

Ю. О. Матвієнко

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Біомаркери та їх місце у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, біомаркери, ІІ-17.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), за висновком експертів ВООЗ, належить до провідних причин захворюваності та смертності у всьому світі. За даними ВООЗ, до 2020 р. ХОЗЛ посідає 5-те місце за захворюваністю й 3-тє – в структурі смертності. У Європі щорічно від ХОЗЛ вмирає не менше 200–300 тис. чоловік. За останні 30 років смертність хворих на ХОЗЛ зростає в 3,3 рази серед чоловіків і в 1,5 рази – серед жінок [1–4].

Згідно з консенсусом GOLD (2015), ХОЗЛ – це захворювання, розвитку якого можна запобігти і яке можна лікувати; воно характеризується постійним обмеженням повітряного потоку та зазвичай прогресує і пов'язане з підвищеною хронічною запальною відповіддю дихальних шляхів на дію шкідливих часток або газів. Загострення і супутні захворювання можуть додатково обтяжувати перебіг ХОЗЛ в окремих пацієнтів [5].

Численні дослідження останніх років показали, що найбільш суттєвим аспектом проблеми є виявлення предикторів ХОЗЛ, визначення тяжкості захворювання та прогнозування перебігу ХОЗЛ.

Згідно з консенсусом GOLD (2011–2015), класифікація за ступенем тяжкості заснована на інтегральній оцінці тяжкості хворих на ХОЗЛ. Вона враховує не лише ступінь тяжкості бронхіальної обструкції (ступінь порушення бронхіальної прохідності) за результатами спірометричного дослідження, а й клінічні дані пацієнта: кількість загострень ХОЗЛ на рік, вираженість клінічних симптомів за результатами mMRC і COPD Assessment Test (CAT) та опитувальника Clinical COPD Questionnaire (CCQ). При оцінці ступеня ризику рекомендується вибирати найвищий ступінь відповідно до обмеження швидкості повітряного потоку за класифікацією GOLD або за частотою загострень в анамнезі. Таким чином, інтегральна оцінка сили впливу ХОЗЛ на конкретного пацієнта об'єднує оцінку симптомів зі спірометричною класифікацією і з оцінкою ризику загострень [6]. Однак

системна реалізація та інтеграція цих факторів потребує подальшого вдосконалення.

В даний час доведено існування різних фенотипів ХОЗЛ: емфізематозний – «з частими загостреннями і емфіземою»; бронхітичний – «з частими загостреннями і хронічним бронхітом»; без загострень і фенотип поєданого перебігу ХОЗЛ та бронхіальної астми, що вказує на клінічну неоднорідність захворювання [5]. Проте, у повсякденній практиці чітке розмежування фенотипів провести достатньо важко.

Зниження обсягу форсованого видиху за 1-шу секунду ($ОФВ_1$) є характерним для ХОЗЛ внаслідок місцевого та системного запалення і є показником ризику захворюваності та смертності від серцево-судинної патології незалежно від статусу паління. Показник $ОФВ_1$ є одним з ключових орієнтирів для вибору не тільки клінічної групи згідно з рекомендаціями GOLD-2013 і обсягу лікування, але також є прогностичним фактором, що відображає ризик смерті [7]. На перебіг захворювання впливають супутні захворювання, які більше відповідають GOLD-класифікації тяжкості, ніж вимірюванням функції легень [8].

Останніми роками активно обговорюється питання про роль порушення цитокінового статусу в ініціації та прогресуванні запального процесу в бронхолегеневій системі. Значення рівнів цитокінів у процесі хронізації запальних реакцій у хворих на ХОЗЛ з тяжким перебігом залишається не до кінця з'ясованим.

Увага дослідників до цитокінів визначається тим, що вони забезпечують послідовність, чіткість і завершеність імунної відповіді. Більшість цитокінів є не тільки ендогенними регуляторами імунних реакцій, але й ключовими факторами, що індукують запальну реакцію та гострофазну відповідь організму, можуть чинити імунопатологічну дію на клітини та тканини.

Великі надії в медичній діагностиці ХОЗЛ пов'язують з аналізом вже відомих і пошуком нових біомаркерів, які дозволять оцінити різні аспекти ХОЗЛ, такі як патогенез, тяжкість, прогноз хвороби і відповідь на терапію [9].

Отже **метою дослідження** було проаналізувати літературні джерела інформації на предмет визначення біомаркерів, що можуть характеризувати тяжкість захворювання та можливість прогнозування перебігу ХОЗЛ.

