УДК 616.233-002.2:577.1
https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-148-159

Потенциальные биохимические маркеры хронического бронхита

Куртуков Е.А., Рагино Ю.И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) – филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (ФИЦ ИЦиГ СО РАН)
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

РЕЗЮМЕ

В обзоре систематизируются современные данные о биохимических маркерах, которые расширяют наше понимание о закономерностях развития хронического бронхита. В статье приведены маркеры, ассоциированные с патологией бронхолегочной системы: фактор некроза опухоли альфа; интерлейкин (ИЛ) 1, 6, 8, 10; тканевой фактор; ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1. Для каждой представленной биомолекулы описаны ее свойства, функции, непосредственная роль в организме, взаимосвязи с патологией бронхолегочной системы. Использование данных маркеров целесообразно для ранней диагностики, контроля лечения и требует более глубокого изучения.

Ключевые слова: хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, биохимические маркеры, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 1, интерлейкин 6, интерлейкин 8, интерлейкин 10, тканевой фактор, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Куртуков Е.А., Рагино Ю.И. Потенциальные биохимические маркеры хронического бронхита. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021; 20 (2): 148–159. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-148-159.

Potential biochemical markers of chronic bronchitis

Kurtukov E.A., Ragino Yu.I.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine (RIIPM) – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ICG SB RAS)
175/1, B. Bogatkova Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

ABSTRACT

The review systematizes modern data on the biochemical markers that can clarify the nature and the course of chronic bronchitis. The article describes markers associated with bronchopulmonary pathology, such as tumor necrosis factor alpha (TNFα), interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), interleukin 10 (IL-10), tissue factor, type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1), and monocyte chemoattractant protein-1

✉ *Куртуков Евгений Алексеевич,* e-mail: cawertty@gmail.com

(MCP-1). For each biomolecule, its properties, functions, direct role in body processes, and associations with bronchopulmonary pathology are described. The use of these markers for early diagnosis of bronchopulmonary pathology and monitoring of the treatment effectiveness is promising and requires further in-depth study.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, biochemical markers, tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, interleukin 6, interleukin 8, interleukin 10, tissue factor, type 1 plasminogen activator inhibitor, monocyte chemoattractant protein 1.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Kurtukov E.A., Ragino Yu.I. Potential biochemical markers of chronic bronchitis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021; 20 (2): 148–159. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-148-159.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время заболевания бронхолегочной системы получили огромную распространенность не только в России, но и во всем мире. Хронический бронхит занимает ведущие позиции среди хронических неспецифических заболеваний легких. По разным оценкам, число заболевших хроническим бронхитом в России составляет около 33 млн человек. Согласно рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), а также российским клиническим рекомендациям, хронический бронхит – хроническое диффузное прогрессирующее воспаление бронхов, проявляющееся продуктивным кашлем, продолжающимся не менее 3 мес в году в течение 2 лет подряд, при исключении других заболеваний верхних дыхательных путей, бронхов и легких, которые могли бы вызвать эти симптомы. Хроническая обструктивная болезнь легких является не отдельным конкретным заболеванием, а собирательным термином, используемым для описания хронических болезней легких, ограничивающих воздушный поток в легкие. Сочетание хронического бронхита с эмфиземой определяется как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

В данный момент хронический бронхит (ХБ) встречается как самостоятельная назологическая единица, которая может быть не сопряжена с явлениями обструкции. По данным ВОЗ, сегодня заболевания респираторной системы занимают третью лидирующую позицию по количеству смертей в мире, от нее ежегодно умирают около 2,8 млн человек, что составляет 4,8% всех причин смерти. Распространенность ХБ варьирует во всем мире от 3,4 до 22,0% в общей популяции до 74,1% у пациентов с ХОБЛ [1–3].

В крупнейшем исследовании нынешних или бывших курильщиков без обструкции воздушного потока (4 900 участников) 12,2% имели ХБ, используя классическое определение [4]. Недавнее европейское исследование показало, что распространенность ХБ составляет 18% у 972 пациентов с ХОБЛ [5]. Китайское исследование, в которое вошли 1 668 пациентов с ХОБЛ, показало, что 30% участников соответствовали диагностическим критериям хронического бронхита [6]. Поэтому так важно понимать необходимость более ранней диагностики вышеуказанных заболеваний, поиска возможных предикторов и путей воздействия на данные точки патогенеза респираторной патологии. В ниже приведенных данных рассмотрены перспективные биохимические маркеры, которые, по литературным данным, могут иметь диагностическую пользу при обследовании легочной патологии.

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ

Фактор некроза опухоли (ФНО, TNF, кахексин или кахектин) представляет собой клеточный острофазовый сигнальный белок, участвующий в системном воспалении, является одним из представителей семейства цитокинов. Продуцируется множеством клеток, главным образом макрофагами, лимфоцитами, натуральными киллерами, нейтрофилами, тучными клетками, эозинофилами, нейронами [7]. ФНО синтезируется как трансмембранный белок 2-го типа, его молекулярная масса составляет 26 кДа (233 аминокислоты). Высвобождается путем протеолитического расщепления ФНО-конвертирующим ферментом (ADAM17), от мембрано-связывающего фрагмента отщепляется растворимый ФНО с молекулярной массой 17 кДа (157 аминокислот).

Семейство факторов некроза опухолей включает ФНО-альфа, ФНО-бета, лиганд CD40 (CD40L), лиганд Fas (FasL), лиганд, индуцирующий апоптоз ФНО (TRAIL), LIGHT (гомологичен лимфотоксинам) [8].

ФНО оказывает много важных физиологических и патологических эффектов. Вызывает некроз опухолевых клеток (процесс, который включает в себя отек клеток, разрушение органелл и лизис клеток) и апоптоз (процесс, который включает в себя сокращение клеток, образование конденсированных тел и фрагментацию ДНК).

Кроме того, ФНО является ключевым медиатором как острых, так и хронических системных воспалительных реакций, он не только индуцирует собственную секрецию, но и стимулирует выработку других воспалительных цитокинов и хемокинов. Играет центральную роль в аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), воспалительные заболевания кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, рассеянный склероз, системную красную волчанку и системный склероз [9–11].

В контексте связи фактора некроза опухоли и хронического бронхита имеется довольно большая база знаний. За последние 20 лет выходило несколько принципиальных обширных метаанализов на данную тематику, которые не во всем приходили к единому заключению. Так, по утверждению W. Gan и соавт., ФНО имеет ярко выраженную корреляцию между сывороточным уровнем его содержания и степенью тяжести хронического бронхита [12].

Ряд центров заявил об отсутствии значимой корреляции между ФНО и хроническим бронхитом, однако, в ходе детального рассмотрения полученных данных сделан вывод, что на ранних стадия хронического бронхита корреляция между маркерами воспаления и степенью нарушения функций внешнего дыхания слабо значима [13].

Также в последних исследованиях Y. Mosrane и соавт. продемонстрировали более высокий уровень корреляции ФНО у больных хроническим бронхитом, являющихся курильщиками, чем у той группы пациентов, которая не курила [14].

В ходе оценки биохимических маркеров в процессе лечения была выявлена статистически значимая прямая корреляция между ответом на лечение бронхита и уровнем ФНО в крови [15].

