

**РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 1, 4, 10, 17, 21; TGF- $\beta$  И ИНТЕРФЕРОНА- $\gamma$  В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (ХОБЛ).**

**Ташметова Гулчехра Талиповна** – PhD, ассистент кафедры пульмонологии с курсом клинической аллергологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, г. Ташкент, Узбекистан

**Ташметов Хуршидбек Муслимович** – PhD, доцент кафедры пульмонологии с курсом клинической аллергологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, г. Ташкент, Узбекистан

**Аннотация. Цель.** Изучить роль ключевых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-21, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) в прогрессировании ХОБЛ и формировании иммунных фенотипов воспалительного ответа (Th1, Th1/Th17, Th17).

**Материалы и методы.** В исследование включены 116 пациентов с ХОБЛ и 30 здоровых лиц. Оценивали уровни цитокинов, показатели воспалительных индексов, а также клинико-функциональные характеристики.

**Результаты.** Установлены достоверные различия в уровнях цитокинов между стадиями ХОБЛ и иммунными фенотипами. Фенотип Th17 характеризуется тяжёлым течением, высоким уровнем провоспалительных цитокинов и воспалительных индексов.

**Заключение.** Цитокиновый профиль позволяет стратифицировать пациентов с ХОБЛ по тяжести заболевания и перспективен для персонализированной терапии.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, цитокины, IL-6, IL-17, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , Th1, Th17, воспаление, иммунные фенотипы.

**Annotatsiya.** Surunkali obstruktiv o'pka kasalligi (SO'OK) — bu yallig'lanish jarayonining rivojlanib boruvchi shakli bo'lib, havo oqimining cheklanishi, nafas yo'llarining qayta tuzilishi va immun gomeostazining buzilishi bilan tavsiflanadi. Ushbu maqolada IL-1, IL-4, IL-10, IL-17, IL-21 interleykinlari,  $\beta$  o'sish omiliga aylanuvchi omil (TGF- $\beta$ ) va gamma interferon (IFN- $\gamma$ ) ning SO'OK rivojlanishi va kechishidagi rollari ko'rib chiqiladi.

**Maqsad.** Surunkali obstruktiv o'pka kasalligini (SO'OK) og'irlashuvi va yallig'lanish immun fenotiplarining (Th1, Th1/Th17, Th17) shakllanishida asosiy pro- va anti-inflamatuar sitokinlarning (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-21, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) rolini o'rganish.  
**Materiallar va usullar.** Tadqiqotda 116 nafar SO'OK bilan kasallangan bemorlar va 30 nafar sog'lom shaxs qatnashdi. Sitokin darajalari, yallig'lanish indeklari va klinik-funksional ko'rsatkichlar baholandi.

**Natijalar.** Sitokin darajalari va immun fenotiplar o'rtasida ishonchli farqlar aniqlandi. Th17 fenotipi og'ir kechish, yuqori sitokin va yallig'lanish indeklari bilan tavsiflanadi.

**Xulosa.** Sitokin profili SO'OKli bemorlarni kasallik og'irligi bo'yicha tasniflash va shaxsiylashtirilgan davolash uchun foydalidir.

**Kalit so'zlar:** SO'OK, sitokinlar, IL-6, IL-17, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , Th1, Th17, yallig'lanish, immun fenotiplar.

**Abstract.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive inflammatory condition characterized by airflow limitation, airway remodeling, and disruption of immune

homeostasis. This article explores the roles of interleukins IL-1, IL-4, IL-10, IL-17, IL-21, transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), and interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) in the development and progression of COPD.

**Objective.** To evaluate the role of key pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-21, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) in the progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the formation of immune phenotypes of inflammation (Th1, Th1/Th17, Th17).

**Materials and Methods.** The study included 116 patients with COPD and 30 healthy individuals. Cytokine levels, inflammatory indices, and clinical-functional parameters were assessed.

**Results.** Significant differences in cytokine levels between COPD stages and immune phenotypes were identified. Th17 phenotype was associated with severe disease, elevated pro-inflammatory cytokines, and high inflammation indices.

**Conclusion.** Cytokine profiling is useful for stratifying COPD patients by disease severity and for guiding personalized treatment strategies.

**Keywords:** COPD, cytokines, IL-6, IL-17, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , Th1, Th17, inflammation, immune phenotypes.