Біомаркери можуть бути визначені як у індукованому мокротинні і рідині бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ), так і в крові хворих. Так, при проведенні численних досліджень виявлено наявність у індукованому мокротинні та рідині БАЛ у хворих на ХОЗЛ високих рівнів прозапальних інтерлейкінів (ІЛ) та інших медіаторів: ІЛ-10, -17А, -17F, -22, TNF- α , ІЛ-8, -17А, -6 і CXCL8, оксиду азоту, які підвищуються ще більше в період загострення. Збільшення рівню ІЛ-8 у носових змивах значно пов'язане зі збільшенням пачко-років. Крім того, рівень ІЛ-8 позитивно корелює зі стадією ХОЗЛ [10–12].

Серед наукових досліджень останніми роками акцент робиться на пошук та використання біомаркерів у сироватці крові. За даними багатьох авторів, у хворих на ХОЗЛ відзначається підвищення рівнів маркерів запалення в периферійній крові, що свідчить про наявність системної запальної реакції [13–15].

До основних системних проявів ХОЗЛ відносять гіпотрофію та дисфункцію скелетних м'язів, остеопороз, анемію, серцево-судинні ускладнення, депресію тощо [7]. Та системна запальна реакція, або системне запалення, розвивається на ранніх стадіях захворювання, коли клінічні прояви мінімальні або відсутні взагалі. Це підтверджує підвищений рівень маркерів запалення в периферійній крові, а саме: С-реактивного білка (СРБ), фібриногену, нейтрофільної еластази, прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF- α , хемокінів ІЛ-8, IFN- α , TFP- β , фактора росту фібробластів, епітеліальних та ендотеліальних факторів росту [14, 16]. Високочутливий СРБ використовують у комбінації з класифікацією GOLD тяжкості ХОЗЛ для збільшення прогностичної цінності останньої [17].

Встановлено, що рівні продукції ІЛ-2 та ІЛ-4 у хворих на ХОЗЛ значно нижчі за такі у здорових донорів, а рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8 перевищують дані норми. Ці зміни носять у початковій фазі запального процесу компенсаторний характер, але підвищення рівнів прозапальних цитокінів, особливо ІЛ-1 β , при прогресуванні ХОЗЛ є прогностично несприятливою ознакою перебігу захворювання [15, 16, 18]. Після випробування з навантаженням між групами з тяжким та дуже тяжким ХОЗЛ спостерігалось істотне розходження в рівнях ІЛ-6. Крім того, нижчі рівні ІЛ-4 виявляють у групі з тяжким ХОЗЛ порівняно з дуже тяжким і помірним ХОЗЛ [19].

З цією самою метою використовують деякі пухлинні маркери (карциномо-ембріональний антиген (СЕА), раковий антиген 19-9 (CA19-9), раковий антиген 125 (CA125), неупон енолаза (NSE) і цитокератин-фрагменти 19 (CYFRA21-1). Є роботи, в яких продемонстровано збільшення їх концентрації в крові, що, своєю чергою, було пов'язане з підвищеним рівнем запальних

біомаркерів (СРБ, швидкість зсідання еритроцитів, лейкоцити крові (WBC) і тяжкістю захворювання. Отже, запалення може відігравати ключову патогенетичну роль, що пов'язує підвищення рівня пухлинних маркерів з тяжкістю ХОЗЛ [18].

Тривають дослідження з вивчення генетичних механізмів виникнення ХОЗЛ. Так, вченими було виявлено зв'язок між одонуклеотидним поліморфізмом генів ІЛ-4 (поліморфізм ІЛ-4-33С/Т-сайту) і ІЛ-6 (ІЛ-6-572С/Г-сайту) та сприйнятливостю до ХОЗЛ як теоретичної основи для генетичного механізму ХОЗЛ. Доведено, що поліморфізм ІЛ-4-33С/Т-сайту може бути не пов'язаний зі сприйнятливостю до ХОЗЛ, а поліморфізм ІЛ-6-572С/Г-сайту може бути пов'язаний зі сприйнятливостю до цієї недуги. [21].

При дослідженні частоти поліморфних варіантів генів ADRB2 (A46G та C79G), NR3C1 (C646G), MDR1 (C3435T) у хворих на ХОЗЛ було виявлено достовірну різницю частоти генотипу GG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів з ХОЗЛ у порівнянні з групою контролю [19]. Отже, генетичні провісники беруть участь у причинно-наслідкових шляхах. Таким чином, генетичні дослідження також необхідні для розуміння механізмів загострення і прогнозу перебігу ХОЗЛ [22].

