with lung function / Y. Nakano, S. Muro, H. Sakai, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162, № 3 (Pt 1). – P. 1102–8.
158. Nambiar, S. Metabolomics in chronic lung diseases / S. Nambiar, S. Bong How, J. Gummer [et al.] // *Respirology.* – 2020. – Vol. 25, № 2. – P. 139-148.
159. Naseem, S. Role of interleukin-6 in immunity: A Review / S. Naseem, R. Iqbal, T. Munir // *International Journal of Life Sciences Research.* – 2016. – Vol. 4, № 2. – P. 268-27.
160. Nedelkopoulou, N. Interleukin 10: the critical role of pleiotropic cytokine in food allergy / N. Nedelkopoulou, A. Dhawan, I. Xinias [et al.] // *Allergol. Immunopatol. (Madr).* – 2020. – Vol. 48, № 4. – P. 401-408.

161. Negewo, N.A. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD / N.A. Negewo, V.M. McDonald, K.J. Baines [et al.] // *Int. J. COPD*. – 2016. – № 11. – P. 1495-504.
162. Neto, R.J.C. The Immunometabolic Roles of Various Fatty Acids in Macrophages and Lymphocytes / R.J.C. Neto, P.C. Calder, R. Curi [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – № 22. – P. 8460.
163. Noack, M. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases / M. Noack, P. Miossec // *Autoimmun. Rev.* – 2014. – № 13. – P. 668-677.
164. O'Donnell, D.E. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice / D.E. O'Donnell, K.A. Webb, J.A. Neder // *COPD Res. Pract.* – 2015. – № 1. – P. 4.
165. O'Shea, J.J. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells / J.J. O'Shea, W.E. Paul // *Sci.* – 2010. – Vol. 327, № 5969. – P. 1098-1102.
166. Pando-Sandoval, A. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: A systematic review / A. Pando-Sandoval, A. Ruano-Ravina, C. Candal-Pedreira [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2022. – № 16. – P. 261-275.
167. Partan, R.U. The relationship between TNF- α gene polymorphism, pro-inflammatory cytokines and bone turnover markers in COPD patients with osteoporosis / R.U. Partan, R. J. Hidayat // *Phys.: Conf. Ser.* – 2019. – № 1246. – P. 012-035.
168. Passos, M.E.P. Differential effects of palmitoleic acid on human lymphocyte proliferation and function / M.E.P. Passos, H.H.O. Alves, C.M. Momesso [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2016. – № 15. – P. 217.
169. Paulin, L.M. SPIROMICS Research Group. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L.M. Paulin, G.B. Diette, P.D. Blanc [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 191, № 5. – P.557-565.
170. Pellegrino, R. Interpretative strategies for lung function tests / R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 948-968.

171. Pelletier, M. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells / M. Pelletier, L. Maggi, A. Micheletti [et al.] // *Blood*. – 2010. – № 115. – P. 335-43.
172. Picod, A. Systemic Inflammation Evaluated by Interleukin-6 or C-Reactive Protein in Critically Ill Patients: Results From the FROG-ICU Study / A. Picod, L. Morisson, C. de Roquetaillade [et al.] // *Front Immunol*. – 2022. – Vol. 12, № 13. – P. 868-348.
173. Pompura, S. L. Oleic acid restores suppressive defects in tissue-resident FOXP3 regulatory T cells from patients with multiple sclerosis / S. L. Pompura, A. Wagner, A. Kitz [et al.] // *J. Clin. Invest*. – 2020. – № 131. – P. e138-519
174. Pouwels, S.D. Cigarette smoke-induced necroptosis and DAMP release trigger neutrophilic airway inflammation in mice / S.D. Pouwels, G.J. Zijlstra, M. van der Toorn [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. – 2016. – Vol. 310, № 4. – P. 377-86.
175. Pouwels, S.D. DAMPs activating innate and adaptive immune responses in COPD / S.D. Pouwels, I.H. Heijink, N.H. ten Hacken [et al.] // *Mucosal Immunol*. – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 215-26.
176. Prudente, R. Nine-Year Follow-Up of Interleukin 6 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Complementary Results from Previous Studies / R. Prudente, R. Ferrari, C. Mesquita [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. – 2021. – № 16. – p. 3019-3026.
177. Quanjer, P.H. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society / P.H. Quanjer, G.J. Tammeling, J.E. Cotes [et al.] // *Eur Respir J*. – 1993. – № 6, suppl. 16. – P. 5-40.
178. Quintana, F.J. Old dog, new tricks: IL-6 cluster signaling promotes pathogenic Th17 cell differentiation / F.J. Quintana // *Nat. Immunol*. – 2017. – Vol. 18, №1. – P.8-10.
179. Raphael, I. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases / I. Raphael, S. Nalawade T.N. Eagar T.G. Forsthuber // *Cytokine*. – 2015. – Vol. 74, № 1. – p. 5-17.
180. Ravi, A.K. COPD monocytes demonstrate impaired migratory ability / A.K. Ravi, J. Plumb, , R. Gaskell, [et al.] // *Respir. Res*. – 2017. – Vol. 18, № 1.