Таким образом, ФНО является перспективным биохимическим показателем, который требует более глубокого и детального анализа в качестве биомаркера и таргетированной мишени в процессе лечения больных с ХБ.

ИНТЕРЛЕЙКИН 1

Семейство интерлейкина (ИЛ) 1 является одним из наиболее важных цитокинов врожденного иммунитета и воспаления. Семейство включает семь лигандов с провоспалительной активностью: ИЛ-1α и β, ИЛ-18, ИЛ-33, ИЛ-36α, β, γ, три антагониста рецепторов (ИЛ-1Ra, ИЛ-36Ra, ИЛ-38) и противовоспалительный цитокин (ИЛ-37). Члены семейства рецепторов ИЛ-1 (ИЛ-1R) включают шесть цепей рецепторов, образующих четыре сигнальных рецепторных комплекса, два рецептора-ловушки (ИЛ-1R2, ИЛ-18BP) и два отрицательных регулятора (TIR 8, ИЛ-1RAcPb). Жесткая регуляция с помощью антагонистов рецепторов, рецепторов-ловушек и ингибиторов передачи сигналов обеспечивает баланс между усилением врожденного иммунитета и неконтролируемым воспалением [16].

Наиболее изученными представителями данного семейства на данный момент являются ИЛ-1а и ИЛ-1β. Предшественник ИЛ-1α постоянно присутствует в эпителиальных слоях всего желудочно-кишечного тракта, легких, печени, почек, эндотелиальных клеток и астроцитов. При гибели клеток от некроза, как это происходит при заболеваниях, связанных с локальной или глобальной ишемией, высвобождается предшественник ИЛ-1α. Таким образом, ИЛ-1α опосредует ранние фазы стерильного воспаления, быстро инициируя каскад воспалительных цитокинов и хемокинов и функционирует как алармин [17].

Напротив, ИЛ-1β продуцируется гематопоэтическими клетками, такими как моноциты крови, тканевые макрофаги, дендритные клетки кожи и микроглия мозга, в ответ на Toll-подобные рецепторы (TLR), активированные компоненты комплемента, другие цитокины (таблица) [18].

Таблица

Члены семейства интерлейкина 1

Показатель	Рецептор	Функция
ИЛ-1α, ИЛ-1β	ИЛ-1R1	Провоспалительная
ИЛ-1β	ИЛ-1R2	Противовоспалительная
ИЛ-1ra	ИЛ-1R1	Противовоспалительная
ИЛ-18	ИЛ-1R5	Провоспалительная
ИЛ-33	ИЛ-1R4	Провоспалительная
ИЛ-36 α, β, γ	ИЛ-1R6	Провоспалительная
ИЛ-36Ra	ИЛ-1R6	Противовоспалительная
ИЛ-37	ИЛ-1R5	Противовоспалительная
ИЛ-38	ИЛ-1R6	Противовоспалительная

Члены семейства ИЛ-1 участвуют в регуляции большинства клеток врожденной иммунной системы, включая макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и тучные клетки. На основании этого считается оправданным контроль ИЛ-1 у пациентов с хроническим бронхитом. Хотя патогенез ХБ не изучен до конца и обсуждается до сих пор, известно, что хроническое воспаление, вызванное постоянным воздействием сигаретного дыма на дыхательные пути и паренхиму легких, является ведущей причи-

ной ХОБЛ [19]. На мышиной модели N.S. Pauwels и соавт. показали повышение уровня ИЛ-1 у мышей, подверженных длительному воздействию сигаретного дыма по сравнению с контрольной группой. Позже проведенное исследование у людей подтвердило данные, полученные на мышиных моделях в образцах легочной ткани, а также в индуцированной мокроте пациентов с ХОБЛ: уровень ИЛ-1 был значительно повышен по сравнению со здоровыми исследуемыми [20].

Уровень ИЛ-1β в сыворотке также повышен у пациентов с ХОБЛ, нежели в группе здорового контроля. Уровень медиатора воспаления в сыворотке коррелирует с важными клиническими параметрами контроля протекания заболевания, такими как степень ограничения воздушного потока, статус курения, С-реактивный белок (СРБ), нейтрофилез сыворотки и др. [21].

Были проанализирован уровень воспалительных маркеров, таких как прокальцитонин, СРБ, хемокиновый лиганд 17 (17CCL17), ФНО и ИЛ-1β в зависимости от типа обострения хронического бронхита. Была выявлена серьезная корреляция между тяжестью обострения и уровнем ИЛ-1β. Также авторы пришли к заключению о более значимой корреляции и в случае бактериального воспаления, и в случае вентилятор-ассоциированной пневмонии, осложнившей течение обострения ХБ [22]. Поэтому оценка уровня ИЛ-1 может быть полезна в качестве маркера воспаления и обострения при хроническом бронхите.

Весьма перспективной областью исследования является фенотипирование гена нуклеотидсвязывающего домена олигомеризации *NLRP* в зависимости от уровня ИЛ-1β. Так, исследования P. Ozretić и соавт. не только доказали повышение ИЛ-1β в группе больных с ХБ по сравнению со здоровой группой, но и проследили его уровень в зависимости от полиморфизма гена *NLRP*. Было обнаружено, что гомозиготность по основным аллелям была связана с более низкой концентрацией ИЛ-1 [23]. Фенотипирование *NLRP* представляет научный интерес ввиду возможности выявления различных групп риска развития бронхолегочной патологии в целом и ХБ в частности.

ИНТЕРЛЕЙКИН 6

Интерлейкин 6 – представитель цитокинового семейства, который обладает провоспалительными и противовоспалительными свойствами. Белок ИЛ-6 кодируется геном ИЛ-6. Человеческий ИЛ-6 состоит из 212 аминокислот, включая сигнальный пептид из 28 аминокислот. Его ген картирован на хромосоме 7, локус 7p15-21-q21. Участок ДНК в регуляторной области этого гена в позиции 572, в которой происходит замена гуанина G на цитозин C, называется генетическим маркером G(-572)C. Ген ИЛ-6 может существовать в виде двух аллельных вариантов, обозначаемых как G-аллель и C-аллель [24].

Цитокин вырабатывается, прежде всего, клетками иммунной системы: моноцитами, лимфоцитами, макрофагами, эндотелиоцитами, микроглией. А также производится целым рядом клеток неиммунной природы: остеобластами, миоцитами, кератиноцитами, синовиальными клетками, хондроцитами, эпителиоцитами, фолликулярно-звездчатыми клетками гипофиза, клетками трофобласта и гладкими мышечными клетками кровеносных сосудов и др.

ИЛ-6 передает сигналы через комплекс рецепторов цитокинов 1-го типа на клеточной мембране, состоящей из лиганд-связывающей цепи ИЛ-6Rα (CD126) и компонента, передающего сигналы gp130 (также называемый CD130) [25].

ИЛ-6 отвечает за стимуляцию синтеза белка в острой фазе, а также за нейтрофилез. Он поддерживает рост В-клеток и является антагонистом регуляторных Т-клеток. ИЛ-6 может секретироваться макрофагами в ответ на специфические микробные молекулы, называемые патоген-ассоциированными молекулярными структурами (PAMPs). Эти PAMPs связываются с важной группой детектирующих молекул врожденной иммунной системы, называемых рецепторами распознавания образов (PRR), включая TLR.

