

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

THEORETICAL AND METHODOLOGICAL ASPECTS OF PHYSICAL REHABILITATION

УДК 616.24:796.015.6

СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ ТА ФІЗИЧНІ НАВАНТАЖЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ (НАРАТИВНИЙ ОГЛЯД)**Катерина ТИМРУК-СКОРОПАД¹, Марія МАЗЕПА², Юлія ПАВЛОВА³**^{1,2,3}Львівський державний університет фізичної культури, м. Львів, Україна,
e-mail: ¹tymruk_k@ukr.net, ²mrmazepa@ukr.net, ³pavlova.j.o@gmail.com,
ORCID: ¹0000-0001-8152-0435, ²0000-0002-2199-4791, ³0000-0002-8111-4469

Анотація. У публікації представлено сучасні підходи до розуміння системного запалення низької інтенсивності у разі хронічного обструктивного запалення легень, впливу фізичних вправ на статус запалення та можливості персоналізації фізичної терапії цієї групи пацієнтів.

Матеріали і методи. Представлена публікація є наративним оглядом. Пошук даних проведено в базі статей у галузі медицини і біології сайту PubMed Національного центру біотехнологічної інформації США (NCBI) та пошуковій системі Google Scholar. Загальна кількість статей у пошуковому списку становила 243, після відбору за роком опублікування (останніх 5 років) – 107, з них лише 55 – дослідження за участю пацієнтів.

Хронічне обструктивне запалення легень (ХОЗЛ) характеризується персистуючим обмеженням швидкості повітряного потоку і хронічним запаленням респіраторного тракту. Однак ХОЗЛ – це не локальне захворювання, воно має чітко виражені системні прояви, спричинені системним запаленням низької інтенсивності. Регуляція системного запалення у разі ХОЗЛ забезпечується великою кількістю розчинних медіаторів. Серед них можна видокремити групу цитокінів – ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, TNF- α , молекули адгезії, адипокініни, міокіні, лептин тощо. Підвищений рівень цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 і зниження концентрації ІЛ-4 в сироватці крові хворих із тяжким перебігом ХОЗЛ є негативним прогностичним фактором, що свідчить про порушення регуляторної функції цитокінів та сприяє підтриманню запального процесу в дихальних шляхах.

Висновки. Фізичні вправи та програми легеневої реабілітації мають регуляторний вплив на рівень та співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів у плазмі крові пацієнтів із ХОЗЛ. Низка досліджень вказує на перевагу аеробних занять для цієї групи пацієнтів.

Ключові слова: ХОЗЛ, цитокіни, фізичне навантаження, фізична терапія, легенева реабілітація.

SYSTEMIC LOW-GRADE INFLAMMATION AND PHYSICAL LOAD IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (NARRATIVE)**Kateryna TYMRUK-SKOROPAD¹, Maria MAZEPA², Iuliia PAVLOVA³**^{1,2,3}Lviv State University of Physical Culture, Lviv, Ukraine,
e-mail: ¹tymruk_k@ukr.net, ²mrmazepa@ukr.net, ³pavlova.j.o@gmail.com,
ORCID: ¹0000-0001-8152-0435, ²0000-0002-2199-4791, ³0000-0002-8111-4469

Abstract. Modern approaches to understanding systemic low-grade inflammation in chronic obstructive pulmonary inflammation, the impact of exercise on the status of inflammation, and the ability to personalize physical therapy in this group of patients have presented in article.

Materials and methods. This is a narrative review. The data were searched in a database in the field of medicine and biology at the PubMed (National Center for Biotechnology Information, NCBI) and the Google Scholar Search Engine. The total number of articles in the search list was 243, after selection by year of publication (last 5 years) – 107, of which only 55 – research with the participation of patients.

COPD is characterized by persistent restriction of airflow and chronic inflammation of the respiratory tract. However, COPD is not a local disease; it has clear systemic manifestations caused by low-grade systemic inflammation. Regulation of systemic inflammation in COPD is provided by a large number of mediators. Among them are the group of cytokines – IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , adhesion molecules, adipokines, myokines, leptin. Increased levels of IL-6, IL-8 cytokines and decreased serum concentrations of IL-4 in patients with severe COPD is a negative prognostic factor, suggesting impaired cytokine regulatory function and contributes to the maintenance of the inflammatory process in the respiratory tract.

Conclusions. Exercise and pulmonary rehabilitation programs have a regulatory effect on the level and ratio of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the blood of COPD patients. A number of studies indicate the benefits of aerobic exercise for this group of patients.

Key words: COPD, cytokines, physical activity, physical therapy, pulmonary rehabilitation.

Вступ. Щорічно в Україні та світі зростає кількість хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Для цього захворювання характерні важкі респіраторні симптоми, зокрема задишка, кашель, збільшення продукування мокрот. У пацієнтів з ХОЗЛ часто значно знижений рівень функціонування та фізична працездатність, виникають рецидивні інфекції, які спричиняють загострення основного захворювання, що вимагають госпіталізації [1].

Локальне запалення дихальних шляхів внаслідок впливу ушкоджувальних частинок (наприклад, тютюнового диму) призводять до руйнування паренхіми легень. Дані свідчать про зростання локальних запальних процесів, що передують і спричиняють системний характер пошкодження [2].