181. Rennard, S.I. COPD: the dangerous underestimate of 15% / S.I. Rennard, J. Vestbo // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367, № 9518. – P. 1216-1219.
182. Roberts, M.E.P. CD4+ T-cell profiles and peripheral blood ex-vivo responses to T-cell directed stimulation delineate COPD phenotypes / M.E.P. Roberts, B.W. Higgs, P. Brohawn [et al.] // *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* – 2015. – Vol. 2, № 4. – P. 268.
183. Roghanian, A. Inflammatory lung secretions inhibit dendritic cell maturation and function via neutrophil elastase / A. Roghanian, E.M. Drost, W. MacNee [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2006. – № 174. – P. 1189-98.
184. Rosa Neto, J.C. The Immunometabolic roles of various fatty acids in macrophages and lymphocytes / J.C. Rosa Neto, P.C. Calder, R. Curi [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021 – Vol. 22, № 16. – P. 8460.
185. Rossi, A. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD / A. Rossi, Z. Aisanov, S. Avdeev, G. Di Maria [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2015. – № 109. – P. 785-802.
186. Ruvuna, L. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / L. Ruvuna, A. Sood // *Clin. Chest. Med.* – 2020 – Vol. 41, № 3. – P. 315-327.
187. Salimbene, I. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a Systemic Disease: A Multiparametric Approach / I. Salimbene, O. Salimbene, D. Panepinto, M.C. Zanetti // *Am. J. Biomed. Sci. & Res.* – 2022. – Vol. 16, № 2. – P. AJBSR.MS.ID.002210.
188. Salvi, S.S. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers / S.S. Salvi, P.J. Barnes // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. № 9691. – P.733-743.
189. Saraiva, M. Biology and Therapeutic Potential of Interleukin-10 / M. Saraiva, M. Saraiva, P. Vieira, P. Vieira, P. Vieira, A. O'Garra [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2020. – № 217. – P. 1-19.
190. Sarc, I. T-cell pathways in lung tissue of patients with advanced COPD and IPF requiring lung transplantation / I. Sarc, M. Silar, A. Mitterbauer [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48, suppl. 60.
191. Schaper, F. Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade / F. Schaper, S. Rose-John // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2015. – Vol. 26, № 5. – P. 475-487.

192. Schumann, J. It is all about fluidity: Fatty acids and macrophage phagocytosis / J. Schumann // *Eur. J. Pharmacol.* – 2016. – № 785. – P. 18-23.
193. Shahid, F. Role of Monocytes in heart failure and atrial fibrillation / F. Shahid, G. Lip, E. Shantsila // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2018. – Vol. 7, № 3.
194. Sidletskaya, K. The contribution of interleukin-6 signaling to the development of T helper immune response in chronic obstructive pulmonary disease / K. Sidletskaya, T. Vitkina, T. Novgorodtseva // *Journal of Pulmonary and Respiratory Medicine.* – 2018. – Vol. 8. – P. 65-66.
195. Silva, B.S.A. Severity of COPD and its Relationship With IL-10 / B.S.A. Silva, F.S. Lira, D. Ramos, J.S. Uzeloto, F.E. Rossi, A.P.C.F. Freire [et al.] // *Cytokine.* – 2018. – № 106. – P. 95-100.
196. Singh, B. Modulation of autoimmune diseases by interleukin (IL)-17 producing regulatory T helper (Th17) cells / B. Singh, J. Schwartz, C. Sandrock [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2013. – Vol. 138, № 5. – P. 591-594.
197. Singh, D. Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics / Singh, D., U. Kolsum, C.E. Brightling [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – № 44. – P. 1697-700.
198. Singh, S. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers / S. Singh, S.K. Verma, S. Kumar [et al.] // *Immunol. Lett.* – 2018. – Vol. 196. – P. 1-10.
199. Smith, B.M. Impact of pulmonary emphysema on exercise capacity and its physiological determinants in chronic obstructive pulmonary disease / B.M. Smith, D. Jensen, M. Brosseau [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1.
200. Snell, L. Overcoming CD4 Th1 cell fate restrictions to sustain antiviral CD8 T cells and control persistent virus infection / L. Snell, I. Osokine, D. Yamada, [et al.] // *Cell Reports.* – 2016. – Vol. 16, № 12. – P. 3286-3296.
201. Solleiro-Villavicencio, H. Chronic obstructive pulmonary disease induced by exposure to biomass smoke is associated with a Th2 cytokine production profile / H. Solleiro-Villavicencio, R. Quintana-Carrillo, R. Falfán-Valencia [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 161, № 2. – P. 150-155.