---

**Введение.** ХОБЛ представляет собой заболевание с гетерогенным иммуновоспалительным профилем, при котором в патологический процесс вовлекаются как врожденные, так и адаптивные звенья иммунитета. Нарушения регуляции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов способствуют хроническому воспалению дыхательных путей, деструкции альвеол и фиброзу. Определение роли ключевых цитокинов может способствовать лучшему пониманию патогенеза ХОБЛ и разработке таргетных методов терапии [1;4;8].

Современные представления о патогенезе ХОБЛ акцентируют внимание не только на воздействии факторов окружающей среды, таких как табакокурение и загрязнение воздуха, но и на иммунологических и молекулярных механизмах воспаления. Особую роль в формировании и прогрессировании ХОБЛ играют провоспалительные и противовоспалительные цитокины, нарушающийся баланс которых может определять клиническое течение заболевания и ответ на терапию [6;7].

К числу ключевых медиаторов, вовлечённых в воспалительный каскад, относятся интерлейкины (IL) — IL-1, IL-4, IL-10, IL-17, IL-21, а также трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ) и интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ). Каждый из них выполняет уникальные функции в регуляции иммунного ответа, влияя на клеточную инфильтрацию, ремоделирование тканей, продукцию слизи и развитие бронхиальной гиперреактивности.

Изучение роли указанных цитокинов и факторов в контексте ХОБЛ позволяет не только углубить понимание патогенеза заболевания, но и определить потенциальные мишени для биомаркерной диагностики и инновационной терапии [5;6;7;8].

**Цель.** Изучить роль ключевых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-21, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) в прогрессировании хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и формировании иммунных фенотипов воспалительного ответа (Th1, Th1/Th17, Th17).

**Материалы и методы.** В исследование включены 116 больных ХОБЛ, которые находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении городской клинической больницы №1 г. Ташкента, где им проведены комплексные клиничко-

лабораторные и функциональные исследования в рамках поставленных задач. Диагноз заболевания ХОБЛ верифицирован по рекомендациям GOLD (2022) [GOLD, 2022]. Доля обследованных мужчин - 71,7% и женщин - 28,3%. Средний возраст пациентов, включенных в исследование,  $66,8 \pm 1,0$  лет. В структуре обследованных 21,6% пациентов имели средне-тяжелое течение, 33,6% - тяжелое течение и 44,8% крайне-тяжелое течение ХОБЛ.

Тип обострения ХОБЛ классифицирован по Anthonisen et al. (1987), где тип I имеет наличие 3 больших критериев-«появление или усиление одышки, увеличение отделяемого объема мокроты, усиление «гнойности» мокроты»; тип II - наличие первых 2 больших критериев; тип III обострения-наличие 1 большого и как минимум 1 малого критерия, включающего проявления инфекции верхних дыхательных путей, повышение температуры тела выше  $38^{\circ}\text{C}$ , усиление кашля, свистящее дыхание [Anthonisen N.R., 2002]. Степень одышки интерпретирована по дискриминативной шкале одышки MRC (Medical Research Council) [Nena Milačić et al, 2015; Bestall J.C. et al, 1999]. Влияние заболевания ХОБЛ на повседневную жизнь и здоровье пациента оценивалась с помощью теста CAT (COPD Assessment Test – тест оценки ХОБЛ), рекомендованного GOLD [Mahler D.A. et al., 1992; Gruffydd-Jones K. et al, 2013], где 0-10 балл – незначительное влияние; 11-20 балл – умеренное; 21-30 балл – выраженное и 31-40 балл – серьезное влияние заболевания. В оценке исхода заболевания, отражающей процент 4-х летней выживаемости, использован индекс BODE [Celli B.R., 2006], где сумма баллов определяет 0-2 балла -80%, 3-4 балла 67%, 5-6 баллов -57% и 7-10 баллов -18%.

Витамин D определялся иммунохемилюминесцентным анализом (ИХЛА) с помощью набора производства компании Beckman Coulter. Согласно документу по критериям оценки недостаточности Национальной академии медицины (США) витамина D уровень витамина D  $>20$  нг/мл расценивался нами как оптимальный, в пределах 20-12 нг/мл - недостаточный,  $<12$  нг/мл – дефицитный [García de Tena J. et al., 2014].