Они присутствуют на клеточной поверхности и внутриклеточных компартментах и индуцируют внутриклеточные сигнальные каскады, которые вызывают выработку воспалительных цитокинов [26]. Согласно последним данным о структуре и функциях ИЛ-6, были проведены исследования на выявление связи между хроническим обструктивным и необструктивным бронхитом. В результате недавнего продольного исследования, в котором участвовали 1 843 человека в течение 3 лет, показано, что повышенный уровень ИЛ-6 является прогностическим фактором увеличения смертности при хроническом обструктивном бронхите [27]. Уровень сывороточного ИЛ-6 был значимо повышен в группах с ХОБЛ по сравнению со здоровой группой [28, 29].

При повышении ИЛ-6, связанном с персистирующим воспалением, наблюдались более худшие прогнозы при ХБ, что было продемонстрировано A. Agusti и соавт. на выборке в 2 254 человека [30].

В ходе метаанализа, проведенного J. Wei и соавт., который включал 6 837 пациентов, сложилось впечатление о том, что уровень ИЛ-6 в сыворотке крови повышен даже при легкой степени ХОБЛ, что может быть лучшим маркером раннего воспаления и

связанных с ним сопутствующих заболеваний. ИЛ-6 принимает непосредственное участие в воспалении, его можно рассматривать как маркер системного воспаления слабой степени и дополнительный параметр для оценки риска вместе с курением, числом обострений, частотой госпитализации и уровнем смертности [31]. Некоторые авторы указывают на расхождения с некоторыми исследованиями, которые не показали весомых различий по уровню ИЛ-6 и тяжестью заболевания, при этом большинство исследований имеют малую выборку [32, 33].

Показатель ИЛ-6 имеет потенциально большую ценность и как маркер заболевания, и как маркер, выраженность которого будет прямо коррелировать с выраженностью заболевания, что может помочь в оценке клинического профиля больных с ХБ.

ИНТЕРЛЕЙКИН 8

Интерлейкин 8 – член подсемейства хемокиновых рецепторов (CXC), является важным активатором и хемоаттрактантом для нейтрофилов и вовлечен в различные воспалительные заболевания. Многочисленные сообщения показывают, что различные клетки экспрессируют мРНК ИЛ-8 и продуцируют белок ИЛ-8, включая моноциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы, фибробласты, эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки [34]. Ген человеческого ИЛ-8 имеет длину 5 191 пару нуклеотидов и содержит четыре экзона, разделенных тремя интронами. Он располагается на хромосоме 4 человека, локус 4q12-q21. Существует, по крайней мере, два разных типа рецепторов ИЛ-8 (CXCR1 и CXCR2). Активность ИЛ-8 не является видоспецифичной. ИЛ-8 влияет на адгезию нейтрофилов к эндотелию и индуцирует трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов. Он также проявляет *in vitro* хемотаксическую активность против Т-лимфоцитов и базофилов [35], может играть ключевую роль как медиатор воспаления.

Поскольку ИЛ-8 является ответственным за индукцию и поддержание воспалительного состояния, высока вероятность корреляции между обострениями ХБ и уровнем сывороточного ИЛ-8. В исследованиях W.I. de Boer и соавт. продемонстрировали повышение ИЛ-8 в 1,4 раза в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) в сравнении с контрольной группой, однако не определили значимой корреляции уровня ИЛ-8 в эпителиальной ткани и степени тяжести обострения [36]. Эти данные позволяют предположить, что оценка ИЛ-8 может быть показателем локального ответа нейтрофилов до того, как обострение ХБ манифестирует, и это позволит применять превентивные меры.

В экспериментальной модели выявлена взаимосвязь высокого уровня ИЛ-8 и ремоделирования бронхиол на моделях заболеваний, связанных с хроническим воспалением легочной ткани, действуя непосредственно на клетки гладкой мускулатуры, как уменьшая их длину, так и увеличивая их чувствительность к воспалению [37]. В работе J. Zhang, Bai C. продемонстрирована корреляция уровня ИЛ-8 при обострении хронического обструктивного бронхита и уровнем воспалительных маркеров. У людей вне обострения ИЛ-8 достоверно выше по сравнению со здоровым контролем, что косвенно снова может указывать на взаимосвязь уровня цитокина и ремоделирования бронхиальной стенки [38].

ИЛ-8 представляется перспективным маркером, систематическое повышение которого, по-видимому, может послужить сигналом о более выраженном процессе ремоделирования бронхиол у людей, страдающих длительное время ХБ. Однако данная гипотеза в перечисленных исследованиях всегда вторична, и прицельных долгосрочных исследований по данной тематике не проводилось.

ИНТЕРЛЕЙКИН 10

Интерлейкин 10 является мощным противовоспалительным цитокином, который уменьшает воспаление в некоторых моделях заболеваний [39]. Будучи противовоспалительным цитокином, ИЛ-10 служит для противодействия провоспалительным эффектам других цитокинов и таким образом может держать воспаление под системой противовесов про- и противовоспалительных систем. ИЛ-10 ингибирует экспрессию цитокинов, таких как ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-8; может ингибировать экспрессию молекул адгезии [40]. Обладает плейотропным иммунорегуляторным действием. В основном секретируется макрофагами, а также Th1- и Th2-лимфоцитами, дендритными клетками, цитотоксическими Т-клетками, В-лимфоцитами, моноцитами и тучными клетками [41]. Он подавляет экспрессию цитокинов Th1, антигенов MHC класса II и костимулирующих молекул на макрофагах. Увеличивает выживаемость В-клеток, пролиферацию и выработку антител. ИЛ-10 может блокировать активность NF-κB и участвует в регуляции сигнального пути JAK-STAT [42]. Дальнейшие исследования показали, что ИЛ-10 преимущественно ингибирует индуцированную липополисахаридом (LPS) и бактериальной продукцией провоспалительные цитокины ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-12, и IFNγ из TLR, активирует клетки миелоидного происхождения [43].

В аспекте легочного воспаления на данный момент имеются обширные данные о непосредственном

участии ИЛ -10 в регулировании процессов воспаления в легких. Согласно последним наблюдениям, у людей, имеющих ХБ, уровень ИЛ-10 был значительно ниже по сравнению со здоровыми наблюдаемыми [44, 45]. Кроме того, продемонстрировано, что уровень ИЛ-10 и в сыворотке, и в мокроте был выше у здоровых, некурящих пациентов по сравнению с пациентами с ХОБЛ и здоровыми курильщиками [46]. Также уровень ИЛ-10 у здоровых курильщиков подавляется в БАЛ [47, 48]. Есть разночтения у авторов касательно корреляции ИЛ-10 и факторов, активирующих воспаление, что, вероятнее всего, связано с полиморфизмом одного и требует более детального и глубокого исследования [49–51]. Таким образом, оценка уровня ИЛ-10 может дать необходимый прогноз состояния обследуемого в плане возможности развития болезней бронхолегочной системы, выявления группы риска, и, возможно, проведения более эффективной системы превентивных мер.