Збільшення рівнів розчинного урокіназного рецептора активатора плазміногену (suPAR) відбувається при гострих вірусних та бактеріальних інфекціях і захворюваннях, пов'язаних з хронічним запаленням. suPAR є маркером гострого запалення. Це добре узгоджується з такими маркерами запалення, як СРБ і фібриноген. suPAR може бути використаний як предиктор загострення ХОЗЛ та в моніторингу відповіді на лікування [23]; такі самі властивості предиктора загострення ХОЗЛ має прокальцитонін [24].

Ще одним маркером ХОЗЛ може служити ІЛ-17, що синтезується Т-хелперами 17-го типу (Th17-клітинами), які належать до CD4+ Т-лімфоцитів. Для них характерна секреція ІЛ-17А, -17F і -22. Крім того, ІЛ-17 синтезується природними кілерами, цитотоксичними Т-лімфоцитами та гранулоцитами. ІЛ-17 опосередковано сприяє залученню нейтрофілів і лімфоцитів з крові у вогнище запалення в легенях шляхом стимуляції секреції прозапальних хемокінів ІЛ-8, CCL20 і CXCL10 епітеліальними клітинами дихальних шляхів і альвеолярними макрофагами. Взаємодія рецепторів, розташованих на макрофагах і дендритних клітинах, з ІЛ-17 стимулює продукцію цими клітинами TNF- α [25, 26].

Існує багато факторів ризику, що опосередковують не тільки виникнення та прогресування бронхіальної обструкції з наступним зниженням легеневої функції, але й обумовлюють маніфестацію коморбідних станів, своєю чергою погіршуючи клінічну картину і прогноз ХОЗЛ. Найбільш вагомими предикторами розвитку ХОЗЛ є сигаретний дим, мікрочастинки забруднювачів навколишнього середовища, бленіцини або алергени, що спричинюють вивільнення небезпечних медіаторів, таких як АТФ і/або сечова кислота, які активізують інфламасоми NLRP3, що своєю чергою активують каспазу-1 з вивільненням ІЛ-1 β .

Ці медіатори запалення є критичними, що індукують продукцію IL-6, -23, а також хемокінів, які сприяють мобілізації нейтрофілів і збільшують кількість Th17-клітин у легенях з підвищеною продукцією IL-17. Це призводить до IL-1/IL-17-залежного запалення легень, фіброзу та емфіземи [23]. Повідомляється, що у курців з ХОЗЛ була збільшена відносна кількість Th17-лімфоцитів у периферійній крові в порівнянні зі здоровими курцями. У пацієнтів з ХОЗЛ, які курять, виявлявся зворотній кореляційний зв'язок між кількістю Th17-клітин крові і ОФВ₁, а також відсотком Th17-лімфоцитів і відношенням ОФВ₁ до форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ). Збільшення відносної кількості Th17-клітин у крові курців зумовлювало наявність і тяжкість обмеження швидкості повітряного потоку. Так, у пацієнтів з ХОЗЛ, які палять, рівень IL-17A в периферійній крові і мокротинні також підвищений у порівнянні зі здоровими курцями [26].

З'ясовано, що ендогенним предиктором ХОЗЛ є ацетилхолін, який може сприяти підвищенню рівня Th17-клітин при системному запаленні у хворих на ХОЗЛ. Отже, тривала дія β_2 -агоністів і антихолінергічних препаратів може сприяти досягненню контролю цих подій [26].

Важливими є дослідження з вивчення імунних механізмів ХОЗЛ для покращення та уточнення класифікації цієї недуги. На підставі вивчення імунного статусу пацієнтів з ХОЗЛ вперше були виділені два імунологічних фенотипи ХОЗЛ: імунодефіцитний, який клінічно є бронхітичним, і автоімунний, який більше відповідає емфізематозному. На підставі цього було зроблене уточнення визначення ХОЗЛ як синдрому обструкції і ремодуляції бронхів, що розвивається у генетично схильних осіб після тривалої інгаляції токсикантів, які ушкоджують слизову оболонку і спричинюють персистуюче гіперергічне її запалення, що призводить до розвитку імунодефіцитного – бронхітичного та/або автоімунного – емфізематозного фенотипу ХОЗЛ, ранньою ознакою якого є рецидивний бронхіт. Змішаний імунологічний фенотип поєднує імунодефіцитний і автоімунний фенотип, що, можливо, зустрічається частіше [4].