За даними літератури останніх п'яти років кількість системних проявів (коморбідних станів) у разі ХОЗЛ уже становить, більше ніж двадцять. Насамперед це патологія серцево-судинної системи (атеросклероз, ішемічна хвороба серця, аритмії, вади клапанів серця, серцева недостатність, гіпертонічна хвороба), дисфункція скелетних м'язів, саркопенія, ожиріння, остеопороз, остеоартроз, рак легень, метаболічний синдром, цукровий діабет другого типу, бронхоектатична хвороба, глухота, гіпертрофія передміхурової залози, цироз печінки, хронічні захворювання шкіри, хвороба Паркінсона, анемія, тривожні стани, депресія, когнітивні розлади [3–7]. За даними Н. І. Дехтяр [8] у 50 % пацієнтів із ХОЗЛ після 65 років реєструють більше, ніж три коморбідні стани (мультиморбідність), у 47 % – більше ніж два стани і лише у 3 % хворих коморбідні стани відсутні.

Ключову роль у розвитку коморбідності у разі ХОЗЛ має системне запалення низької інтенсив-

ності (СЗНІ, low grade inflammation) [9, 10]. Постулат про провідне значення СЗНІ як основного патофізіологічного механізму хронічної патології визнано важливим досягненням XXI століття [11].

Системне запалення низької інтенсивності має ознаки хронічного системного стерильного запалення (розвивається за відсутності інфекції – у результаті аутоімунних або інших процесів), його вважають реакцією імунної системи на персистуючі ушкоджувальні стимули. Ключовими цитокинами в розвитку і підтриманні хронічного запалення дихальних шляхів у разі ХОЗЛ є такі медіатори, як інтерлейкін-1 β (IL-1 β), інтерлейкін-8 (IL-8), фактор некрозу пухлини α (TNF- α) та інтерлейкін-6 (IL-6). З прогресуванням ХОЗЛ інтенсивність системної запальної реакції зростає, про що свідчить збільшення рівня прозапальних медіаторів і активованих імунних клітин у крові хворих у разі тяжкого перебігу ХОЗЛ [12].

Фізична активність і навіть одне заняття фізичними вправами можуть змінювати рівень цитокинів в організмі людини. Програми легеневої реабілітації, в основі яких лежать фізичні навантаження аеробного й силового характеру, розтяг м'язів та дихальні вправи визнано ефективними для підвищення рівня функціонування пацієнтів із ХОЗЛ. Утім, інформація про запальну реакцію у відповідь на фізичні навантаження різного спрямування у пацієнтів із ХОЗЛ на сьогодні досить суперечлива; не достатньо вивченим є питання, що стосується запальної відповіді на фізичне навантаження в пацієнтів із різним ступенем ХОЗЛ.

Проблема добору методів та засобів фізичної терапії (ФТ) для окремого пацієнта з ХОЗЛ залишається нагальним питанням і науковців, і фізичних терапевтів-практиків. Обстеження хворих з ХОЗЛ виявляє неоднорідність функціональних

показників, які віддзеркалюють різні патофізіологічні механізми розвитку бронхіальної обструкції та коморбідних станів. У 2010 році група міжнародних експертів визнала основним пріоритетом респіраторної медицини вивчення фенотипів ХОЗЛ [13–16]. Це необхідно, щоб максимально індивідуалізувати підходи до профілактики, лікування, реабілітації та поліпшення якості життя пацієнта, зокрема враховувати і прогнозувати вплив фізичного навантаження на запальну відповідь хворого.

Мета огляду – подати сучасні підходи до розуміння системного запалення низької інтенсивності при хронічному обструктивному запаленні легень, впливу фізичних вправ на статус запалення та можливості персоналізації фізичної терапії цієї групи пацієнтів.

Матеріали і методи. Представлена публікація є нарративним оглядом. Пошук даних проведено в базі статей у галузі медицини і біології сайту PubMed Національного центру біотехнологічної інформації США (NCBI) та пошуковій системі Google Scholar. До огляду були додані повнотекстові статті, у яких проаналізовано особливості розвитку та прояву системного запалення низької ефективності з врахуванням рівня цитокінів в організмі.

Пошук у базі PubMed проведено за такими ключовими словами: «IL-6», «IL-8», «IL-1», «IL-10», «TNF», «COPD», «Asthma», «Emphysema», «Lung diseases», «Exercise», «Physical activity», «Rehabilitation», «Physiotherapy», «Physical therapy», також було використано булеві логічні оператори «and» і «or». Відбір публікацій здійснено за схемою PRISMA [17], загальна кількість статей у пошуковому списку становила 243, після відбору за роком опублікування (останніх 5 років) – 107, з них лише 55 – дослідження за участі пацієнтів.

Результати. Хронічне обструктивне запалення легень характеризується персистуючим обмеженням швидкості повітряного потоку і хронічним запаленням респіраторного тракту. Однак ХОЗЛ – це не локальне захворювання, воно має чітко виражені системні прояви [18]. Для обґрунтування ФТ необхідні глибокі теоретичні знання про патогенетичні механізми ХОЗЛ, бо лише такий підхід дасть змогу індивідуалізувати й оптимізувати реабілітаційну програму. Фенотип патології, типом, вираженість й інтенсивність запалення визначають індивідуалізований підхід до ФТ хворих.

Незважаючи на те, що діагностика ХОЗЛ, вибір терапії, оцінювання її ефективності ґрунтуються насамперед на ступені обмеження швидкості повітряного потоку, на сьогодні визнано, що обсяг

форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) не дозволяє відобразити повною мірою складність патологічних процесів на клінічному, клітинному і молекулярному рівнях [19–21].