МОНОЦИТАРНЫЙ ХЕМОАТТРАКТАНТНЫЙ ПРОТЕИН 1

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1, CCL2) является представителем группы цитокинов, принадлежит к семейству хемокинов CC, также известный как CCL2. MCP-1 – это мономерный полипептид с молекулярной массой 13–15 кДа в зависимости от уровня гликозилирования [52]. CCL2 в основном секретируется моноцитами, макрофагами, дендритными клеткам, эпителиоцитами, астроцитами, фибробластами, эндотелиоцитами.

Ген *MCP-1* расположен на хромосоме 17, состоит из трех экзононов и двух интронов. Длина гена составляет 1 927 пар оснований [53]. CCL2 закреплен в плазматической мембране эндотелиальных клеток гликозаминогликановыми боковыми цепями протеогликанов. Усиление продукции MCP-1 может происходить под воздействием многих факторов: ФНО, липополисахаридов бактериальных агентов, ИЛ-1, интерферонов, тромбоцитарного фактора роста и других [54].

Индукция MCP-1 привлекает в место воспаления первоначально моноциты и базофилы. После делеции N-концевого остатка MCP-1 теряет свою специфичность для базофилов и становится хемоаттрактантом эозинофилов. Базофилы и тучные клетки после воздействия MCP-1 высвобождают свои гранулы в межклеточное пространство. Этот эффект также может усиливаться предварительной обработкой ИЛ-3 или другими цитокинами [55]. CCL2 участвует в патогенезе нескольких заболеваний, характеризующихся моноцитарными инфильтратами.

Так, в исследованиях A. Di Stefano и соавт. отмечено повышение MCP-1 в сыворотке у больных с ХОБЛ с обострением по сравнению с пациентами без ХОБЛ [56]. Ту же самую тенденцию продемонстрировали S. Traves и соавт. на уровнях MCP-1 в БАЛ и мокроте. Содержание MCP-1 в мокроте было выше у больных с хроническим бронхитом по сравнению с контрольной группой и группой здоровых курильщиков. Отмечены прямая корреляция между уровнем нейтрофилов в мокроте и уровнем MCP-1 и отрицательная корреляция между его содержанием и объемом выдоха за первую секунду (FEV1). Это говорит о том, что MCP-1 может участвовать в воспалительной нагрузке во время обострения ХБ и непосредственно указывает на клинические проявления [57]. Данная работа подтвердила более раннее исследование, утверждающее о непосредственном участие MCP-1 в воспалительном процессе и привлечении моноцитарно-макрофагальной инфильтрации стенок бронхиол при обострении и без него у больных с хроническим бронхитом [58, 59].

ИНГИБИТОР АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА 1-ГО ТИПА

Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), или эндотелиальный ингибитор плазминогена, – белок, представляющий собой ингибитор сериновой протеазы, который функционирует в качестве антагониста тканевого активатора плазминогена и несет в себе основную функцию по угнетению фибринолиза [60]. Расположен на хромосоме 7, локус 7q21.3-Q2, в гене, именуемом *SERPINE1*, в области промотора которого существует полиморфизм 5G\4G [61].

PAI-1 в основном продуцируется эндотелием (клетками, выстилающими кровеносные сосуды). Высокая экспрессия PAI-1 в культивируемых эндотелиальных клетках позволяет предположить, что эти клетки вносят существенный вклад в пул PAI-1. Однако исследования *in vitro* показывают, что PAI-1 синтезируется различными клетками, и что его биосинтез может вызываться факторами роста, цитокинами, гормонами и другими соединениями [62].

При патологических состояниях секретируется большое количество PAI-1 другими тканями: опухолевыми клетками, эндотелиальными клетками в ответ на действие воспалительных цитокинов и другими клетками, активируемыми воспалением. Высокий уровень PAI-1 в плазме постоянно обнаруживается у пациентов с тяжелым сепсисом, опухолевыми процессами, а также с другими острыми или хроническими воспалительными заболеваниями, такими как атеросклероз. PAI-1 активируется воспалительными

цитокинами, и поэтому может рассматриваться как маркер для продолжающегося воспалительного процесса. Однако очень важно, что в промоторной области PAI-1 не обнаружено классических элементов воспалительного ответа, и до сих пор неясно, через какой механизм PAI-1 экспрессируется во время воспаления [63].

В анализе хронического бронхита и ХОБЛ с метаболическим синдромом (МС) и без него, проведенном на этнической группе, показано, что полиморфизм по аллелям может непосредственно предрасполагать к развитию той или иной ситуации. Генотип 4G\4G более встречаем в группе с МС и группе с ХОБЛ и МС [61], что подтверждается общемировыми исследованиями в других этнических группах [64–67].

В работе H. Wang и соавт. показана прямая корреляция между клиническими проявлениями хронического бронхита и лабораторными данными. Уровень PAI-1 в сыворотке был значительно повышен у пациентов с ХОБЛ, особенно у курильщиков, и связан с параметрами функции легких, такими как FEV1/ Pre и индекс Тиффно – Пинелли, СРБ [66]. Однако не рассматривались ни сопутствующие заболевания ХОБЛ, ни весь спектр ограничения воздушного потока от легкой до очень тяжелой стадии.

По схожему дизайну были получены те же результаты у B. Waschki и соавт.: уровень PAI-1 повышен вне зависимости от сопутствующей патологии, а самый высокий уровень PAI-1 отмечен у пациентов со стадией GOLD II и III [68].

ТКАНЕВОЙ ФАКТОР

Тканевой фактор (ТФ) – это трансмембранный белок, присутствующий на поверхности субэндотелиальной ткани и лейкоцитах, принимающий непосредственное участие в каскаде свертывающей системы как во внешнем, так и во внутреннем пути [69]. Тканевой фактор представляет собой гликопротеид массой 47 кДа. Состоит из трех доменов: цитоплазматического, который участвует в сигнальной функции тканевого фактора, гидрофобного трансмембранного, проходящего непосредственно через мембрану, и внеклеточного. Последний включает две нити фибронектина и гидрофобное ядро, имеет три N-концевых связи с углеводами. Основную функцию выполняют последние два домена, без цитоплазматического конца тканевой фактор функционален [70].

Сигнальная функция ТФ реализуется в ангиогенезе и апоптозе [71]. В контексте коагуляции – открытие пула циркулирующего ТФ, в котором он может быть найден в растворимой форме или связанный с мембраной [72, 73]. Моноциты являются одним из основных источников с ТФ [74, 75], который участвует в образовании тромбов у больных с инфарктом миокарда [76, 77], а также в развитии других тромботических заболеваний [78]. Генерация тромбоцитарных частиц *in vitro* из дифференцированных мегакариоцитов человека показала, что тромбоциты могут нести как белок ТФ, так и его мРНК [79]. ТФ также экспрессируется нейтрофилами, запускающими генерацию тромбина и образование тромба. Активация нейтрофилов необходима для воздействия ТФ на клеточную мембрану [80]. Тромбоциты, нейтрофилы, и как сообщалось совсем недавно, даже Т-лимфоциты могут быть важным источником ТФ у пациентов [81].

