

## **ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРА К IL-6 НА ПОВЕРХНОСТИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

**Виткина Т.И., Денисенко Ю.К., Сидлецкая К.А.**

*Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» –  
Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения,  
г. Владивосток, Россия*

**Резюме.** Введение: несмотря на то, что на сегодняшний день ХОБЛ является глобальной проблемой здравоохранения, механизмы развития иммунной реакции при этой патологии еще недостаточно раскрыты. Цель: изучить экспрессию IL-6R на поверхности иммунокомпетентных клеток при прогрессировании ХОБЛ. Материалы и методы: в исследование были включены 112 пациентов с ХОБЛ 1-го, 2-го и 3-го спирометрического класса стабильного течения. В контрольную группу вошли 32 практически здоровых лица. Исследуемые пациенты находились в фазе ремиссии ХОБЛ. Экспрессия IL-6R на поверхности Т-лимфоцитов, Т-хелперов, моноцитов и гранулоцитов, была определена методом проточной цитометрии. Результаты и обсуждение: прогрессирование заболевания сопровождалось увеличением относительного числа CD126<sup>+</sup> иммунокомпетентных клеток. В наибольшей степени было повышено число CD4<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup> клеток и на всех стадиях ХОБЛ. Кроме того, по мере утяжеления ХОБЛ значительно возрастало число гранулоцитов с маркером CD126<sup>+</sup>. Таким образом, можно предположить, что Т-хелперы и гранулоциты являются основными клетками-мишенями для противовоспалительного действия IL-6, опосредуемого классическим сигналингом.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, ремиссия, IL-6R, CD126, классический сигналинг, провоспалительные свойства, противовоспалительные свойства, иммунокомпетентные клетки

## **CHANGES IN THE SURFACE IL-6 RECEPTOR EXPRESSION OF DISTINCT IMMUNE CELLS IN PROGRESSION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

**Vitkina T.I., Denisenko Yu.K., Sidletskaya K.A.**

*The Far Eastern Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok Branch, Vladivostok, Russian Federation*

**Abstract.** Introduction: Mechanisms of immune response in COPD are still poorly understood, despite global challenge which this disorder presents to public medicine. The objective of this study was to evaluate

**Адрес для переписки:**

*Сидлецкая Каролина Андреевна  
Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный  
научный центр физиологии и патологии дыхания» –  
Научно-исследовательский институт медицинской  
климатологии и восстановительного лечения  
690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.  
Тел.: 8 (423) 278-82-01; 278-82-02.  
E-mail: d-karolina-a@mail.ru*

**Address for correspondence:**

*Sidletskaya Karolina A.  
The Far Eastern Scientific Center of Respiratory Physiology  
and Pathology – Research Institute of Medical Climatology and  
Rehabilitation, Vladivostok Branch  
690105, Russian Federation, Vladivostok, Russkaya str., 73g.  
Phone: 7 (423) 278-82-01; 278-82-02.  
E-mail: d-karolina-a@mail.ru*

**Образец цитирования:**

*Т.И. Виткина, Ю.К. Денисенко, К.А. Сидлецкая  
«Изменение экспрессии рецептора к IL-6 на поверхности  
иммунокомпетентных клеток при прогрессировании  
хронической обструктивной болезни легких»  
// Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 2. С. 191-196.  
doi: 10.15789/1563-0625-2017-2-191-196*

© Виткина Т.И. и соавт., 2017

**For citation:**

*T.I. Vitkina, Yu.K. Denisenko, K.A. Sidletskaya “Changes in  
the surface IL-6 receptor expression of distinct immune cells in  
progression of chronic obstructive pulmonary disease”, Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2017,  
Vol. 19, no. 2, pp. 191-196.  
doi: 10.15789/1563-0625-2017-2-191-196*

**DOI:** 10.15789/1563-0625-2017-2-191-196

IL-6R expression on the surface of immune cells in the course of COPD progression. Materials and methods. The study included 112 patients with stable mild, moderate and severe COPD (spirometry classes 1,2, and 3). A control group included 32 healthy subjects. The COPD patients were in remission phase. Expression of IL-6R on the surface of T lymphocytes, T helper cells, monocytes and granulocytes was determined by flow cytometry. Results and Discussion. Progression of the disease was accompanied by increase in the relative amounts of CD126<sup>+</sup> immunocompetent cells. The number of CD4<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup> cells was maximally increased at all stages of COPD. Moreover, the number of CD126<sup>+</sup> granulocytes proved to be significantly increased with increasing severity of COPD. Hence, it may be assumed that T-helper cells and granulocytes are primary target cells for IL-6 anti-inflammatory action, which is mediated by classic signaling.

*Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, remission, IL-6R, CD126, classic signaling, pro-inflammatory properties, anti-inflammatory properties, immune cells*

## Введение

Актуальной проблемой пульмонологии являются хронические заболевания органов дыхания, среди которых ведущее место по причинам заболеваемости и смертности занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Однако вопросы патогенетических основ бронхолегочных заболеваний продолжают дискутироваться. В этиопатогенезе ХОБЛ большую роль играет нарушение иммунных механизмов регуляции воспалительного процесса [3].

В последнее время большое внимание уделяется изучению роли интерлейкина-6 (IL-6) в развитии воспалительной реакции при ХОБЛ. Многие исследования подтверждают, что уровень IL-6 в крови возрастает по мере прогрессирования ХОБЛ и опосредует персистенцию системного воспаления [1, 6, 7, 8, 13]. Данный цитокин, выделяемый антигенпрезентирующими клетками (дендритными клетками и макрофагами), проявляет как провоспалительные, так и противовоспалительные свойства [8, 9, 10, 11, 14]. Этот факт указывает на важную роль IL-6 в определении пути развития иммунного ответа.

Передача IL-6 сигнала внутрь клетки может осуществляться двумя путями – с помощью классического сигналинга или с помощью трансигналинга, в конечном итоге приводя к активации JAK/STAT-сигнального пути. При классическом сигналинге IL-6 стимулирует клетки-мишени через мембранный рецептор к IL-6 (IL-6R или CD126), который связан с белком gp130 на мембране клетки. Трансигналинг осуществляется с помощью растворимой формы рецептора (sIL-6R), при этом sIL-6R сначала связывает IL-6, а затем взаимодействует с gp130 (CD130) на поверхности клетки-мишени. Gp130 экспрессируется практически на всех типах клеток, в то время как IL-6R присутствует в основном на макрофагах, нейтрофилах, некоторых видах Т-клеток и гепатоцитах. Важно отметить, что разные пути передачи сигнала влияют на эффект, оказываемый IL-6. Противовоспалительная активность реализуется при классическом пути передачи сигнала, а провоспалительная

активность опосредована трансигналингом [4, 7, 8, 9, 10, 14].

Большинство последних исследований IL-6 сигналинга при различных патологиях, включая ХОБЛ, посвящено изучению изменения уровня IL-6 и роли трансигналинга. В свою очередь, нет статей, рассматривающих классический IL-6 сигналинг при ХОБЛ, по большей части этот путь передачи сигнала изучен в норме.

**Цель данного исследования** – изучение экспрессии рецептора к IL-6 на поверхности иммунокомпетентных клеток при прогрессировании ХОБЛ.

## Материалы и методы

Исследование осуществлялось на базе Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.) с одобрения локального Биоэтического комитета. В исследование были включены 112 пациентов с ХОБЛ 1-го (36 человек), 2-го (52 человека) и 3-го (24 человека) спирометрического класса стабильного течения [3]. На проведение обследования от каждого пациента было получено добровольное информированное согласие. Средний возраст пациентов составил 57,5±4,8 года. В контрольную группу вошли 32 практически здоровых лица, некурящих, с нормальной функцией внешнего дыхания, средний возраст составил 42,0±3,4 года. В период обследования никто из пациентов не получал регулярной противовоспалительной терапии. Исследуемые пациенты находились в фазе ремиссии ХОБЛ. Из исследования были исключены больные, имеющие сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения.

Заболевания бронхолегочной системы диагностировали на основании данных анамнеза, объективного осмотра, пикфлоуметрии, спирографии с выполнением бронхолитического теста (спирограф FUKUDA, Япония), результатов тестов mMRC и CAT, рентгенологического и лабораторного исследования. В соответствии с рекомендациями GOLD диагноз ХОБЛ выставляли при ОФВ/ФЖЕЛ < 0,70 [3]. По результа-

там спирометрии у пациентов с легкой степенью тяжести ХОБЛ постбронходилатационный показатель ОФВ<sub>1</sub> составил 90,13±1,99%. По результатам опроса у пациентов определялась одышка в 1 балл по шкале mMRC и 4 балла по тесту САТ. У пациентов со среднетяжелой степенью тяжести ХОБЛ показатель ОФВ<sub>1</sub> составил 73,9±2,56%. По результатам опроса у пациентов определялась одышка в 2 балла по шкале mMRC и 9 баллов по тесту САТ. У пациентов с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ показатель ОФВ<sub>1</sub> составил 48,6±1,76%, по шкале одышки mMRC определялись более 2 баллов и по тесту САТ не менее 10 баллов.