За даними літератури, на початкових етапах для ХОЗЛ найбільш характерний нейтрофільний субтип клітинноопосередкованої реакції в легенях, залежний від Th17, який може бути неспецифічним [27, 28]. Та після індукції адаптивної імунної відповіді на інфекційні антигени і автоантигени нейтрофіли, зв'язавши IgG-антитіла своїми Fc γ -рецепторами, можуть специфічно брати участь у взаємодіях з антигенами, в тому числі автологічними, пошкоджуючи їх своїми ферментами [4]. Ці реакції детерміновані генами, що визначають інфільтрацію нейтрофілами структур легень та цитокінами: IL-1b, TNF- α , IL-23, -17, -6, -8, хемокінами та ін., які зрештою визначають цю нейтрофілопосередковану гіперреактивність, а Th-17 є ключовими клітинами нейтрофільного запалення. Індукторами цих запальних реакцій часто виступають риновірусні інфекції [27, 28].

Дендритні клітини і макрофаги під впливом токсикантів і антигенів секретують IL-23, IL-1 β , TGF- β . Вони стимулюють дозрівання T0-клітин в Th17, які виділяють IL-17 та IL-22, що спричинюють активацію клітин епітелію. Останні секретують IL-6, IL-8 і хемокіни, що стимулюють міграцію нейтрофілів із судин в тканини. IL-17, який можуть виділяти також NK і T-CD8+-клітини, активує на ендотелії експресію молекул адгезії для нейтрофілів і секрецію IL-6, IL-8 і GM-CSF, а також IL-22, що в сукупності активує фібробласти і продукцію колагену. Крім того, IL-17 задіяний у розвитку автоімунних реакцій, тим більше що клітини хворих утворюють більше цього цитокіну, ніж здорових [1]. Збільшення вмісту IL-17 в легенях пацієнтів з тяжким ХОЗЛ може сприяти прогресуванню захворювання і розвитку лімфоїдних фолікулів за рахунок активації хемокіну CXCL12.

Отже, наведені відомості, що стосуються високої значимості Th17 у розвитку багатьох захворювань, дають змогу розглядати цю клітинну субпопуляцію і продуковані нею цитокіни як діагностичні маркери порушень функціонування імунної системи при ХОЗЛ [29]. Однак питання про роль Th17 у формуванні системного запалення у хворих на ХОЗЛ залишаються до кінця не визначеними, не визначена також роль Th17-залежних імунних реакцій у розвитку ХОЗЛ та прогнозуванні тяжкості перебігу цієї недуги. Такі знання мають вирішальне значення, тому що клінічні втручання у регуляцію чи нейтралізацію IL-17, ймовірно, будуть перевірені найближчим часом.

Значний інтерес викликають дослідження дисбалансу Th1/Th2 і Th17-клітин, який пов'язують з виникненням ХОЗЛ [30]. Також було доведено, що при загостренні ХОЗЛ спостерігається дисбаланс Th17/Treg (T-регуляторних клітин) у бік клітин Th17-типу, в той час як при стабільному ХОЗЛ баланс зміщується в бік протизапальної відповіді. Також дисбаланс цих клітин тісно пов'язаний з погіршенням легеневої функції та тяжкістю ХОЗЛ [31, 32]. Паління цигарок може сприяти цьому дисбалансу, впливаючи на поляризацію і виживання Th17/Tregs через регуляцію мускаринових рецепторів MR3 і MR5 [33].

Висновки

На сучасному етапі розвитку науки накопичені численні дані щодо ролі клітин запалення (нейтрофілоцитів, макрофагів, T-лімфоцитів), прозапальних медіаторів і цитокінів у патогенезі ХОЗЛ. Але наведені дані свідчать про те, що в літературних джерелах немає єдиної точки зору щодо направленості змін цитокинової продукції у хворих на ХОЗЛ, як немає єдиної точки зору щодо конкретних маркерів запалення чи їх комбінацій при ХОЗЛ.

Оцінка рівня цитокінів у різних біологічних матеріалах (сироватці, цільній крові, культуральних супернатантах та ін.) має посісти вагоме місце серед сучасних методів імунодіагностики, які дають змогу оцінити різні аспекти ХОЗЛ, такі як патогенез, тяжкість, прогноз хвороби і відповідь на терапію.