Исходя из данных исследований, была выдвинута гипотеза об участии тканевого фактора не только в коагуляции, но и в других патологических процессах. В ряде исследований показано, что уровень ТФ может быть повышен не только у пациентов, имеющих тяжелую и умеренно-тяжелую ХОБЛ [82], но и у стабильно протекающего ХБ [83]. Повышался не только пул тканевого фактора, связанный с хроническим воспалением в дыхательных путях, но и снижался уровень ингибитора тканевого пути свертывания TFPI, нацеленного на сдерживание прокоагулянтной способности ТФ [84]. Также отмечена прямая кореляция с другими прокоагулянтами и воспалительными маркерами [85].

Таким образом, можно предположить, что тканевой фактор непосредственно участвует в ремоделировании бронхиальной стенки, а также в хронической воспалительной реакции бронхов. Но говорить о наличии значимой корреляции пока рано ввиду малого количества индуцированных исследований на данную тему, а имеющиеся в настоящий момент имеют недостаточно большую выборку.

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

Факторы комплемента – это часть иммунной системы, представляющая собой набор циркулирующих и мембранно-связанных белков в крови человека, главной функцией которого является борьба с чужеродными агентами [86]. Большинство из них относятся к β-глобулинам [87].

Согласно номенклатуре ВОЗ, индивидуальные компоненты обозначаются символами (Cl, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9) или прописными буквами (D, B, P), иногда называются факторами [88]. Также существуют регуляторы активности системы комплемента (regulators of complement activity – RCA), чья основная функция – ингибирование активации системы комплемента и защиты клеток [89].

Существует три основных пути активации системы комплемента: классический, лектиновый и альтернативный [90].

Для активации классического пути необходимо присутствие паттерна «антиген – антитело». Возбуждение происходит, когда C1q связывается с иммуноглобулином (Ig) M или IgG в комплексе с антигенами. После чего следует каскад реакций, в процессе которых активируется компонент C3 [91].

Лектиновый путь гомологичен классическому пути, но с опсонином, маннозо-связывающим лектином (MBL) и фиколинами вместо C1q. Этот путь активируется путем связывания MBL с остатками маннозы на поверхности патогена, что приводит в действие сопряженные с MBL сериновые протеазы (MASP-1 и MASP-2), которые затем могут расщеплять C4 и C2. Их продукты соединяются, образуя классическую C3-конвертазу, и путь продолжается по классическому варианту [92].

Альтернативный путь связан с постоянным гидролизом молекулы C3 комплемента в небольшом количестве ввиду наличия теоэфирной связи в данной молекуле. Процесс называется tickover, и скорость его составляет примерно 0,3–1% молекул C3 в час. Данный процесс имеет внутреннюю положительную петлю, из-за чего, по идее, он должен иметь лавинообразный характер благодаря поддержке факторов B и D. Однако, благодаря факторам H и I, этого не происходит, они ингибируют данную петлю путем разрыва комплекса C3 [93].

Считается общепринятым, что основным местом синтеза белков системы комплемента является печень, однако легочные альвеолярные эпителиальные клетки 2-го типа синтезируют и секретируют белки комплемента C2, C3, C4, C5 и фактор B [94], тогда как бронхиолярные эпителиальные клетки человека могут генерировать C3 [95]. Локальный синтез комплемента дает понимание взаимодействия между комплементом и заболеванием легких. Воспалительные цитокины – ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО-α, интерферон γ – могут инициировать синтез комплемента в резидентных полиморфно-ядерных лейкоцитах, эпителиальных клетках и фибробластах [96].

Анафилотоксины комплемента (C3a, C5a) являются мощными медиаторами воспаления, участвующими в преувеличенной воспалительной реакции, наблюдаемой при ХБ. Недавние исследования выявили повышенный уровень циркулирующих C3a и C5a у пациентов с ХОБЛ, что косвенно свидетельствует о том, что комплементарные белки могут способствовать патогенезу заболевания [97]. При оценке уровня белков C3, C4, составляющих примерно ⅔ от общего пула белков комплемента, отмечено, что исходно он ниже у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом, и тем более ниже, чем тяжелее протекает болезнь [98, 99].

Имеется достаточно большое количество исследований, которые говорят о том, что воздействие сигаретного дыма приводит к хронической активации системы комплемента по альтернативному пути [97, 100, 101]. S. Grumelli и соавт. получили данные, что снижение экспрессии CD46 коррелировало с потерей функции легких при ХОБЛ, что может помочь объяснить принципы развития воспаления у этой группы больных, а также сопровождаемую у них чрезмерную активацию комплемента [102]. Однако большинство авторов соглашаются с тем, что ввиду достаточно большого пула белков комплемента и неоднородности исследуемых групп нет четкой общей картины непосредственного состояния комплемента при ХБ, поэтому данная тема требует дальнейших исследований [97, 98, 102].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеперечисленные биохимические маркеры принимают непосредственное участие в развитии патологических процессов хронического бронхита. Стоит особенно выделить ИЛ-6 как маркер, который можно использовать для выявления обострения заболевания, что позволит начать терапию более осмысленно. То же самое можно и сказать о MCP-1, однако доказательная база у него несколько меньше и требует более детального рассмотрения.

При этом ценность этих биомаркеров – не только в области научного знания патогенеза хронического бронхита, но и в области непосредственно клинического применения и в качестве потенциальных мишеней таргетного лечения данного заболевания. Более детальное их исследование может помочь в построении модели развития болезни, способов клинического контроля, программ профилактики и возможности воздействия на саногенез заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kim V., Criner G.J. The chronic bronchitis phenotype in chronic obstructive pulmonary disease: Features and implications. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2015; 21 (2): 133–141. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000145.
2. Burgel P.R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009; 135 (4): 975–982. DOI: 10.1378/CHEST.08-2062.
3. De Oca M.M., Halbert R.J., Lopez M.V. et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur. Respir. J*. 2012; 40 (1): 28–36. DOI: 10.1183/09031936.00141611.