Упродовж останніх декількох років можна спостерігати постійне зростання інтересу до біомаркерів ХОЗЛ. Ідеальний біомаркер повинен відповідати такими умовами: 1) бути специфічним, щоб встановити патологію легень, 2) відтворюваним, 3) легким, щоб оцінювати велику кількість пацієнтів, 4) чутливим [22, 23]. Матеріалом для оцінювання біомаркерів у хворих ХОЗЛ можуть бути різні біологічні тканини і рідини, зокрема кров, сеча, біоптати слизової оболонки бронхів, мокротиння, повітря, що видихають та конденсат видихуваного повітря [24]. Використання біомаркерів, отриманих при проведенні бронхоскопії, аналіз біоптатів і бронхоальвеолярної лаважної рідини обмежено через інвазивність процедури. Біомаркери в повітрі, які видихають, можуть бути недостатньо чутливі та специфічні [23]. Водночас неоднорідність ХОЗЛ, що характеризується наявністю декількох фенотипів, коморбідних станів, є основною перешкодою для встановлення єдиного біомаркера при цьому захворюванні [16].

У розвитку СЗНІ беруть участь клітини (моноцити 1-го та 2-го типів, Т-регуляторні лімфоцити (Treg), ендотеліоцити, адипоцити, міоцити), гуморальні фактори (цитокіни IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , молекули адгезії, адипокініни, міокіні, лептин тощо), гормони (кортизол, адреналін).

Регуляцію системного запалення у разі ХОЗЛ забезпечено великою кількістю розчинних медіаторів. Серед них можна виокремити групу цитокінів – регуляторних білків, що утворюють складну мережу взаємодії [25–32].

Загалом особи із важким перебігом ХОЗЛ характеризуються змінами в «статусі запалення», зокрема мають підвищений рівень IL-6 та зниження показника IL-10 [33]. У пацієнтів із ХОЗЛ рівень IL-6 обернено пропорційно корелює із ОФВ₁ [34]; збільшення IL-6 у пацієнтів із ХОЗЛ пов'язано з підвищеною смертністю, а також зі зниженою можливістю виконувати фізичне навантаження [35]. Підвищений базальний рівень IL-6 у пацієнтів із ХОЗЛ можна вважати ознакою несприятливого прогнозу.

Хронічне обструктивне запалення легень характеризується переважанням прозапального цитокіну – фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) та зниженою здатністю до секреції цитокінів із властивостями, пов'язаними з інгібуванням реакцій Т-клітин (протизапальних цитокінів), таких як інтерлейкіни IL-10 та IL-4 [36]. Підвищений рівень цитокінів IL-6, IL-8 і зниження концентрації

IL-4 в сироватці крові хворих із тяжким перебігом ХОЗЛ є негативною прогностичною ознакою, що свідчить про порушення регуляторної функції цитокінів та підтримання запального процесу в дихальних шляхах [37].

Значення IL-8 та інших цитокінів (TNF- α , гамма-інтерферон), які виявляють у мокротинні, змивах із бронхів, рідини бронхоальвеолярного лаважу і сироватці крові у хворих на ХОЗЛ, зберігаються високими на різних стадіях захворювання. Найвищий рівень IL-8 у сироватці крові був під час третьої стадії захворювання та становив $28,69 \pm 2,92$ пг/мл ($p < 0,005$), однак дослідники відзначали зниження цього показника в сироватці крові під час четвертої стадії – $16,2 \pm 1,04$ пг/мл ($p < 0,005$) [27]. На думку авторів, такі відмінності можуть бути пов'язані із застосуванням системних і топічних стероїдів у хворих.

За даними літератури, при вивченні інтерлейкіну-1 β (IL-1 β), IL-6 і TNF- α в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ з нормальним і підвищеним систолічним тиском у легеневій артерії встановлено тісний взаємозв'язок між значеннями IL-6, TNF α і підвищеним тиском у легеневій артерії, що свідчить про більш тяжкий перебіг захворювання [28].

На думку Є. Ю. Трушиної та співавт., із підвищенням продукції IL-6 і IL-8 можуть бути пов'язані процеси ремоделювання бронхів і розвиток незворотньої обструкції, що також є важливим чинником патогенезу ХОЗЛ [38]. Продуктування цитокінів визначає не тільки активність запального процесу, але і його тип, зумовлює фенотип патології (нейтрофільний чи еозинофільний фенотип), а високі значення IL-6 і IL-8 підтверджують їх вплив на ремоделювання бронхів та спричиняють незворотню обструкцію у патології [38].

Як видно із досліджень, одним із ключових цитокінів, залучених до патогенезу ХОЗЛ, є IL-6, його рівень в крові пацієнтів з ХОЗЛ значно підвищується порівняно зі здоровими людьми [34, 39–41]. Інтерлейкін-6 є одним із білків міжклітинної взаємодії (цитокінів), що виділяється при запаленні. Він має різноманітний і дуже істотний вплив на органи й системи організму: кров, печінку, імунну та ендокринну системи, а також на обмін речовин. Зокрема, IL-6 діє як потужний активатор гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, а глюкокортикоїди регулюють його секрецію за принципом негативного зворотного зв'язку. Інтерлейкін-6 значною мірою стимулює секрецію соматотропного гормону, пригнічує секрецію тиреотропного гормону і знижує концентрацію ліпідів у крові. Крім того, секреція IL-6 посилюється під впливом стресу і регулюється

катехоламінами за принципом позитивного зворотного зв'язку. Введення IL-6 викликає лихоманку, анорексію і слабкість. Підвищення рівня IL-6 в крові спостерігається при синдромі відміни кортикостероїдів, а також у разі важких запальних процесах, інфекціях, травмах, тобто станах, коли може порушуватися секреція вазопресину (антидіуретичного гормону). Вміст IL-6 у крові підвищується за наявності захворювання із вираженим запальним компонентом, наприклад ревматоїдному артриті. Естрогени й андрогени пригнічують дію IL-6; він відіграє ключову роль у патогенезі остеопорозу з підвищеною резорбцією кісткової тканини (наприклад, спостерігається при дефіциті статевих стероїдних гормонів або гіперпаратиреозі). Гіперпродукція IL-6 може сприяти розвитку захворювань у період старіння і при хронічному стресі. Рекомбінантний IL-6 людини можна використовувати як діагностичний тест для оцінювання функціональної цілісності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [42].