Список літератури

1. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (національна угода) [Текст] / Ю. І. Фешенко [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2013. – № 3. Додаток. – С. 7–12.
2. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія [Текст]: метод. посібник / Ю. І. Фешенко [та ін.] // Державна установа: «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України». – Київ.: ДУ НІФП НАМНУ, 2013. – 52 с.
3. Фешенко, Ю. І. Бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень: перспективна глобальна стратегія ведення, новітні методи діагностики, сучасні підходи до терапії [Текст] / Ю. І. Фешенко // Астма та алергія. – 2015. – № 4. – С. 38–42.
4. Новиков, Д. К. Иммунологические фенотипы хронической обструктивной болезни легких: перспективы иммунокоррекции [Текст] / Д. К. Новиков, О. В. Смирнова // Вестник ВГМУ. – 2014. – № 4. – С. 102–109.
5. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) [Електронний ресурс]. – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2015. – 80 p. – Режим доступу: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А. Г. Чучалин [и др.] // РМЖ (Рус. Мед. Журн.). – 2014. – № 5. – С. 331–348.
7. Ячник, А. И. Хроническое обструктивное заболевание легких и ишемическая болезнь сердца: параллели и перекрестки коморбидности [Текст] / А. И. Ячник, А. С. Свиницкий, С. В. Шупер // Укр. пульмонолог. журн. – 2014. – № 3. – С. 38–42.
8. The effect of comorbidities on COPD assessment: A pilot study [Електронний ресурс] / U. M. Weinreich [et al.] // International Journal of COPD. – 2015. – Vol. 10. – P. 429–438. – Режим доступу: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84923380303&partnerID=40&md5=c8f8dbdc43c7aed2c61113b486b0aaa25>
9. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / М. Г. Мамаева [и др.] // Сибирское мед. обозрение. – 2014. – Т. 85, № 1. – С. 12–19.
10. Daily Step Count Is Associated With Plasma C-Reactive Protein and IL-6 in a US Cohort With COPD [Text] / L. Moy Marilyn, MD [et al.] // CHEST. – 2014. – Vol. 145, № 3. – P. 542–550.
11. Evaluation of IL-8 Nasal Lavage Levels and the Effects of Nasal Involvement on Disease Severity in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Електронний ресурс] / H. Celik [et al.] // Inflammation. – 2014. – Article in Press. – Режим доступу: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84904229066&partnerID=40&md5=dd77c6d5af5d99e2d9a860192cae168>
12. Особливості місцевого імунітету ротової порожнини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з генералізованим пародонтитом [Текст] / М. І. Гуменюк, В. І. Ігнат'єва, Ю. О. Матвієнко, Г. С. Харченко-Северюкова // Астма та алергія. – 2014. – № 2. – С. 31–37.
13. Cytokine inhibition in the treatment of COPD [Електронний ресурс] / G. A. Caramori [et al.] // International Journal of COPD. – 2014. – Vol. 9. – P. 397–412. – Режим доступу: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84899732254&partnerID=40&md5=474507c848c854940c39357f75f60aa2>
14. Рекалова, О. М. Особливості імунологічної реактивності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутньою серцево-судинною патологією [Текст] / О. М. Рекалова [та ін.] // Астма та алергія. – 2015. – № 3. – С. 40–46.
15. Маркери системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / М. І. Гуменюк [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2014. – № 3. – С. 33–36.
16. Вольницкая, Х. И. Цитокиновый профиль при хроническом обструктивном заболевании легких и бронхиальной