4. Martinez C.H., Kim V., Chen Y. et al. The clinical impact of non-obstructive chronic bronchitis in current and former smokers. *Respir. Med*. 2014; 108 (3): 491–499. DOI: 10.1016/J.RMED.2013.11.003.
5. Lahousse L., Seys L.J.M., Joos G.F., Franco O.H., Stricker B.H., Brusselle G.G. Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J*. 2017; 50 (2): 1–4. DOI: 10.1183/13993003.02470-2016.
6. Lu M., Yao W., Zhong N. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in the absence of chronic bronchitis in China. *Respirology*. 2010; 15 (7): 1072–1078. DOI: 10.1111/J.1440-1843.2010.01817.X.
7. Carbone M., Ly B., Dodson R., Pagano I., Morris P., Dogan U., Gazdar A., Pass H., Yang H. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. *J. Cell Physiol.* 2012; 227 (1): 44–58. DOI: 10.1002/jcp.22724.
8. Chu W.M. Tumor necrosis factor. *Cancer Lett.* 2013; 328 (2): 222–225. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.10.014.
9. Swardfager W., Lanctôt K., Rothenburg L., Wong A., Cappell J., Herrmann H. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry.* 2010; 68 (10): 930–941. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.06.012.
10. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lanctôt K.L. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry.* 2010; 67 (5): 446–457. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033.
11. Kim E.Y., Moudgil K.D. Immunomodulation of autoimmune arthritis by pro-inflammatory cytokines. *Cytokine.* 2017; 98: 87–96. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.04.012.
12. Gan W.Q., Man S.P., Senthilselvan A. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004; 59 (7): 547–580. DOI: 10.1136/thx.2003.019588.
13. Yang Y., Jing Z., Xin D., Wang S. Association between tumor necrosis factor-α and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2019; 13: 1–4. DOI: 10.1177/1753466619866096.
14. Mosrane Y., Bougrida M., Alloui A.S., Martani M., Rouabah L. Systemic inflammatory profile of smokers with and without COPD. *Rev. Pneumol. Clin.* 2017; 73 (4): 188–198. DOI: 10.1016/j.pneumo.2017.07.003.
15. Jiang D.H., Wang X., Liu L.S. et al. The effect of ventilator mask atomization inhalation of ipratropium bromide and budesonide suspension liquid in the treatment of COPD in acute exacerbation period on circulating levels of inflammation and prognosis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017; 21 (22): 5211–5216. DOI: 10.26355/eurrev_201711_13843.
16. Boraschi D., Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family. *Semin. Immunol*. 2013; 25 (6): 394–407. DOI: 10.1016/j.smim.2013.10.023.
17. Rider P., Carmi Y., Guttman O., Braiman A., Cohen I., Voronov E., White M.R. et al. IL-1α and IL-1β recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation. *J. Immunol.* 2011; 187 (9): 4835–4843. DOI: 10.4049/jimmunol.1102048.
18. Dinarello C.A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 2011; 117 (14): 3720–3732. DOI: 10.1182/blood-2010-07-273417.
19. Cosio M.G., Majo J., Cosio M.G. Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells. *Chest.* 2002; 121 (5): 160–165. DOI: 10.1378/chest.121.5_suppl.160s.
20. Pauwels N.S., Bracke K.R., Dupont L.L. et al. Role of IL-1alpha and the Nlrp3/caspase-1/IL-1beta axis in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (5): 1019–1028. DOI: 10.1183/09031936.00158110.
21. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (6): 662–671. DOI: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
22. Zou Y., Chen X., Liu J., Zhou D.B., Kuang X., Xiao J., Yu Q. et al. Serum IL-1β and IL-17 levels in patients with COPD: Associations with clinical parameters. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2017; 12: 1247–1254. DOI: 10.2147/COPD.S131877.
23. Ozretić P., Filho P., Catalano C., Sokolović I., Vukić-Dugac A., Šutić M. Association of NLRP1 coding polymorphism with lung function and serum IL-1β concentration in patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2019; 10 (10): 783. DOI: 10.3390/genes10100783.
24. Fragoso J.M., Delgadillo H., Juárez-Cedillo T., Rodríguez-Pérez J.M., Vallejo M., Pérez-Méndez O. et al. The interleukin 6 -572 G>C (rs1800796) polymorphism is associated with the risk of developing acute coronary syndrome. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2010; 14 (6): 759–763. DOI: 10.1089/gtmb.2010.0001.
25. Heinrich P.C., Behrmann I., Müller-Newen G., Schaper F., Graeve L. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *The Biochemical Journal.* 1998; 334 (2): 297–314. DOI: 10.1042/bj3340297.
26. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Il-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014; 6 (10): 1–4. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295.
27. Celli B.R., Locantore N., Yates J., Tal-Singer R., Miller B.E., Bakke P., Calverley P., Coxson H., Crim C. et al. ECLIPSE Investigators. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (10): 1065–1072. DOI: 10.1164/rccm.201110-1792OC
28. Donaldson et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest.* 2005; 128 (4):1995–2004. DOI: 10.1378/chest.128.4.1995.
29. Garcia-Rio F., Miravitlles M., Soriano J.B., Munoz L., Duran-Tauleria E., Sanchez G., Sobradillo V., Ancochea J. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respiratory Research.* 2010; 11 (1): 63–77. DOI: 10.1186/1465-9921-11-63.
30. Agusti A., Edwards L.D., Rennard S.I., MacNee W., Tal-Singer R., Miller B.E., Vestbo J. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One.* 2012; 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483.
31. Wei J., Xiong X., Lin Y., Zheng B., Cheng D. Association between serum interleukin-6 concentrations and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Peer J.* 2015; 3: 1199. DOI: 10.7717/peerj.1199.