Інтерлейкін-6 є не тільки маркером запалення дихальних шляхів, але й предиктором потенційного пошкодження епітелію легень, що зумовлює ремоделювання бронхіального дерева і втрату еластичності епітеліальної тканини [32]. Цей феномен відіграє значущу роль у розвитку емфіземи легень і прогресуванні патофізіологічних процесів у хворих із ХОЗЛ. Слід зазначити, що цей показник зростає з прогресуванням легеневої патології і корелює зі ступенем запалення нижніх дихальних шляхів і зниженням легеневої функції [34, 43–46]. Таким чином, концентрацію IL-6 можна вважати маркером системного запалення у разі ХОЗЛ.

Інтерлейкін-6 – плейотропний цитокін, що володіє як про-, так і протизапальними властивостями [47]. Його продукують імунні клітини (макрофаги, нейтрофіли, дендритні і тучні клітини, В- і Т-лімфоцити) і неімунні клітини (фібробласти, епітеліальні й ендотеліальні клітини тощо) [48]. Дія IL-6 на клітину-мішень залежить від типу передачі сигналу (сигналіngu). Виокремлюють три типи сигналіngu IL-6: класичний, кластерний і трансигналінг [49–52].

На сьогодні є доволі багато відомостей про участь IL-6 у патофізіологічних реакціях у разі ХОЗЛ, його ролі у розвитку цієї патології, що зумовлено типом клітини-мішені і механізмом передачі сигналу. На початкових стадіях запалення IL-6 функціонує як медіатор, що передає сигнал про ушкодження тканин організму. У разі ХОЗЛ пошкодження локалізовано в тканинах легень і малих дихальних шляхів. При потраплян-

ні патогенів або компонентів сигаретного диму в респіраторний тракт відбувається активація Toll-подібних рецепторів (TLR), розташованих на епітеліальних клітинах легень і макрофагах. Установлено, що найбільш важливе значення у розвитку запалення у разі ХОЗЛ мають TLR2 і TLR4 [53]. Запуск TLR-сигнального шляху призводить до посилення транскрипції мРНК прозапальних цитокінів, зокрема і IL-6, у цих клітинах. Окрім епітеліальних клітин, інші структурні клітини легень (ендотеліальні клітини, фібробласти) також беруть участь у продукуванні IL-6 у відповідь на подразнення. Після того як IL-6 синтезується при локальному ураженні легеневої тканини, він переміщується в кровообіг, впливаючи системно на організм [54]. IL-6 має вирішальне значення для залучення лейкоцитів у ділянку запалення у разі ХОЗЛ, оскільки зумовлює синтез необхідних хемокінів ендотеліальними клітинами в результаті трансигналіngu. Таким чином, IL-6 забезпечує перехід від вродженого до адаптивного імунітету шляхом активації трансигналіngu в ендотеліальних клітинах легень і призводить до хронічного запалення при ХОЗЛ. За наявності достатньої кількості розчинної форми рецептора, IL-6 може безпосередньо впливати на функцію структурних клітин легень (фібробластів, епітеліальних, ендотеліальних і гладком'язових клітин) [55].

Кілька дослідницьких груп повідомили про патологічну роль IL-6 в розвитку емфіземи як одного з клінічних синдромів ХОЗЛ. Цей факт підтверджено низкою спостережень. Було встановлено, що рівень IL-6 в крові пацієнтів із ХОЗЛ сильно корелює з розвитком емфіземи [56], оскільки підвищене продукування IL-6 клітинами легень спричиняє посилений апоптоз альвеолярних клітин [57].

Значення різних типів сигналіngu IL-6 в розвитку системного запалення у разі ХОЗЛ: 1) IL-6 через трансигналінг стимулює в ендотеліальних клітинах легневих судин синтез хемокінів, необхідних для залучення макрофагів і Т-клітин у вогнище запалення і тим самим спричиняє запалення в тканині легень [55, 58]; 2) IL-6, діючи на фібробласти легень, викликає посилення їх проліферації і синтезу білків позаклітинного матриксу, що призводить до фіброзу легень [59, 60]. Вплив на гладкі м'язи легень проявляється експресією генів, що беруть участь у регуляції імунної відповіді й ремоделюванні дихальних шляхів [47].

Дія IL-6 на наївні Т-хелпери через класичний трансигналінг зумовлює пригнічення розвитку Т-регуляторних клітин, а через кластерний сигналінг спричиняє розвиток Th17-клітин і через

ці механізми призводить до зриву імунологічної толерантності і прогресування ХОЗЛ [40, 48, 49, 61–65]. Запуск протизапальних та регенеративних процесів IL-6 здійснює через вплив на дендритні клітини та макрофаги 2-го типу, хоча механізм трансигналіngu у цьому випадку не з'ясовано [55].