В качестве материала для исследования экспрессии рецептора IL-6R (CD126<sup>+</sup>) использовали цельную кровь. Определяли экспрессию рецептора на поверхности Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup> клетки), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup> клетки), моноцитов и гранулоцитов методом проточной цитометрии (цитометр «BD FACSCantoII») с использованием реагентов фирмы BD (USA). Для определения экспрессии рецептора использовали антитела – CD126 (APC). В качестве маркирующих агентов

использовали: CD45 (APC-H7), CD3 (FITC), CD4 (PE-Cy7). Кластеры моноцитов и гранулоцитов выделяли по характерным для этих клеточных субпопуляций параметрам переднего (forward-scattered light, FSC) и бокового (side-scattered light, SSC) светорассеяния.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 6.0 для Windows». Результаты описательной статистической обработки экспрессии рецепторов представляли в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Статистическую значимость различий экспрессии рецептора между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,001$ ; 0,01; 0,05 [2].

## Результаты и обсуждение

В ходе исследования было рассчитано процентное содержание клеток иммунной системы, несущих IL-6R на своей поверхности, в крови здоровых лиц и пациентов с ХОБЛ. Полученные данные отображены в таблице 1. В норме среди

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ IL-6R У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

TABLE 1. IL-6R EXPRESSION LEVELS IN COPD PATIENTS AND HEALTHY PERSONS

| Показатели, %<br>Parameters, %                    | Группа контроля<br>Control group<br>n = 32 | ХОБЛ<br>легкая степень<br>тяжести<br>Mild-degree COPD<br>n = 36 | ХОБЛ<br>средняя степень<br>тяжести<br>Medium-degree<br>COPD<br>n = 52 | ХОБЛ<br>тяжелая степень<br>тяжести<br>Severe COPD<br>n = 24 |
|---|--|---|---|---|
| CD3 <sup>+</sup> CD126 <sup>+</sup>               | 2,25<br>(2,15-2,40)                        | 2,80<br>(2,60-2,90)   | 2,85*<br>(2,70-3,10)  | 6,50***#<br>(5,20-7,80)                                     |
| CD4 <sup>+</sup> CD126 <sup>+</sup>               | 1,75<br>(1,62-1,79)                        | 2,80<br>(2,50-3,10)   | 3,50*<br>(3,20-3,80)  | 8,20***#<br>(7,40-9,20)                                     |
| Моноциты<br>Monocytes<br>CD126 <sup>+</sup>       | 28,30<br>(28,10-28,90)                     | 32,25<br>(31,50-33,90)  | 36,40*<br>(35,00-37,00)   | 71,00***#<br>(68,50-74,30)                                  |
| Гранулоциты<br>Granulocytes<br>CD126 <sup>+</sup> | 18,70<br>(18,50-19,00)                     | 21,45<br>(20,20-23,50)  | 29,00**<br>(27,30-31,40)  | 74,50***#<br>(69,70-76,30)                                  |

Примечание. Данные представлены в виде медиан и диапазона квартильных значений.

\* –  $p < 0,05$  статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля (критерий Краскела–Уоллиса).

\*\* –  $p < 0,01$  статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля (критерий Краскела–Уоллиса).

\*\*\* –  $p < 0,001$  статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля (критерий Краскела–Уоллиса).

# –  $p < 0,05$  статистическая значимость различий между группами пациентов с ХОБЛ легкой и тяжелой степени тяжести (критерий Краскела–Уоллиса).

\*\* –  $p < 0,01$  статистическая значимость различий между группами пациентов с ХОБЛ легкой и тяжелой степени тяжести (критерий Краскела–Уоллиса).

Note. The data are presented as median values and quartile ranges.

\*,  $p < 0.05$ , statistical significance of the differences against control group (Kruskal–Wallis test); \*\*, same, by  $p < 0.01$ ; \*\*\*, same, by  $p < 0.001$ .

#,  $p < 0.05$ , statistical differences between the COPD groups of mild- and severe-degree (Kruskal–Wallis test); ##, same, by  $p < 0.01$ .

циркулирующих Т-лимфоцитов и, в частности среди Т-хелперов, наблюдалось небольшое количество клеток, несущих IL-6R. При определении процентного содержания гранулоцитов и моноцитов с выраженной экспрессией IL-6R в группе контроля были зарегистрированы более высокие показатели.