32. Sabit R., Bolton C.E., Edwards P.H., Pettit R.J., Evans W.D., McEniery C.M. et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2007; 175 (12): 1259–1265. DOI: 10.1164/rccm.200701-067OC.
33. Van Helvoort H.A., Heijdra Y.F., Thijs H.M., Vina J., Wanten G.J., Dekhuijzen P.N. Exercise-induced systemic effects in muscle-wasted patients with COPD. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 2006; 38 (9): 1543–1552. DOI: 10.1249/01.mss.0000228331.13123.53.
34. Zhang W., Chen H. The study on the interleukin-8. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2002; 19 (4): 697–702.
35. Hébert C.A., Baker J.B. Interleukin-8: a review. *Cancer Invest.* 1993; 11 (6): 743–750. DOI: 10.3109/07357909309046949.
36. De Boer W.I., Sont J.K., van Schadewijk A., Stolk J., van Krieken J.H., Hiemstra P.S. Monocyte chemoattractant protein 1, interleukin 8, and chronic airways inflammation in COPD. *J. Pathol.* 2000; 190 (5): 619–626. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(200004)190:5<619::AID-PATH555>3.0.CO;2-6.
37. Govindaraju V., Michoud M.C., Al-Chalabi M., Ferraro P., Powell W.S., Martin J.G. Interleukin-8: novel roles in human airway smooth muscle cell contraction and migration. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006; 291 (5): 957–965. DOI: 10.1152/ajpcell.00451.2005.
38. Zhang J., Bai C. The significance of serum interleukin-8 in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Tanaffos.* 2018; 17 (1): 13–21.
39. Samuel D., López-Vales R., Wee Yong V. Harmful and beneficial effects of inflammation after spinal cord injury: potential therapeutic implications. *Handbook of Clinical Neurology.* 2012; 109: 485–502. DOI: 10.1016/B978-0-444-52137-8.00030-9.
40. Hector R., Wong J.E., Nowak-Stephen W., de Oliveira C.F. *Sepsis. Pediatric Critical Care.* 2011; 4: 1413–1429. DOI: 10.1016/B978-0-323-07307-3.10103-X.
41. Pestka S., Krause C.D., Sarkar D., Walter M.R., Shi Y., Fisher P.B. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Ann. Rev. Immunol.* 2004; 22: 929–979. DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104622.
42. McGeachy M.J., Bak-Jensen K.S., Chen Y., Tato C.M., Blumenschein W., Cua D.J. TGF-β and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain TH-17 cell-mediated pathology. *Nat. Immunol*. 2007; 8 (12): 1390–1397. DOI: 10.1038/ni1539.
43. Spits H., De Waal M.R. Functional characterization of human IL-10. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 1992; 99 (1): 8–15. DOI: 10.1159/000236329.
44. Couper K.N., Blount D.G., Riley E.M. IL-10: The Master Regulator of Immunity to Infection. *J. Immunol*. 2008; 180 (9): 5771–5777. DOI: 10.4049/jimmunol.180.9.5771.
45. LeVan T.D., Romberger D.J., Siahpush M., Grimm B.L. Relationship of systemic IL-10 levels with proinflammatory cytokine responsiveness and lung function in agriculture workers. *Respir. Res*. 2018; 19 (1): 166. DOI: 10.1186/s12931-018-0875-z.
46. Zhang L., Cheng Z., Liu W., Wu K. Expression of interleukin (IL)-10, IL-17A and IL-22 in serum and sputum of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *COPD*. 2013; 10 (4): 459–465. DOI: 10.3109/15412555.2013.770456.
47. Takanashi S., Hasegawa Y., Kanehira Y., Yamamoto K., Fujimoto K., Satoh K., Okamura K. Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers. *Eur. Respir. J*. 1999; 14 (2): 309–314. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14b12.x.
48. Moermans C., Heinen V., Nguyen M., Henket M., Sele J., Manise M., Corhay J.L., Louis R. Local and systemic cellular inflammation and cytokine release in chronic obstructive pulmonary disease. *Cytokine*. 2011; 56 (2): 298–304. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.07.010.
49. Figueiredo C.A., Barreto M.L., Alcantara-Neves N.M., Rodrigues L.C., Cooper P.J., Cruz A.A. et al. Coassociations between IL10 polymorphisms, IL-10 production, helminth infection, and asthma/wheeze in an urban tropical population in Brazil. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2013; 131 (6): 1683–1690. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.10.043.
50. Bradford E., Jacobson S., Varasteh J., Comellas A.P., Woodruff P., O'Neal W., DeMeo D.L., Li X., Kim V., Cho M. et al. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD. *Respir. Res*. 2017; 18 (1): 180. DOI: 10.1186/s12931-017-0662-2.
51. Demeo D.L., Campbell E.J., Barker A.F., Brantly M.L., Eden E., McElvaney N.G. et al. IL10 polymorphisms are associated with airflow obstruction in severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2008; 38 (1): 114–120. DOI: 10.1165/rcmb.2007-0107OC.
52. Yoshimura T. The chemokine MCP-1 (CCL2) in the host interaction with cancer: a foe or ally? *Cellular & Molecular Iimmunology.* 2018; 15 (4): 335–345. DOI: 10.1038/cmi.2017.135.
53. Batiushin M., Gadaborsheva K. Monocyte chemoattractant protein-1: its role in the development of tubulointerstitial fibrosis in nephropathies. *Medical News of the North Caucasus.* 2017; 2: 1–3.
54. Panee J. Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine.* 2012; 60 (1): 1–12. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.06.018.
55. Dean R.A., Cox J.H., Bellac C.L., Doucet A., Starr A.E., Overall C.M. Macrophage-specific metalloelastase (MMP-12) truncates and inactivates ELR+ CXC chemokines and generates CCL2, -7, -8, and -13 antagonists: potential role of the macrophage in terminating polymorphonuclear leukocyte influx. *Blood.* 2008; 112 (8): 3455–3464. DOI: 10.1182/blood-2007-12-129080.
56. Di Stefano A., Coccini T., Roda E., Signorini C., Balbi B., Brunetti G., Ceriana P. Blood MCP-1 levels are increased in chronic obstructive pulmonary disease patients with prevalent emphysema. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 1691–1700. DOI: 10.2147/COPD.S159915.
57. Traves S., Culpitt S., Russell R., Barnes P., Donnelly L. Increased levels of the chemokines GROα and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. *Thorax*. 2002; 57 (7): 590–595. DOI: 10.1136/thorax.57.7.590.
58. De Boer W.I., Sont J.K., van Schadewijk A., Stolk J., van Krieken H., Hiemstra P.S. Monocyte chemoattractant protein 1, interleukin 8, and chronic airways in ammation in COPD. *J. Pathol*. 2000; 190 (5): 619–626. DOI:10.1002/(SICI)1096-9896(200004)190:5<619::AID-PATH555>3.0.CO;2-6.

59. Aldonyte R., Jansson L., Piitulainen E. Circulating monocytes from healthy individuals and COPD patients. *Respir. Res*. 2003; 4 (1): 11. DOI: 10.1186/1465-9921-4-11.
60. Mimuro J. Type 1 plasminogen activator inhibitor: its role in biological reactions. *The Japanese Journal of Clinical Hematology*. 1991; 32 (5): 487–489.
61. Борисова Е.П., Кылбанова Е.С., Асекритова А.С. Клинико-генетические особенности сочетания хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких с метаболическим синдромом у якутов. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова.* 2014; 11 (4): 1.
62. Lijnen H.R. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. *Journal of Trombosis and Hemostasis.* 2005; 3 (1): 35–45. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00827.x.
63. Binder B.R., Christ G., Gruber F., Grubic N., Hufnagl P., Krebs M., Mihaly J., Prager G.W. Plasminogen activator inhibitor 1: physiological and pathophysiological roles. *News in Physiological Sciences*. 2002; 17: 56–61. DOI: 10.1152/nips.01369.2001.
64. Berberoglu M., Evliyaoglu O., Adiyaman P. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphism (-675 4G/5G) associated with obesity and vascular risk in children. *Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006; 19 (5): 741–748. DOI: 10.1515/jpem.2006.19.5.741.
65. Khavinson V.Kh., Strekalov D.L., Lyshchev A.A. et al. Association analysis of some genetic risk factors for coronary heart disease with indicators of lipid metabolism and arterial pressure. *Kliniko-laboratornyi konsilium*. 2010; 4: 52–53.
66. Wang H., Yang T., Li D. et al. Elevated circulating PAI-1 levels are related to lung function decline, systemic inflammation, and small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 2369–2376. DOI: 10.2147 / COPD.S107409.
67. Essa E.S., Wahsh R.A. Association between plasminogen activator inhibitor-1-675 4G/5G insertion/deletion polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2016; 13 (6): 756–775. DOI: 10.3109/15412555.2016.1168392.
68. Waschki B., Watz H., Holz O., Magnussen H., Olejnicka B., Welte T., Rabe K.F., Janciauskiene S. Plasminogen activator inhibitor-1 is elevated in patients with COPD independent of metabolic and cardiovascular function. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2017; 12: 981–987. DOI: 10.2147/COPD.S128689.
69. Muller Y.A., Ultsch M.H., de Vos A.M. The crystal structure of the extracellular domain of human tissue factor refined to 1.7. *Journal of Molecular Biology*. 1996; 256 (1): 144–459. DOI: 10.1006/jmbi.1996.0073.
70. Zhang E., Charles R., Tulinsky A. Structure of extracellular tissue factor complexed with factor VIIa inhibited with a BPTI mutant. *Journal of Molecular Biology*.1999; 285 (5): 2089–2104. DOI: 10.1006/jmbi.1998.2452.
71. Ruf W., Disse J., Carneiro-Lobo T.C., Yokota N., Schaffner F. Tissue factor and cell signalling in cancer progression and thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9 (1): 306–315. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04318.x.
72. Szotowski B., Antoniak S., Poller W. et al. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines. *Circ. Res.* 2005; 96 (12): 1233–1239. DOI: 10.1161/01.RES.0000171805.24799.fa.
73. Davizon P., Lopez J.A. Microparticles and thrombotic disease. *Curr Opin Hematol.* 2009; 16(5): 334–341. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32832ea49c.
74. Osterud B., Bjorklid E. Sources of tissue factor. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006; 32 (1): 11–23. DOI: 10.1055/s-2006-933336.
75. Peshkova A.D., Le Minh G., Tutwiler V. et al. Activated monocytes enhance platelet-driven contraction of blood clots via tissue factor expression. *Sci. Rep*. 2017; 7 (1): 5149. DOI: 10.1038/s41598-017-05601-9.
76. Chiva-Blanch G., Laake K., Myhre P. et al. Platelet-, monocyte- derived and tissue factor-carrying circulating microparticles are related to acute myocardial infarction severity. *PLoS One*. 2017; 12 (2): 1–3. DOI: 10.1371/journal.pone.0172558.
77. Leatham E.W., Bath P.M., Tooze J.A. et al. Increased monocyte tissue factor expression in coronary disease. *Br. Heart J.* 1995; 73 (1): 10–13. DOI: 10.1136/hrt.73.1.10.
78. Shantsila E., Lip G.Y. The role of monocytes in thrombotic disorders. Insights from tissue factor, monocyte-platelet aggregates and novel mechanisms. *Thromb. Haemost.* 2009; 102(5): 916–924. DOI: 10.1160/TH09-01-0023
79. Brambilla M., Facchinetti L., Canzano P. et al. Human megakaryocytes confer tissue factor to a subset of shed platelets to stimulate thrombin generation. *Thromb. Haemost*. 2015; 114 (3): 579–592. DOI: 10.1160/TH14-10-0830
80. Darbousset R., Thomas G.M., Mezouar S. et al. Tissue factor-positive neutrophils bind to injured endothelial wall and initiate thrombus formation. *Blood.* 2012; 120 (10): 2133–2143. DOI: 10.1182/blood-2012-06-437772
81. De Palma R., Cirillo P., Ciccarelli G. et al. Expression of functional tissue factor in activated T-lymphocytes *in vitro* and in vivo: A possible contribution of immunity to thrombosis? *Int. J. Cardiol*. 2016; 218: 188–195. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.177
82. Vaidyula V.R., Criner G.J., Grabianowski C., Rao A.K. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb. Res*. 2009; 124 (3): 259–261 DOI: 10.1016/j.thromres.2008.12.030
83. Jankowski M., Undas A., Kaczmarek P., Butenas S. Activated factor XI and tissue factor in chronic obstructive pulmonary disease: links with inflammation and thrombin generation. *Thromb. Res*. 2011; 127(3): 242–246. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.11.005.
84. Undas A., Jankowski M., Kaczmarek P., Sladek K., Brummel-Ziedins K. Thrombin generation in chronic obstructive pulmonary disease: dependence on plasma factor composition. *Thromb. Res*. 2011; 128(4): 24–28. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.05.004.
85. Szczypiorska A., Czajkowska-Malinowska M., Góralczyk B. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in chronic obstructive pulmonary disease. *Folia Medica Copernicana*. 2015; 3 (1): 32–37.
86. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med*. 2004; 351(13): 1296–1305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.