Таким чином, на сьогодні IL-6 вважають біомаркером системного запального процесу у разі ХОЗЛ, що має досить широкий спектр дії.

Скорочення скелетних м'язів сприяє продукції та виділенню IL-6, а також важливий у регуляції вісцеральної маси жирової тканини людини. Також IL-6 відповідає за спрямування природних клітинкілерів до пухлинної ділянки під час фізичних навантажень, що зумовлює протиракові ефекти.

За даними Nimmo et al. [66] фізичні вправи можуть зменшити системне низькоінтенсивне запалення, зокрема у разі ХОЗЛ. Саме тип фізичних вправ значно впливає на результати. Зокрема, аеробні тренування середньої та високої інтенсивності, що перевищують 70% максимальної аеробної здатності, мають переваги та позитивно впливають на протизапальний ефект. Порівняння ефективності силових та аеробних фізичних тренувань виявило, що більш значному зниженню рівня TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6 та С-реактивного білка сприяли тримісячні заняття, що містили аеробні вправи [67]. Цей висновок можна зробити і за результатами інших досліджень [68].

Аналіз впливу фізичних вправ та легеневої реабілітації на статус запалення в пацієнтів із ХОЗЛ представлено невеликою кількістю публікацій. Зокрема, фізичне навантаження у вигляді 6-хвилинного тесту ходьби підвищувало рівень прозапальних цитокінів IL-6, IFN- γ і TNF- α . Найбільше зростання рівня IL-6 у сироватці крові відзначено в пацієнтів із важким перебігом ХОЗЛ [2]. Окрім того, порівняння результатів до і після тесту виявило, що рівень IL-4 значно збільшився в осіб, які мали дуже важкий перебіг ХОЗЛ. Разом із результатами щодо IL-6 це може вказувати на важливий протизапальний ефект обраного фізичного навантаження для цієї групи.

Дослідження впливу 11-хвилинного навантаження середньої інтенсивності на велоергометрі виявило підвищення рівня TNF- α в пацієнтів із ХОЗЛ, які не займалися фізичними вправами [69]. Однак у тих самих пацієнтів після 8 тижнів щоденних тренувань із використанням указанного навантаження рівень TNF- α у сироватці крові залишався незмінним, що свідчить про потенційний протизапальний ефект фізичного тренування.

Дослідження впливу 3-тижневої програми легеневої реабілітації виявило зростання IL-6

у пацієнтів, які виконували фізичне навантаження, порівняно з пацієнтами, які його не виконували [1]. Це узгоджується з дослідженнями, проведеними серед здорових осіб. Так, рівень ІЛ-6 у сироватці крові здорових осіб збільшується у відповідь на один сеанс фізичних вправ [70–72], за умови регулярного фізичного навантаження відбувається зниження базового рівня ІЛ-6 у сироватці крові [1, 73, 74]. Після 24 тижнів занять фізичними вправами рівень ІЛ-6 знижується суттєво [75, 76].

Деякі відмінні результати виявили інші групи вчених. Так, дослідники вивчали вплив 8-тижневої програми домашньої легеневої реабілітації та виявили зниження рівня ІЛ-8 у сироватці крові пацієнтів; однак таку тенденцію не спостерігали для ІЛ-6 [77].

Окрім сироватки крові, маркери запалення (ІЛ-6 та ІЛ-8) також вивчають в мокроті. Науковці (Szczepliniak et. al. [78] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4376182/-b44-copd-10-645>) виявили зниження рівня ІЛ-8 у мокроті пацієнтів із ХОЗЛ після 20 сеансів фізичної терапії та довели, що фізичні вправи також корисні для зменшення місцевого запалення.

Висновки. Неприятливий вплив ХОЗЛ на життя людини не обмежується лише дихальною системою, він має багато позасистемних проявів.

Легенева реабілітація важлива для корегування наслідків системного запалення та інших патологічних особливостей ХОЗЛ.

Регуляцію системного запалення у разі ХОЗЛ забезпечує велика кількість розчинних медіаторів. Найбільш вивченими у пацієнтів із ХОЗЛ та такими, що можуть бути біомаркерами, є ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, TNF- α . Зокрема, підвищений рівень цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 і зниження концентрації ІЛ-4 в сироватці крові хворих із тяжким перебігом ХОЗЛ є негативним прогностичним фактором, що свідчить про порушення регуляторної функції цитокінів та спричиняє підтримання запального процесу в дихальних шляхах.

Доведено регуляторний вплив фізичних вправ і програм легеневої реабілітації на рівень та співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів у плазмі крові пацієнтів із ХОЗЛ. Низка досліджень вказує на перевагу аеробних занять для цієї групи пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні прояву системного та місцевого запалення у пацієнтів із ХОЗЛ та оцінюванні впливу на них фізичної терапії та фізичного навантаження різного спрямування у рамках програми легеневої реабілітації.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють, що не існує жодного конфлікту інтересів.