Уровень цитокинов (интерлейкинов (IL)-1;-4;-6;-10;-17;-21;ФНО- $\alpha$ ;TGF- $\beta$ ) в сыворотке проводилась методом ИФА на спектрофотометре Mindray Mг-96A.

**Статистическая обработка** полученных данных выполнялась с применением как непараметрических, так и параметрических критериев. Накопление, корректировка и систематизация исходной информации, а также визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft, Inc). Все значения в таблицах представлены в виде средней арифметической величины вариационного ряда  $\pm$  ошибки средней величины ( $M \pm m$ ). В качестве статистической гипотезы использовались значения с уровнем  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  (с доверительной вероятностью 95,5% и 99%).

**Результаты и обсуждение.** Для оценки роли воспалительных и иммуномодулирующих цитокинов при ХОБЛ были проанализированы уровни IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-21, TGF- $\beta$ , INF- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у здоровых лиц и пациентов с различными стадиями заболевания. Результаты представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Уровни цитокинов (M±m) у здоровых лиц и пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести**

Показатель	Здоровые (n=30)	Среднетяжелая ХОБЛ (n=25)	Тяжелая ХОБЛ (n=39)	Крайне тяжелая ХОБЛ (n=52)
IL-1, пг/мл	1,68±0,21	2,25±0,16	2,18±0,11	3,25±0,26
IL-4, пг/мл	1,50±0,29	0,95±0,18	1,05±0,39	1,49±0,15
IL-6, пг/мл	6,24±1,04	8,11±0,44	11,03±0,64	12,07±0,15
IL-10, пг/мл	5,71±0,66	6,45±0,51	9,83±0,41	12,39±0,45
INF-γ, пг/мл	4,8±0,96	11,47±1,21	6,58±1,51	7,06±0,95
IL-17, пг/мл	2,74±0,20	3,84±0,34	3,74±0,34	4,04±0,34
IL-21, пг/мл	2,04±0,20	3,07±0,29	3,88±0,35	4,87±0,11
TGF-β, пг/мл	126,3±10,34	128,3±15,33	157,9±20,41	214,7±11,4
TNF-α, пг/мл	1,37±0,24	2,49±0,71	1,60±0,64	3,15±0,44

IL-1 демонстрирует стойкое повышение по мере прогрессирования заболевания, особенно при крайне тяжелой ХОБЛ, что указывает на его роль в поддержании нейтрофильного воспаления. IL-4 снижается при среднетяжелой стадии, но восстанавливается на фоне крайней тяжести, что может отражать компенсаторную активацию Th2-пути. IL-6 возрастает пропорционально тяжести, подтверждая свою роль как маркера системного воспаления. IL-10 растёт на всех стадиях, что может отражать активацию противовоспалительного ответа на фоне хронического воспаления. INF-γ резко повышается на средней стадии, затем снижается, что может быть связано с истощением Th1-ответа при тяжелой форме. IL-17 и IL-21 возрастают по мере ухудшения состояния, что подтверждает участие Th17-пути в прогрессирующем воспалении и фиброзе. TGF-β существенно повышается, особенно при крайней тяжести, подтверждая его участие в ремоделировании тканей. TNF-α нестабилен: значительное повышение при крайне тяжелой форме может быть связано с декомпенсацией воспалительного ответа и активацией макрофагов.

Изучение вариантов иммунного фенотипа при ХОБЛ и их цитокинового профиля показало, что цитокиновый профиль пациентов с ХОБЛ варьирует в зависимости от преобладающего иммунного фенотипа (Th1, Th1/Th17, Th17), что отражает разнообразие патогенетических механизмов, лежащих в основе заболевания. Ниже представлены относительные изменения уровней цитокинов (обозначенные символами) в зависимости от фенотипа и стадии ХОБЛ (II – среднетяжелая, III – тяжелая, IV – крайне тяжелая).