87. Дранник Г.Н., Майданник В.Г. Роль системы комплемента в физиологических и патологических реакциях организма. *Врачебное дело.* 1989; (4): 69–73.
88. Maidannyk V.G., Bohomolets A.A. The complement system and complement-mediated injury of kidney disease in children. *International Journal of Pediatric, Obstetric and Gynecology.* 2013; 49 (1): 119–134.
89. Holers V.M. Complement and its receptors: new insights into human disease. *Annu. Re.v Immunol*. 2014; 32: 433–459. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120154.
90. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Cellular and molecular. *Immunology*. 2010; 6: 272–288.
91. Serna M., Giles J.L., Morgan B.P., Bubeck D. Structural basis of complement membrane attack complex formation. *Nature Communications Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2016; 7: 10587. DOI: 10.1038/ncomms10587.
92. Héja D., Kocsis A., Dobó J., Szilágyi K., Szász R., Závodszky P., et al. Revised mechanism of complement lectin-pathway activation revealing the role of serine protease MASP-1 as the exclusive activator of MASP-2. *PNAS USA.* 2012; 109(26): 10498–10503. DOI: 10.1073/pnas.1202588109.
93. Ferreira V.P., Pangburn M.K., Cortés C. Complement control protein factor H: The good, the bad, and the inadequate. *Mol Immunol*. 2010; 47 (13): 2187–2197. DOI: 10.1016/j.molimm.2010.05.007.
94. Strunk R.C., Eidlen D.M., Mason R.J. Pulmonary alveolar type ii epithelial cells synthesize and secrete proteins of the classical and alternative complement pathways. *J Clin. Invest*. 1988; 81: 1419–1426. DOI: 10.1172/JCI113472.
95. Varsano S., Kaminsky M., Kaiser M., Rashkovsky L. Generation of complement c3 and expression of cell membrane complement inhibitory proteins by human bronchial epithelium cell line. *Thorax*. 2000; 55 (5): 364–369. DOI: 10.1136/thorax.55.5.364.
96. Volanakis J.E. Transcriptional regulation of complement genes. *Annu Rev Immunol*. 1995; 13: 277–305. DOI: 10.1146/annurev.iy.13.040195.001425.
97. Westwood J.P., Mackay A., Donaldson G., Machin S., Wedzicha J.A., Scully M. The role of complement activation in COPD exacerbation recovery. *ERJ Open Res*. 2016; 2 (4): 27. DOI: 10.1183/23120541.00027-2016.
98. Chauhan S., Gupta M.K., Goyal A., Dasgupta D.J. Alterations in immunoglobulin and complement levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian. J. Med. Res*. 1990; 92: 241-245.
99. Mahesh M., Yalamudi M., Lokesh S. Complement levels in chronic obstructive pulmonary disease: correlation with pulmonary function and radiological emphysema score. *International Journal of Scientific Study*. 2016; 3 (12): 284.
100. Kew R.R., Ghebrehiwet B., Janoff A. Cigarette smoke can activate the alternative pathway of complement in vitro by modifying the third component of complement. *J. Clin. Invest*. 1985; 75 (3): 1000–1007. DOI: 10.1172/JCI111760.
101. Floreani A.A., Wyatt T.A., Stoner J., Sanderson S.D., Thompson E.G., Allen-Gipson D., Heires A.J. Smoke and c5a induce airway epithelial intercellular adhesion molecule-1 and cell adhesion. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2003; 29 (4): 472–448. DOI: 10.1165/rcmb.2002-0143OC
102. Grumelli S., Lu B., Peterson L., Maeno T., Gerard C. Cd46 protects against chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE*. 2011; 6 (5): 18785. DOI: 10.1371/journal.pone.0018785.

Сведения об авторах

Куртуков Евгений Алексеевич, аспирант, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-7837-406X.

Рагино Юлия Игоревна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиала ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-4936-8362.

(✉) **Куртуков Евгений Алексеевич,** e-mail: cawertty@gmail.com

Поступила в редакцию 02.03.2020
Подписана в печать 29.09.2020