Список використаних джерел

1. Характер экспрессии провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких / Абдурахманова И. С., Никуличева В. И., Вагапова Д. Р. и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – № 6. – С. 314–317.
2. Авдеев С. Н. Антибактериальная терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких / Авдеев С. Н. // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С. 96–106.
3. Авдеев С. Н. Противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких / Авдеев С. Н. // Пульмонология и ЛОР. – 2013. – С. 8–15.
4. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких / Атякшин Д. А., Цветикова Л. Н., Лобеева Н. В. и др. // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 9. – С. 195–197.
5. Диагностическое значение биомаркеров при обострении хронической обструктивной болезни легких / Будневский А. В., Овсянников Е. С., Чернов А. В. и др. // Пульмонология. – 2014. – С. 100–104.
6. Виткина Т. И. Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / Виткина Т. И., Сидлецкая К. А. // Бюллетень. – 2018. – № 69. – С. 97–106.
7. Системное воспаление низкой интенсивности как общая основа обструктивного заболевания легких и коморбидных состояний / Дегтярь Н. И., Герасименко Н. Д., Савченко Л. В. и др. // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – № 3. – С. 64–68.
8. Сравнительный анализ уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стадии заболевания / Долинина Л. Ю., Делиева А. Н., Каклюгин А. П. и др. // Архивъ внутренней медицины. – 2012. – № 1. – С. 65–67.
9. Крахмалова О. О. Системне запалення як фактор розвитку позалегенових ускладнень ХОЗЛ / Крахмалова О. О., Воєйкова Л. С., Талалай І. В. // Український терапевтичний журнал. – 2011. – № 2. – С. 79–83.
10. Фенотипы ХОЗЛ – путь XXI века / Оспанова П. Т., Семидоцкая Ж. Д., Чернякова И. А. и др. // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2017. – № 1. – С. 95–101.
11. Падыганова А. В. Фенотип хронической обструктивной болезни легких у женщин с артериальной гипертензией: особенности функционального состояния почек / Падыганова А. В. // Кардиосоматика. – 2015. – № 6. – С. 40–46.
12. Перцева Т. А. Мышечная дисфункция при ХОБЛ: переоценка проблемы, новые возможности терапии / Перцева Т. А. // Пульмонология Аллергология Риноларингология. – 2015. – № 3.

13. Прибылов С. А. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких / Прибылов С. А. // Вестник новых медицинских технологий.– 2007.– № 10.– С. 25–28.
14. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Фещенко Ю. И., Национальный Г. У., Яновского Ф. Г. и др. // Украинський пульмонологічний журнал.– 2012.– № 2.– С. 6–8.
15. Abd El-Kader S. M. Plasma inflammatory biomarkers response to aerobic versus resisted exercise training for chronic obstructive pulmonary disease patients / Abd El-Kader S. M., Al-Jiffri O. H., Al-Shreef F. M. // Afr Health Sci.– 2016.– Vol. 16.– P. 507–515.
16. Abd El-Kader S. M. Exercise alleviates depression related systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients / Abd El-Kader S. M., Al-Jiffri O. H. // Afr Health Sci.– 2016. Vol. 16.– P. 1078–1088.
17. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort / Agustí A, Calverley PMA, Celli B, et al. // Respir Res.– 2010.– Vol. 11.– P. 122.
18. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in copd: A novel phenotype / Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, et al. // PLoS One.– 2012.– Vol. 7.– P. 1–10.
19. Agustí A. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: From phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine / Agustí A., Sobradillo P., Celli B. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.– 2011.– Vol. 183.– P. 1129–1137.
20. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / Agustí A. G. N., Noguera A., Sauleda J., et al. // Eur Respir J.– 2003.– Vol. 21.– P. 347–360.
21. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease / Bade G., Khan M. A., Srivastava A. K., et al. // Int J COPD.– 2014.– Vol. 9.– P. 759–773.
22. Barnes P. J. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD / Barnes P. J. Clin Sci.– 2017.– Vol. 131.– P. 1541–1558.
23. Barnes P. J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / Barnes P. J. // Journal of Clinical Investigation.– 2008.– Vol. 118.– P. 3546–3556.
24. Serum cytokine profile in stable patients with work related chronic obstructive pulmonary disease and relationship to other inflammatory markers / Blinova T. V., Strakhova L. A., Lavrenyuk N. A, et al. // Russ Pulmonol.– 2015.– Vol. 25.– P. 566–573.
25. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD / Bradford E., Jacobson S., Varasteh J., et al. // Respir Res.– 2017.– Vol. 18.– P. 180.
26. Cazzola M. Biomarkers in COPD / Cazzola M., Novelli G. // Pulm Pharmacol Ther.– 2010.– Vol. 23.– P. 493–500.
27. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease / Celli B. R., Locantore N., Yates J., et al. // Am J Respir Crit Care Med.– 2012.– Vol. 185.– P. 1065–1072.
28. Cosmi L. Th17 regulating lower airway disease / Cosmi L., Liotta F., Annunziato F. // Curr Opin Allergy Clin Immunol.– 2016.– Vol. 16.– P. 1–6.
29. Couzin-Frankel J. Inflammation bares a dark side / Couzin-Frankel J. // Science (New York, N.Y.).– 2010.– Vol. 330.– P. 1621.
30. Exercise-modulated epigenetic markers and inflammatory response in COPD individuals: A pilot study / da Silva I. R. V., de Araujo C. L. P., Dorneles G. P. et al. // Respir Physiol Neurobiol.– 2017.– Vol. 242.– P. 89–95.
31. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases / Díaz B. B., González D. A., Gannar F., et al. // Immunology Letters.– 2018.– Vol. 203.– P. 1–5.
32. Dienz O. The effects of IL-6 on CD4 T cell responses / Dienz O., Rincon M. // Clinical Immunology.– 2009.– Vol. 130.– P. 27–33.
33. Home-based pulmonary rehabilitation improves clinical features and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients / Do Nascimento E. S. P., Sampaio L. M. M., Peixoto-Souza F. S. et al. // Int J COPD.– 2015.– Vol. 10.– P. 645–653.
34. Cytokine response to the 6-min walk test in individuals with different degrees of COPD / Dorneles G. P., Vianna P., Del Duca Lima D., et al. // Clin Respir J.– 2016.– Vol. 10.– P. 326–332.
35. Emami Ardestani M. Role of Serum Interleukin 6, Albumin and C-Reactive Protein in COPD Patients / Emami Ardestani M, Zaerin O. // Tanaffos.– 2015.– Vol. 14.– P. 134–40.
36. Three-year follow-up of Interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease / Ferrari R., Tanni S. E., Caram L. M. O. et al. // Respir Res.– 2013.– Vol. 14.– P. 24.
37. Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation / Fielding C. A., Jones G. W., McLoughlin R. M. et al. // Immunity.– 2014.– Vol. 40.– P. 40–50.
38. Garrod R., Ansley P., Canavan J. et al. Exercise and the inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-Does training confer anti-inflammatory properties in COPD? / Garrod R., Ansley P., Canavan J. et al. Med Hypotheses.– 2007.– Vol. 68.– P. 291–298.
39. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention. A Guide for Health Care Professionals, 2019.
40. Goldstein R. Pulmonary Rehabilitation at the Time of the COPD Exacerbation / Goldstein R., Brooks D. // Clin Chest Med.– 2014.– Vol. 35.– P. 391–398.

41. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: The future of COPD / Han M. L. K., Agusti A., Calverley P. M. et al. // *Am J Respir Crit Care Med.*– 2010.– Vol. 182.– P. 598–604.
42. Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic TH 17 cells / Heink S., Yogev N., Garbers C. et al. // *Nat Immunol.*– 2017.– Vol. 18.– P. 74–85.
43. Hunter C. A., Jones S. A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease / Hunter C. A., Jones S. A. // *Nature Immunology.*– 2015.– Vol. 16.– P. 448–457.
44. Kastner L. Synergistic Effect of IL-6 and IL-4 in Driving Fate Revision of Natural Foxp3 + Regulatory T Cells / Kastner L., Dwyer D., Qin FX-F.J // *Immunol.*– 2010.– Vol. 185.– P. 5778–5786.
45. Interleukin-6 production by contracting human skeletal muscle: Autocrine regulation by IL-6 / Keller P., Keller C., Carey A. L. et al. // *Biochem Biophys Res Commun.*– 2003.– Vol. 310.– P. 550–554.
46. IL-6 controls Th17 immunity in vivo by inhibiting the conversion of conventional T cells into Foxp3+ regulatory T cells / Korn T., Mitsdoerffer M., Croxford A. L. et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.*– 2008.– Vol. 105.– P. 18460–18465.
47. Blockade of IL-6 Trans Signaling Attenuates Pulmonary Fibrosis / Le T-T.T., Karmouty-Quintana H., Melicoff E. et al. // *J Immunol.*– 2014.– Vol. 193.– P. 3755–3768.
48. Predominant TH1 cytokine pattern in peripheral blood from subjects with chronic obstructive pulmonary disease / Majori M, Corradi M, Caminati A, et al. // *J Allergy Clin Immunol.*– 1999.– Vol. 103.– P. 458–462.
49. Role of systematic inflammation in the development of comorbidity in case of chronic obstructive pulmonary disease / Nikitin V., Vsiliev L. V., Tolstykh E. M. et al. // *Tuberc Lung Dis.*– 2017.– Vol. 95.– P. 61–66.
50. The effect of physical activity on mediators of inflammation / Nimmo M. A., Leggate M., Viana J. L., et al. // *Diabetes, Obesity and Metabolism.*– 2013.– Vol. 15.– P. 51–60.
51. Regulatory signal mechanisms of systemic inflammation in respiratory pathology / Novgorodtseva T. P., Gvozdenko T. A., Vitkina T. I., et al. // *Russ Open Med J.*– 2019.– Vol. 8.– P. 6–11.
52. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease / Papanicolaou D. A., Wilder R. L., Manolagas S. C., et al. // *Annals of Internal Medicine. American College of Physicians.*– 1998.– P. 127–137.
53. Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise / Penkowa M., Keller C., Keller P., et al. // *FASEB J.*– 2003.– Vol. 17.– p. 2166–2168.
54. PRISMA [Electronic resource].– Access mode: <http://www.prisma-statement.org/> (date of application:17.03.2020).
55. Quintana F.J. Old dog, new tricks: IL-6 cluster signaling promotes pathogenic TH 17 cell differentiation / Quintana F. J. // *Nat Immunol.*– 2017.– Vol. 18.– P. 8–10.
56. Increased tumour necrosis factor- α plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients / Rabinovich R. A., Figueras M., Ardite E., et al. // *Eur Respir J.*– 2003.– Vol. 21.– P. 789–794.
57. Rincon M. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases / Rincon M., Irvin C. G. // *International Journal of Biological Sciences.*– 2012.– Vol. 8 – P. 1281–1290.
58. IL-6 trans-signaling increases expression of airways disease genes in airway smooth muscle / Robinson M. B., Deshpande D. A., Chou J., et al. // *Am J Physiol – Lung Cell Mol Physiol.*– 2015 – Vol. 309.– P. L129–L138.
59. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: Importance for the proinflammatory activities of IL-6 / Rose-John S. // *International Journal of Biological Sciences.*– 2012.– Vol. 8.– P. 1237–1247.
60. Biomarkers of DNA damage in COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation: Integrating clinical parameters with genomic profiling / Russo P., Lamonaca P., Milic M., et al. // *Mutat Res – Genet Toxicol Environ Mutagen.*– 2019.– Vol. 843.– P. 111–117.
61. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 / Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., et al. // *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research.*– 2011.– Vol. 1813.– P. 878–888.
62. Multiple circulating cytokines are coelevated in chronic obstructive pulmonary disease / Selvarajah S., Todd I., Tighe P. J., et al. // *Mediators Inflamm.*– 2016.
63. Severity of COPD and its relationship with IL-10 / Silva B. S. A., Lira F. S., Ramos D., et al. // *Cytokine.*– 2018.– Vol. 106.– P. 95–100.
64. Sin D. D. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease / Sin D. D., Vestbo J. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2009.– P. 543–545.
65. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers / Singh S., Verma S. K., Kumar S., et al. // *Immunol Lett.*– 2018.– Vol. 196 – P. 1–10.
66. Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Singh S., Verma S. K., Kumar S., et al. // *Scand J Immunol.*– 2017.– Vol. 85.– P. 130–137.
67. Long-term endurance training increases serum cathepsin S and decreases IL-6 and hsCRP levels / Sponder M., Campean I. A., Emich M., et al. // *J Sports Sci.*– 2017.– Vol. 35.– P. 2129–2134.
68. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans / Steensberg A., Fischer C. P., Keller C., et al. // *Am J Physiol – Endocrinol Metab.*– 2003.
69. Features of cytokine-mediated regulation of focal and systemic inflammation in COPD / Surkova E. A., Kuzubova N. A., Ses' T P., et al. // *Med Immunol.*– 2014.– Vol. 12.– P. 349.
70. The influence of physiotherapy on the concentration of interleukin-8 in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease / Szczegieliński J., Bogacz K., Łuniewski J., et al. // *Pneumonol Alergol Pol.*– 2011.– Vol. 79.– P. 184–188.