**Таблица 2. Динамика цитокинов в зависимости от иммунного фенотипа и стадии ХОБЛ**

Цитокин	Th1			Th1/Th17			Th17		
Стадия	II	III	IV	II	III	IV	II	III	IV
IL-1	↓N	↓N	↓N	↓N	↓N	↑N	↓N	↓N	N
IL-4	↓N	↓N	↓N	↓N	↓N	↑N	↓N	↓N	N
IL-6	N	N	↑N	N	↑↑N	↑↑N	↑N	↑↑N	↑↑N
IL-10	N	↑N	↑N	N	↑N	↑↑N	↑N	↑N	↑↑N
IFN-γ	↑↑↑N	↑N	↑N	↑↑↑N	↑N	↑N	↑N	↑N	N
IL-17	N	N	N	↑N	↑N	↑N	↑N	↑N	↑N
IL-21	N	N	↓N	N	↑↑N	↑↑↑N	↑↑N	↑↑N	↑↑↑N
TGF-β	N	N	↑N	↓N	↑N	↑N	↑N	↑N	↑↑N
TNF-α	↑↑N	↑N	↑↑↑N	↑↑N	↑N	↑↑N	↑N	N	↑N

**Примечание:**

- N — уровень в пределах нормы
- ↑N, ↑↑N, ↑↑↑N — повышение по сравнению с нормой (от умеренного до резкого)
- ↓N — снижение по сравнению с нормой

Из приведенной таблицы видно, что Th1-фенотип сопровождается выраженной активацией IFN-γ и TNF-α, что отражает классическое воспаление с участием CD8+ Т-клеток и макрофагов. Повышение IL-6 и TGF-β наблюдается преимущественно на поздней стадии (IV), что может быть связано с переходом к хроническому ремоделированию. Th1/Th17-фенотип представляет собой смешанный профиль с активацией как IFN-γ, так и IL-17/IL-21. Для этого фенотипа характерно прогрессивное усиление провоспалительных цитокинов, особенно IL-6, IL-21 и TNF-α. Наблюдается тенденция к снижению TGF-β на ранней стадии с его ростом на более поздних. Th17-фенотип ассоциирован с устойчивым повышением IL-17 и IL-21, а также с ростом TGF-β. Это указывает на выраженную нейтрофильную инфильтрацию и активацию фиброзных процессов. Относительное снижение IFN-γ и IL-4 может отражать смещение иммунного баланса в сторону Th17-ответа. Таким образом, различные фенотипы иммунного ответа при ХОБЛ характеризуются специфическим цитокиновым профилем, который отражает преобладающие патогенетические механизмы: клеточное воспаление (Th1), нейтрофильное воспаление и фиброз (Th17), или их сочетание (Th1/Th17). Понимание этих различий имеет значение для персонализированной противовоспалительной терапии.

Ниже представлена таблица распределения иммунных фенотипов у пациентов с ХОБЛ в зависимости от клиничко-функциональных характеристик.

Таблица 3. Распределение иммунных фенотипов у пациентов с ХОБЛ в зависимости от клинико-функциональных характеристик

Показатель	Градации	n	Th1, % (n)	Th1/Th17, % (n)	Th17, % (n)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<18,5	7	-	-	100,0 (7)
	18,5-25,0	34	2,9 (1)	44,1 (15)	52,9 (18)
	25,0-30,0	52	59,6 (31)	23,1 (12)	17,3 (9)
	>30	23	8,7 (2)	17,4 (4)	73,9 (17)
ОФВ1, %	>50	25	72,0 (18)	20,0 (5)	8,0 (2)
	30-50	39	23,1 (9)	35,9 (14)	41,0 (16)
	<30	52	13,5 (7)	23,1 (12)	63,5 (33)
MRC, балл	<2	45	55,5 (25)	28,9 (13)	15,5 (7)
	≥2	71	12,7 (9)	25,4 (18)	62,0 (44)
Тип обострения	Тип 1	46	17,4 (8)	26,1 (12)	56,5 (26)
	Тип 2	38	26,3 (10)	34,2 (13)	39,5 (15)
	Тип 3	32	50,0 (16)	18,7 (6)	31,3 (10)
Фенотип ХОБЛ	бронхитический	39	69,2 (27)	10,3 (4)	20,5 (8)
	эмфизематозный	52	3,8 (2)	30,8 (16)	65,4 (34)
	смешанный	25	20,0 (5)	44,0 (11)	36,0 (9)
Фенотип ХОБЛ по GOLD	A	9	88,9 (8)	11,1 (1)	-
	B	44	56,8 (25)	34,1 (15)	9,1 (4)
	E	63	1,6 (1)	23,8 (15)	74,6 (47)
Число обострений в год	до 2	29	65,6 (19)	31,0 (9)	3,4 (1)
	2-4	39	28,2 (11)	28,2 (11)	43,6 (17)
	>4	48	8,3 (4)	22,9 (11)	68,8 (33)
Стационарное лечение в год	до 20 дн.	42	61,9 (26)	26,2 (11)	11,9 (5)
	20-40 дн.	37	18,9 (7)	27,0 (10)	54,1 (20)
	>40 дн.	37	2,7 (1)	27,0 (10)	70,3 (26)
Уровень витамина D	дефицит	42	4,8 (2)	26,2 (11)	69,0 (29)
	недостаточность	40	22,5 (9)	30,0 (12)	47,5 (19)
	норма	34	67,6 (23)	23,5 (8)	8,8 (3)
САТ, балл	<10	9	88,9 (8)	11,1 (1)	-
	11-20	20	55,0 (11)	45,0 (9)	-
	21-30	34	29,4 (10)	29,4 (10)	41,2 (14)
	31-40	53	9,4 (5)	20,8 (11)	69,8 (37)