На рисунке 1 представлен уровень экспрессии IL-6R у пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести. При расчете использовались значения медианы. Группа контроля была взята за 100 %, относительно нее рассчитывали показатели больных ХОБЛ.

При рассмотрении характера экспрессии IL-6R у пациентов с ХОБЛ легкого течения была обнаружена тенденция к увеличению содержания CD126<sup>+</sup> клеток в сравнении с группой контроля. Статистически значимых различий между параметрами контрольной группы и пара-

метрами пациентов с ХОБЛ легкой степени тяжести не прослеживалось. В наибольшей степени экспрессия IL-6R возросла на субпопуляции Т-хелперов в сравнении с контрольными значениями (табл. 1, рис. 1).

У больных ХОБЛ средней степени тяжести статистически значимо продолжал возрастать уровень экспрессии IL-6R на иммунокомпетентных клетках. Экспрессия данного рецептора была наиболее выражена на гранулоцитах – увеличение числа CD126<sup>+</sup> клеток на 55,1 % ( $p < 0,01$ ) и на Т-хелперах – возрастание количества CD126<sup>+</sup> клеток в 2 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольными значениями (табл. 1, рис. 1).

Статистически значимое увеличение относительного количества клеток с маркером CD126<sup>+</sup> по сравнению с контрольными значениями наблюдалось и у пациентов с ХОБЛ тяжелой степени. При этом у пациентов на этой

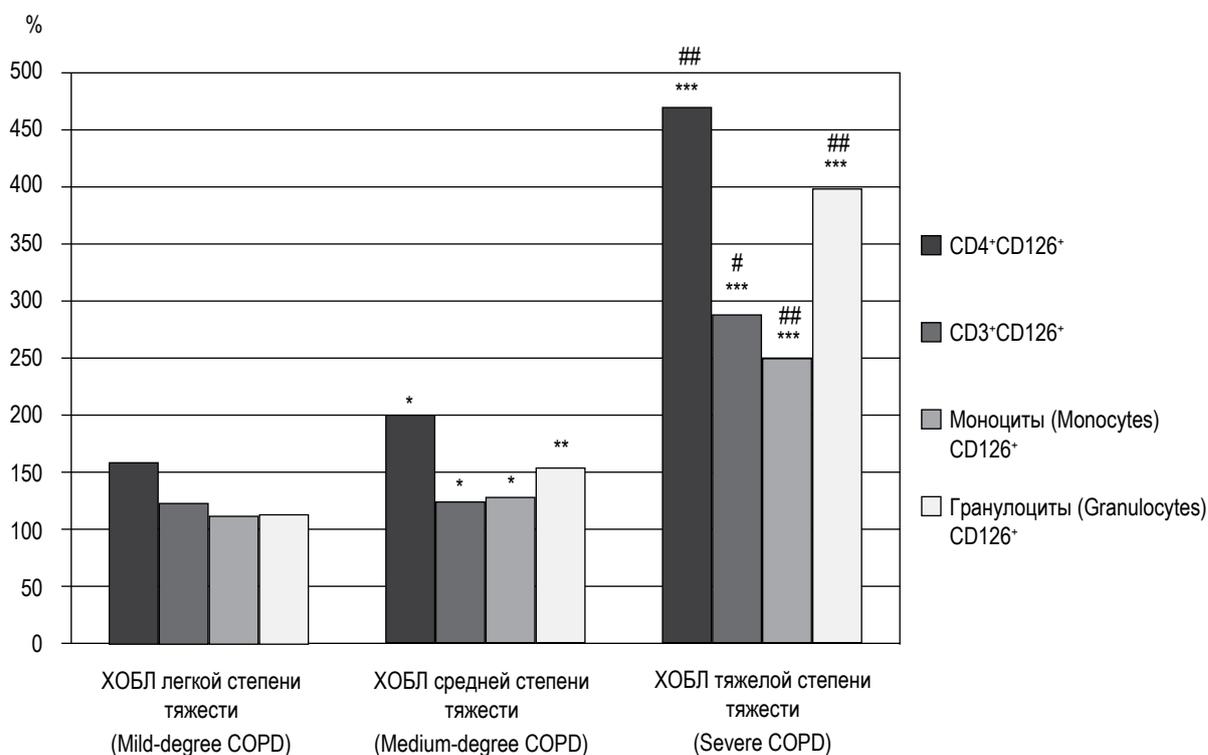


Рисунок 1. Уровень экспрессии IL-6R у пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести

Примечание. \* –  $p < 0,05$  статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля (критерий Краскела–Уоллиса).