References

1. Feshchenko YuI, et al. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen': etiologiya, patogenez, klasifikatsiya, diagnostika, terapiya (natsional'na uroda) (Chronic obstructive pulmonary disease: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, therapy (national agreement) Ukr. pul'monol. zhurn. 2013;3:7-12.
2. Feshchenko YuI, et al. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen': etiologiya, patogenez, klasifikatsiya, diagnostika, terapiya: metod. posibnik. Derzhavna ustanova: «Natsional'nyy institut fiziatrii i pul'monologii imeni F. G. Yanov'skogo Akademii medichnikh nauk Ukraini» (Chronic obstructive pulmonary disease: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, therapy: metod. posibnik). Kyiv: DU NIFP NAMNU; 2013. 52 p.
3. Feshchenko YuI. Bronkhial'na astma, khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen': perspektivna global'na strategiya vedennya, novitni metodi diagnostiki, suchasni pidkhodi do terapii (Bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease: prospective global strategy of management, new diagnostic techniques, new approaches to therapy). Astma ta alergiya. 2015;4:38-42.
4. Novikov DK, Smirnova OV. Immunologicheskie fenotipy khronicheskoy obstruktyvnoy bolezni legkikh: perspektivy immunokorreksii (Immunological phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease: perspectives of immunocorrection). Vestnik VGMU. 2014;4:102-109.
5. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2015. 80 p. Available from: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
6. Chuchalin AG, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktyvnoy bolezni legkikh (Federal guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease). RMZh (Rus. Med. Zhurn.). 2014;5:331-348.
7. Yachnik AI, Svintsitskiy AS, Shuper SV. Khronicheskoe obstruktyvnoe zaboolevanie legkikh i ishemiceskaya bolezni' serdtsa: paralleli i perekrestki komorbidnosti (Chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease: the parallels and intersections of comorbidity). Ukr. pul'monol. zhurn. 2014;3:38-42.
8. Weinreich UM, et al. The effect of comorbidities on COPD assessment: A pilot study. Intern J of COPD. 2015;10:429-438. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84923380303&partnerID=40&md5=c8f8dbdc43c7aed2c61113b486b0aaa25>
9. Mamaeva MG, et al. Markery sistemnogo vospaleniya i endotelial'noy disfunktsii u bol'nykh khronicheskoy obstruktyvnoy boleznyu legkikh (Markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease). Sibirskoe med obozrenie. 2014;85(1):12-19.
10. Marilyn LMoy, et al. Daily Step Count Is Associated With Plasma C-Reactive Protein and IL-6 in a US Cohort With COPD. CHEST. 2014;145(3):542-550.
11. Celik H, et al. Evaluation of IL-8 Nasal Lavage Levels and the Effects of Nasal Involvement on Disease Severity in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Inflammation. Article in Press. 2014. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84904229066&partnerID=40&md5=dd77c6d5af5d99e2d9a860192cae168>
12. Gumenyuk MI, Ignat'eva VI, Matvienko YuO, Kharchenko-Sevryukova GS. Osoblivosti mistsevoogo imunitetu rotovoi porozhnini u khvorikh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen' u poednanni z generalizovanim parodontitom (Features of local immunity of the oral cavity in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with generalized periodontitis). Astma ta alergiya. 2014;2:31-37.
13. Caramori GA, et al. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. Intern J of COPD. 2014;9:397-412. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84899732254&partnerID=40&md5=474507c848c854940c39357f75f60aa2>
14. Rekalova OM, et al. Osoblivosti imunologichnoi reaktivnosti u khvorikh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen'

астме у больных после перенесенного туберкулеза или пневмонии [Текст] / Х. И. Вольницкая // Укр. пульмонолог. журн. – 2014. – № 4. – С. 65–68.

17. Utility of the combination of serum highly-sensitive c-reactive protein level at discharge and a risk index in predicting readmission for acute exacerbation of copd [Электронный ресурс] / С. Chang [et al.] // *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. – 2014. – Vol. 40 (5). – P. 495–503. – Режим доступа: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84911429672&partnerID=40&md5=0186425d536a13c8ee61f430342b1beb>

18. Comparison of tumor markers and inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations [Электронный ресурс] / N. Barouchos [et al.] // *Scandinavian J of Clin and Labor Investig.* – 2015. – Vol. 75, № 2. – P. 126–132. – Режим доступа: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84924342325&partnerID=40&md5=c202c3f052de179c25e3ed28cd77729e>

19. Горovenко, Н. Г. Асоціація поліморфного варіанта гена *adrb2* (с79g) з розвитком та перебігом хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / Н. Г. Горovenко, Г. Я. Ступницька, С. В. Подольська // Укр. пульмонолог. журнал. – 2015. – No 3. – С. 25–30.

20. Cytokine response to the 6-min walk test in individuals with different degrees of COPD [Электронный ресурс] / G. P. Dorneles [et al.] // *Clin Respir J.* – 2015. – Article in Press. – Режим доступа: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84920711941&partnerID=40&md5=c92f6ff74ee93e0489cd7e11580eb6df>

21. Analysis on association between polymorphisms of IL-4-33C/T and IL-6-572C/G and susceptibility of chronic obstructive pulmonary disease [Электронный ресурс] / W. Zhang, H. Jing, N. Xu, D. Qian // *J. of Jilin University Med Edition.* – 2015. – Vol. 41, № 1. – P. 145–149. – Режим доступа: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84924619395&partnerID=40&md5=503853adaf6c0e0129a24110d7dd6e76>

22. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [Электронный ресурс] / T. Ishii, K. Kida // *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 138–145. – Режим доступа: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84894105055&partnerID=40&md5=3d86906c057b2559d64edf59a4ffa2a2>

23. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a novel biomarker predicting acute exacerbation in COPD [Электронный ресурс] / A. Gumus [et al.] // *Intern J of COPD.* – 2015. – Vol. 10. – P. 357–365. – Режим доступа: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84894105055&partnerID=40&md5=5c5cb0dd2c880ce15aa00df1639f5521>