Показатель	Градации	n	Th1, % (n)	Th1/Th17, % (n)	Th17, % (n)
<b>ВОДЕ, балл</b>	0–2	29	100,0 (29)	–	–
	3–4	35	14,3 (5)	40,0 (14)	45,7 (16)
	5–6	32	–	50,0 (16)	50,0 (16)
	7–10	20	–	5,0 (1)	95,0 (19)

Из вышеуказанной таблицы видно, что распределение иммунных фенотипов у пациентов с ХОБЛ чётко связано с клинико-функциональными показателями:

- Th1-фенотип ассоциируется с более благоприятным клиническим течением, низкой частотой обострений, лучшими показателями функции лёгких (высокий ОФВ1, низкий ВОДЕ), низкими баллами САТ и отсутствием выраженного дефицита витамина D.
- Th1/Th17-фенотип встречается при промежуточных показателях и характеризуется смешанными чертами – как системного воспаления, так и нейтрофильного компонента. Преобладает у пациентов с фенотипом ХОБЛ В и при умеренном снижении ОФВ1.
- Th17-фенотип доминирует у пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением болезни, высокой частотой обострений (>4 в год), длительной госпитализацией (>40 дней), эмфизематозным типом и дефицитом витамина D. Этот фенотип характерен для пациентов с высокой клинической нагрузкой (САТ >30, ВОДЕ >7).

**Заключение.** Цитокиновый профиль при ХОБЛ отражает сложное взаимодействие провоспалительных и регуляторных молекул. Повышение уровней IL-1, IL-17, IFN- $\gamma$  и TGF- $\beta$  способствует хроническому воспалению и ремоделированию дыхательных путей, тогда как снижение IL-10 нарушает противовоспалительный контроль. Эти данные подчеркивают перспективность цитокинотаргетной терапии в лечении ХОБЛ.

### Список литературы

1. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16-27.
2. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:519–550.
3. Di Stefano A, et al. Increased expression of nuclear factor- $\kappa$ B in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *Eur Respir J.* 2002;20(3):556-563.
4. Barnes PJ. Cytokine-directed therapies for the treatment of chronic airway diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14(6):511–522.
5. Puxeddu I, et al. The role of interleukin-4 in the pathogenesis of airway remodeling in asthma. *Histol Histopathol.* 2003;18(2):449–458.
6. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl.* 2001;34:50s–59s.
7. McCoy K, et al. Impaired IL-10 production in severe COPD patients. *Eur Respir J.* 2003;22(1):94–100.
8. Chang Y, et al. Role of IL-17 in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep.* 2017;7(1):16422.
9. Di Stefano A, et al. Increased expression of interleukin-17 in bronchial biopsies from COPD patients. *Eur Respir J.* 2009;34(3):371-379.
10. Doe C, et al. Expression of the Th17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Thorax.* 2010;65(8): 709–715.

11. Leonard WJ. Role of IL-21 in regulating immune responses. *Science*. 2008;320(5880): 902–907.
12. Hurst JR, et al. Respiratory infections as causes of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2004;38(12): 1589–1597.
13. Vignola AM, et al. Transforming growth factor- $\beta$  expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(2):591–599.
14. Takizawa H, et al. Increased expression of transforming growth factor- $\beta$  in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1476–1483.
15. Dheda K, et al. Lung remodeling in pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis*. 2005;192(7):1201–1209.
16. Brusselle GG, et al. Lymphoid follicles in (very) severe COPD: beneficial or harmful. *Eur Respir J*. 2009;34(1):219–230.