\*\* –  $p < 0,01$  статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля (критерий Краскела–Уоллиса).

\*\*\* –  $p < 0,001$  статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля (критерий Краскела–Уоллиса).

# –  $p < 0,05$  статистическая значимость различий между группами пациентов с ХОБЛ легкой и тяжелой степени тяжести (критерий Краскела–Уоллиса).

## –  $p < 0,01$  статистическая значимость различий между группами пациентов с ХОБЛ легкой и тяжелой степени тяжести (критерий Краскела–Уоллиса).

Figure 1. IL-6R expression levels in the patients with COPD of different severity

Note. \*,  $p < 0.05$ , statistical significance of the differences against control group (Kruskal–Wallis test); \*\*, same, by  $p < 0.01$ ; \*\*\*, same, by  $p < 0.001$ .

#,  $p < 0.05$ , statistical differences between the COPD groups of mild- and severe-degree (Kruskal–Wallis test); ##, same, by  $p < 0.01$ .

стадии регистрировалось наибольшее процентное содержание CD4<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup> клеток в сравнении с группой контроля (возрастание на 368,6 % [p < 0,001]). Число гранулоцитов, несущих IL-6R, на этой стадии значительно повысилось в сравнении с контролем (на 298,4 % [p < 0,001]). Также увеличилось количество Т-лимфоцитов и моноцитов с маркером CD126<sup>+</sup> по сравнению с контрольными значениями – на 188,9 % (p < 0,001) и на 150,9 % (p < 0,001) соответственно. В ходе проведения сравнительного анализа значений, полученных для пациентов с ХОБЛ легкой и тяжелой степени тяжести, было выявлено, что относительное число CD4<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup> клеток у больных ХОБЛ тяжелого течения повышается на 308,6 % (p < 0,001), CD3<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup> клеток – на 164,5% (p < 0,005), моноцитов CD126<sup>+</sup> – на 136,9 % (p < 0,001), гранулоцитов CD126<sup>+</sup> – на 283,6 % (p < 0,001) (табл. 1, рис. 1).

Таким образом, у больных ХОБЛ были выявлены изменения уровня экспрессии IL-6R в зависимости от степени тяжести заболевания. По мере утяжеления ХОБЛ происходило увеличение числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, гранулоцитов и моноцитов, несущих на своей поверхности IL-6R, что указывает на важную роль классического IL-6 сигналинга в регуляции системного воспалительного процесса при ХОБЛ.

При классическом сигналинге IL-6 должен связаться с соответствующим рецепторным комплексом на мембране клетки-мишени. Рецепторный комплекс к IL-6 состоит из трансмембранного гликопротеина IL-6R, непосредственно связывающего IL-6, и двух молекул трансмембранного белка gp130, играющего главную роль в передаче сигнала и активации JAK/STAT-сигнального пути. После образования комплекса IL-6/IL-6R происходит его ассоциация с мембранным белком gp130. Это приводит к димеризации gp130 и последующей активации JAK (Janus kinase), ассоциированных с рецептором. Активированные JAK фосфорилируют специфические тирозиновые аминокислотные остатки в составе рецептора, что дает возмож-

ность присоединиться к ним транскрипционному фактору STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription). Затем с помощью JAK происходит фосфорилирование STAT, после чего он диссоциирует от рецептора и формирует димер. Димерная форма STAT перемещается в ядро и запускает экспрессию генов, имеющих соответствующие регуляторные последовательности в их промоторных участках [4, 9, 10, 11].

Классический путь передачи IL-6 сигнала опосредует противовоспалительные эффекты, подавляющие воспалительную реакцию и компенсирующие апоптотические изменения, что делает IL-6R потенциальной мишенью для лечения ХОБЛ [7, 8, 9, 10, 12, 14]. Следует отметить, что в наибольшей степени было повышено число CD4<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup> клеток на всех стадиях ХОБЛ. Кроме того, по мере утяжеления ХОБЛ значительно возрастало число гранулоцитов с маркером CD126<sup>+</sup>, большая часть которых представлена нейтрофилами. Возможно, большое число CD126<sup>+</sup> гранулоцитов связано с нейтрофильным характером воспаления при ХОБЛ [1, 5]. Можно предположить, что Т-хелперы и гранулоциты являются основными клетками-мишенями для противовоспалительного действия IL-6.