202. Stocks, J. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society / J. Stocks, P. H. Quanjer // *Eur. Respir. J.* – 1995. – № 8. – P. 492-506.
203. Tamassia, N., Fast and accurate quantitative analysis of cytokine gene expression in human neutrophils / N. Tamassia, M.A. Cassatella, F. Bazzoni // *Methods Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 1124. – P. 451-467.
204. Tanabe, N. Editorial: The heterogeneity in COPD phenotypes / N. Tanabe, C.K. Rhee, H.Y. Park [et al.] // *Front. Med.* – 2022. – № 9. – P. 982-121.
205. Tanaka, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2014. – Vol. 6, № 10. – P. a016295.
206. Tariq, M. Prevalence and etiological profile of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers / M. Tariq, S.R. Kumar, K. Surya [et al.] // *Lung India.* – 2017. – Vol. 34, № 2. – P. 122-126.
207. The top 10 causes of death: World Health Organization, 2020. Electronic resource: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
208. Tian, Y. IL-10 regulates memory T cell development and the balance between Th1 and follicular Th cell responses during an acute viral infection / Y. Tian, S.B. Mollo, L.E. Harrington, A.J. Zajac // *The Journal of Immunology.* – 2016. – Vol. 197, № 4. – P. 1308–1321.
209. Tzeng, H.-T. Shaping of Innate Immune Response by Fatty Acid Metabolite Palmitate / H.-T. Tzeng, I.-T. Chyuan, W.-Y. Chen // *Cells.* – 2019. – № 8. – P. 1633.
210. Unver, N. IL-6 family cytokines: key inflammatory mediators as biomarkers and potential therapeutic targets / N. Unver, F. McAllister // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2018. – Vol. 41. – P. 10-17.
211. Utami, K.P. Involvement of lipids in immune system regulation: A mini-review / K.P. Utami, W. Wasityastuti, M.H.N.E Soesatyo // *JKKI.* – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 68-78.
212. Uzeloto, J.S. Systemic Cytokine Profiles of CD4+ T Lymphocytes Correlate with Clinical Features and Functional Status in Stable COPD / J.S. Uzeloto, A.C. Toledo -

- Arruda, B.S.A. Silva [et al.] // *Int. J. Chronic Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2020. – Vol. 15. – P. 2931-2940.
213. Van der Does, A.M. Dynamic differences in dietary polyunsaturated fatty acid metabolism in sputum of COPD patients and controls / A.M. Van der Does, M. Heijink, O.A. Mayboroda, L.J. Persson, M. Aanerud, P. Bakke [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta Mol Cell Biol. Lipids.* – 2019. – Vol. 1864, № 3. – P. 224-233.
214. Vargas-Rojas, M.I. Increase of Th17 cells in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease / M.I. Vargas-Rojas, A.R. Rez-Venegas, L.L. N-Camacho [et al.] // *Respiratory Medicine.* – 2011. – № 105. – P. 1648e1654.
215. Velazquez-Salinas, L. The Role of Interleukin 6 During Viral Infections induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition via the TGF / L. Velazquez-Salinas, A. Verdugo-Rodriguez, L.L. Rodriguez, M.V. Borca // *Front. Microbiol.* – 2019. – № 10. – P. 1057.
216. Vestbo, J. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End point (ECLIPSE) / J. Vestbo, W. Anderson, H.O. Coxson [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – № 31. – P. 869–873.
217. Vij, N. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis / N. Vij, P. Chandramani-Shivalingappa, C. van Westphal [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2018. – № 314. – P. C73-C87.
218. Vitkina, T.I. Features of cytokine signaling forming T-helper immune response in COPD of varying severity / T.I. Vitkina, K.A. Sidletskaia // *Russian open medical journal.* – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. e0204.
219. Walters, M.S. Smoking accelerates aging of the small airway epithelium / M.S. Walters, B.P. De, J. Salit [et al.] // *Respir Res.* – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 94.
220. Wang, H. Imbalance of peripheral blood Th17 and Treg responses in patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. Wang, H. Ying, S. Wang [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2015. – Vol. 9, № 3. – P. 330-341.
221. Wang, T. Interleukin-17 β 1 mediated Smad2/3 and ERK1/2 activation / T. Wang, Y. Liu, J-F. Zou, Z-S. Cheng // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12, № 9. – P. e0183972.