24. Comparison of diagnostic values of procalcitonin, C-reactive protein and blood neutrophil/lymphocyte ratio levels in predicting bacterial infection in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD [Электронный ресурс] / H. Tanr verdi [et al.] // *Wiener Klinische Wochenschrift.* – 2015. – 8 p. – Article in Press. – Режим доступа: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84922341569&partnerID=40&md5=8d7f09e80529400bd7af1442ddc050f9>

25. NLRP3 inflammasome activation leading to IL-1 – IL-17 dependent lung inflammation and fibrosis [Электронный ресурс] / D. Togbe [et al.] // *Curr Respir Med Reviews.* – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 64–70. – Режим доступа: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84906896903&partnerID=40&md5=68d4ab62015502cea0fd566b2a5ce22a>

26. Increased levels of Th17 cells are associated with non-neuronal acetylcholine in COPD patients [Электронный ресурс] / M. Profita [et al.] // *Immunobiology.* – 2014. – Vol. 219, № 5. – P. 392–401. – Режим доступа: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84896398898&partnerID=40&md5=3ec31bde9f72ac08f86bc5238fb8869b>

27. Мостовой, Ю. М. Гострий бронхіт: поради фахівця [Текст] / Ю. М. Мостовой // *Здоров'я України.* – 2015. – Т. 352, № 3. – С. 1–2.

28. Interleukin-6 and interleukin-8 blood levels' poor association with the severity and clinical profile of ex-smokers with COPD [Электронный

из suputn'oyu sertsevo-sudinnouy patologiyeyu (Features of immunological reactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant cardiovascular pathology). *Astma ta alergiya.* 2015;3:40–46.

15. Gumenyuk MI, et al. Markeri sistemnogo zapalennya u khvorikh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen' (Markers of systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. pul'monol. zhurn.* 2014;3:33–36.

16. Vol'nitskaya KhI. Tsitokinovy profil' pri khronicheskomy obstruktyvnomy zaboylevanii legkikh i bronkhial'noy astme u bol'nykh posle perenesennogo tuberkuleza ili pnevmonii (Cytokine profiles of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in patients after pneumonia or tuberculosis). *Ukr. pul'monol. zhurn.* 2014;4:65–68.

17. Chang C, et al. Utility of the combination of serum highly-sensitive c-reactive protein level at discharge and a risk index in predicting readmission for acute exacerbation of copd. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2014;40(5):495–503. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84911429672&partnerID=40&md5=0186425d536a13c8ee61f430342b1beb>

18. Barouchos N, et al. Comparison of tumor markers and inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. *Scandinavian J of Clin and Labor Invest.* 2015;75(2):126–132. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84924342325&partnerID=40&md5=c202c3f052de179c25e3ed28cd77729e>

19. Gorovenko NG, Stupnits'ka GYa, Podol's'ka SV. Asotsiatsiya polimorfnoho varianta gena *adrb2* (с79g) z rozvitkom ta perebigom khronichnogo obstruktyvnogo zakhvoryuvannya legen' (Association of polymorphic variant gene *adrb2* (с79g) with the development and course of chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. pul'monol. zhurnal.* 2015;3:25–30.

20. Dorneles GP, et al. Cytokine response to the 6-min walk test in individuals with different degrees of COPD. *Clin Respir J.* Article in Press. 2015. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84920711941&partnerID=40&md5=c92f6ff74ee93e0489cd7e11580eb6df>

21. Zhang W, Jing H, Xu H, Qian D. Analysis on association between polymorphisms of IL-4-33C/T and IL-6-572C/G and susceptibility of chronic obstructive pulmonary disease. *J. of Jilin University Med Edition.* 2015;41(1):145–149. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84924619395&partnerID=40&md5=503853adaf6c0e0129a24110d7dd6e76>

22. Ishii T, Kida K. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2014;20(2):138–145. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84894105055&partnerID=40&md5=3d86906c057b2559d64edf59a4ffa2a2>

23. Gumus A, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a novel biomarker predicting acute exacerbation in COPD. *Intern J of COPD.* 2015;10:357–365. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84923082118&partnerID=40&md5=5c5cb0dd2c880ce15aa00df1639f5521>

24. Tanr verdi H, et al. Comparison of diagnostic values of procalcitonin, C-reactive protein and blood neutrophil/lymphocyte ratio levels in predicting bacterial infection in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Wiener Klinische Wochenschrift;* 2015. 8 p. Article in Press. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84922341569&partnerID=40&md5=8d7f09e80529400bd7af1442ddc050f9>

25. Togbe D, et al. NLRP3 inflammasome activation leading to IL-1 – IL-17 dependent lung inflammation and fibrosis. *Cur Respir Med Reviews.* 2014;10(1):64–70. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84906896903&partnerID=40&md5=68d4ab62015502cea0fd566b2a5ce22a>

26. Profita M, et al. Increased levels of Th17 cells are associated with non-neuronal acetylcholine in COPD patients. *Immunobiology.* 2014;219(5):392–401. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84896398898&partnerID=40&md5=3ec31bde9f72ac08f86bc5238fb8869b>

27. Mostovoy YuM. Gostriy bronkhит: poradi fakhivtsya (Acute bronchitis: expert advice). *Zdorov'ya Ukraini.* 2015;352(3):1–2.