На основании всего вышесказанного можно сделать вывод о том, что уровень экспрессии клеточных рецепторов является важным параметром, характеризующим развитие системной воспалительного процесса при ХОБЛ. Для регуляции развития этого процесса важно соотношение между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами. От этого баланса зависит и течение болезни, и ее исход. Если в организме начинают преобладать провоспалительные цитокины, то в организме запускаются механизмы, направленные на восстановление цитокинового баланса. Возможно, одним из таких механизмов является переключение провоспалительной активности IL-6 на противовоспалительную за счет передачи сигнала в клетку по классическому пути, опосредованному IL-6R.

## Список литературы / References

1. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Денисенко Ю.К. Особенности содержания цитокинов Th1- и Th17-лимфоцитов у лиц с хронической обструктивной болезнью легких // Медицинская иммунология, 2016, Т.18, № 3. С. 287-290. [Lobanova E.G., Kalinina E.P., Denisenko Yu.K. Cytokine contents in Th1- and Th17-type lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 3, pp. 287-290. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-3-287-290>
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. The using of the software STATISTICA]. Moscow: MediaSfera, 2002. 312 p.
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Electronic resource]. 2014.

4. Goldsby R., Kindt T., Osborne B., Kuby J. Immunology: textbook / R. Goldsby. 5<sup>th</sup> ed. W.H. Freeman, 2003. 603 p.
5. Kalinina E., Karaman Yu., Vitkina T., Lobanova E., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Gvozdenko T., Knysheva V. and Nazarenko A. The mechanisms of the regulation of immune response in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Canadian Respiratory Journal*, 2016, Vol. 2016, 8 p.
6. Liang R., Zhang W., Song Y.M. Levels of leptin and IL-6 in lungs and blood are associated with the severity of chronic obstructive pulmonary disease in patients and rat models. *Molecular Medicine Reports*, 2013, Vol. 7, no. 5, pp. 1470-1476.
7. Rincon M., Irvin C.G. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int. J. Biol. Sci.*, 2012, Vol. 8, pp. 1281-1290.
8. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int. J. Biol. Sci.*, 2012, Vol. 8, no. 9, pp. 1237-1247.
9. Schaper F., Rose-John S. Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 2015, Vol. 26, no. 5, pp. 475-487.
10. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, 2011, Vol. 1813, no. 5, pp. 878-888.
11. Toumpanakis D., Vassilakopoulos T. Molecular mechanisms of action of Interleukin-6 (IL-6). *Pneumon.*, 2007, Vol. 20, no. 1, pp. 154-167.
12. Vitkina T.I., Denisenko Yu.K., Davydova K.A. The changes in the profile of cytokines in progressing chronic obstructive pulmonary disease. *International Research Journal*, 2016, Vol. 49, no. 7-3, pp. 6-8.
13. Vitkina T.I., Yankova V.I., Gvozdenko T.A., Nazarenko A.V., Golokhvast K.S., Kuznetsov V.L., Krasnikov D.V., Chaika V.V., Smagin S.V., Tsatsakis A.M., Engin A.B., Karakitsios S.P., Sarigiannis D.A. The impact of multi-walled carbon nanotubes with different amount of metallic impurities on immunometabolic parameters in healthy volunteers. *Food and Chemical Toxicology*, 2016, Vol. 87, pp. 138-147.
14. Young R.P., Hopkins R.J. Interleukin-6 and statin therapy: potential role in the management of COPD. *Respiratory Research*, 2013, Vol. 14, no. 1, p. 1.

---

**Авторы:**

**Виткина Т.И.** — д.б.н., профессор РАН, заведующая лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов Владивостокский филиал ФГБНУ

«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Россия

**Денисенко Ю.К.** — д.б.н., заведующая лабораторией биомедицинских исследований Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Россия

**Сидлецкая К.А.** — лаборант-исследователь лаборатории биомедицинских исследований Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Россия

**Authors:**

**Vitkina T.I.**, PhD, MD (Biology), Professor, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, The Far Eastern Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok Branch, Vladivostok, Russian Federation

**Denisenko Yu.K.**, PhD, MD (Biology), Head, Laboratory of Biomedical Research, The Far Eastern Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok Branch, Vladivostok, Russian Federation

**Sidletskaya K.A.**, Research Assistant, Laboratory of Biomedical Research, The Far Eastern Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok Branch, Vladivostok, Russian Federation

---

Поступила 06.12.2016  
Принята к печати 26.12.2016

Received 06.12.2016  
Accepted 26.12.2016