222. Wang, Y. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD / Y. Wang, J. Xu, Y. Meng [et al.] // *Int. J. Chronic Obstructive Pulmonary Dis.* – 2018. – № 13. – P. 3341-3348.
223. Wanger, J. Standardisation of the measurement of lung volumes / J. Wanger, J.L. Clausen A. Coates [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – № 26. – P. 511-522.
224. Weaver, C.T. The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin / C.T. Weaver, C.O. Elson, L.A. Fouser [et al.] // *Annu. Rev. Pathol.* – 2013. – Vol. 8. – P. 477-512.
225. Wei, J. Association between serum interleukin-6 concentrations and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / J. Wei, X.F. Xiong, Y.H. Lin [et al.] // *PeerJ.* – 2015. – № 3. – P. e1199.
226. Wen, L. Autoantibodies in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / L. Wen, S. Krauss-Etschmann, F. Petersen, X. Yu // *Front Immunol.* – 2018. – № 9. – P. 66.
227. Wolf, J. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system / J. Wolf, S. Rose-John, C. Garbers // *Cytokine.* – 2014. – Vol. 70, № 1. – P. 11- 20.
228. Wood, L.G. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and chronic obstructive pulmonary disease / L.G. Wood // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* – 2015. – Vol. 18, № 2. – P. 128-132.
229. Wu, W. Regulation of T cell signalling by membrane lipids / W. Wu, X. Shi, C. Xu // *Nat. Rev. Immunol.* – 2016. – Vol. 16, № 11. – P. 690-701. (Erratum in: *Nat. Rev. Immunol.* – 2018.)
230. Xu, W. Increased IFN- γ -producing Th17/Th1 cells and their association with lung function and current smoking status in patients with chronic obstructive pulmonary disease / W. Xu, R. Li, Y. Sun, // *BMC Pulm. Med.* – 2019. – № 19. – P. 137.
231. Yamasaki, K. Lung Macrophage Phenotypes and Functional Responses: Role in the Pathogenesis of COPD / K. Yamasaki, S.F.V. Eeden // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – № 19. – P. 582.
232. Yao, Y. Association between tumor necrosis factor- α and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / Y. Yao, J. Zhou, X. Diao, S. Wang // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2019. – № 13. – P. 1753466619866096.

233. Yu, Y. Th1/Th17 Cytokine Profiles are Associated with Disease Severity and Exacerbation Frequency in COPD Patients / Y. Yu, L. Zhao, Y. Xie [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2020. – № 15. – P. 1287-1299.
234. Zhang, F. Elevated IL-6 receptor expression on CD4+ T cells contributes to the increased Th17 responses in patients with chronic hepatitis B / F. Zhang, S. Yao, J. Yuan [et al.] // *Virology*. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 270.
235. Zhang, J. Increased expression of CD4+ IL-17+ cells in the lung tissue of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and smokers / J. Zhang, S. Chu, X. Zhong [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 58-66.
236. Zhu X. Peripheral T cell functions correlate with the severity of chronic obstructive pulmonary disease / X. Zhu, A.S. Gadgil, R. Givelber [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182, №5. – P. 3270-3277
237. Zhu, J. T helper cell differentiation, heterogeneity, and plasticity / J. Zhu // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2018. – Vol. 10, № 10.