- ресурс] / M. R. de Moraes [et al.] // Intern J of COPD. – 2014. – Vol. 9. – P. 735–743. – Режим доступу: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84905244172&partnerID=40&md5=414c55e32472b2ca47d578073f74191d>
29. IL-17A is Elevated in End-stage COPD and Contributes to Cigarette Smoke-induced Lymphoid Neogenesis [Електронний ресурс] / Abraham В Roos [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2015. – Режим доступу: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201410-1861OC#.VS47uvDizGg>
30. Regulation of Th1/Th2 cells by T cell-mediated transcription factor in rats with chronic obstructive pulmonary disease [Електронний ресурс] / C.-Y. Wang [et al.] // J of Sichuan Univer (Medical Science Edition). – 2014. – Vol. 45, № 6. – P. 941–945. – Режим доступу: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84919907264&partnerID=40&md5=705f30d2c60238f3cf31533231c903c5>
31. Treg/IL-17 ratio and Treg differentiation in patients with COPD [Електронний ресурс] / Y. A. Jin [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 10. – Режим доступу: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84908032841&partnerID=40&md5=2947795cb508f3b69f4e28f746d9a04b>
32. Li, X.-N. Imbalances of Th17 and Treg cells and their respective cytokines in COPD patients by disease stage [Електронний ресурс] / X.-N. Li, X. Pan, D. Qiu // Intern J of Clin and Experiment Med. – 2014. – Vol. 7, № 12. – P. 5324–5329. – Режим доступу: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84921477121&partnerID=40&md5=a41081ef4b32c648fd820c7c5733a2ef>
33. Cigarette smoking promotes inflammation in patients with COPD by affecting the polarization and survival of Th/Tregs through up-regulation of muscarinic receptor [Електронний ресурс] / M.-Q. Zhang [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 11. – Режим доступу: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84910019943&partnerID=40&md5=b453fe7568cf2a4567e2f0edc802fa4b>
28. De Moraes MR, et al. Interleukin-6 and interleukin-8 blood levels' poor association with the severity and clinical profile of ex-smokers with COPD. Intern J of COPD. 2014;9:35-743. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84905244172&partnerID=40&md5=414c55e32472b2ca47d578073f74191d>
29. Roos AB, et al. IL-17A is Elevated in End-stage COPD and Contributes to Cigarette Smoke-induced Lymphoid Neogenesis. Am J Respir Crit Care Med. 2015. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201410-1861OC#.VS47uvDizGg>
30. Wang C-Y, et al. Regulation of Th1/Th2 cells by T cell-mediated transcription factor in rats with chronic obstructive pulmonary disease. J of Sichuan University (Med Science Edition). 2014;45(6):941-945. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84919907264&partnerID=40&md5=705f30d2c60238f3cf31533231c903c5>
31. Jin YA, et al. Treg/IL-17 ratio and Treg differentiation in patients with COPD. PLoS ONE. 2014;9(10). Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84908032841&partnerID=40&md5=2947795cb508f3b69f4e28f746d9a04b>
32. Li X-N, Pan X, Qiu D. Imbalances of Th17 and Treg cells and their respective cytokines in COPD patients by disease stage. Intern J of Clin and Exper Med. 2014;7(12):5324-5329. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84921477121&partnerID=40&md5=a41081ef4b32c648fd820c7c5733a2ef>
33. Zhang MQ, et al. Cigarette smoking promotes inflammation in patients with COPD by affecting the polarization and survival of Th/Tregs through up-regulation of muscarinic receptor. PLoS ONE. 2014;9(11). Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84910019943&partnerID=40&md5=b453fe7568cf2a4567e2f0edc802fa4b>

Науково-практичний журнал «Астма та алергія», 2016, № 3

Ю. А. Матвієнко

канд. біол. наук

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології

ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

вул. Амосова, 10, м. Київ, Україна, 03680

тел.: +38 (044) 275-42-22

e-mail: matvienko@ifp.kiev.ua