71. Tanaka T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. // Cold Spring Harb Perspect Biol.– 2014.
72. Toll-Like Receptors Review // InvivoGen.– 2012.
73. Role of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 cytokines in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / Trushina E.Y., Kostina E.M., Molotilov B.A., et al. // Med Immunol.– 2019.– Vol. 21.– P. 89–98.
74. Vitkina I. The changes in the profile of cytokines in progressing chronic obstructive pulmonary disease / Vitkina I., Denisenko Y., Davydova K. // Международный научно-исследовательский журнал.– 2016.– С. 6–8.
75. Imbalance of peripheral blood Th17 and Treg responses in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Wang H., Ying H., Wang S., et al. // Clin Respir J.– 2015.– Vol. 9.– P. 330–341.
76. Wolf J. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system / Wolf J., Rose-John S., Garbers C. // Cytokine.– 2014.– Vol. 70.– P. 11–20.
77. Woodruff P.G. Novel outcomes and end points: Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials / Woodruff P.G. // Proceedings of the American Thoracic Society. American Thoracic Society.– 2011.– P. 350–355.

Reference

1. Абдурахманова ИС, Никуличева ВИ, Вагапова ДР, et al. Характер экспрессии провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010; 6:314–7.
2. Авдеев СН. Антибактериальная терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2010;2: 96–106.
3. Авдеев СН. Противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология и ЛОР. 2013;8–15.
4. Атякшин ДА, Цветикова ЛН, Лобеева НВ, и др. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких. Успехи современного естествознания. 2015;9:195–7.
5. Будневский АВ, Овсянников ЕС, Чернов АВ, и др. Диагностическое значение биомаркеров при обострении хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014;100–4.
6. Виткина ТИ, Сидлецкая КА. Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких. Бюллетень. 2018;69:97–106.
7. Дегтярь НИ, Герасименко НД, Савченко ЛВ, и др. Системное воспаление низкой интенсивности как общая основа обструктивного заболевания легких и коморбидных состояний. Український пульмонологічний журнал. 2016;3:64–8.
8. Долинина ЛЮ, Делиева АН, Каклюгин АП, и др. Сравнительный анализ уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стадии заболевания. Архивъ внутренней медицины. 2012;1:65–7.
9. Крахмалова ОО, Воєйкова ЛС, Талалай ІВ. Системне запалення як фактор розвитку позалегеневих ускладнень ХОЗЛ. Український терапевтичний журнал. 2011;2:79–83.
10. Оспанова ПТС, Семидоцкая ЖД, Чернякова ИА, и др. Фенотипы ХОЗЛ – путь XXI века. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2017;1:95–101.
11. Падыганова АВ. Фенотип хронической обструктивной болезни легких у женщин с артериальной гипертензией: особенности функционального состояния почек. Кардиосоматика. 2015;6:40–6.
12. Перцева ТА. Мышечная дисфункция при ХОБЛ: переоценка проблемы, новые возможности терапии. Пульмонология Аллергология Риноларингология. 2015;3.
13. Прибылов СА. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких. Вестник новых медицинских технологий. 2007;10:25–8.
14. Фещенко ЮИ, Национальный ГУ, Яновского ФГ, и др. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ. Украинский пульмонологический журнал. 2012;2:6–8.
15. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH, Al-Shreef FM. Plasma inflammatory biomarkers response to aerobic versus resisted exercise training for chronic obstructive pulmonary disease patients. Afr Health Sci. 2016;16:507–15.
16. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH. Exercise alleviates depression related systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients. Afr Health Sci. 2016;16:1078–88.
17. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir Res. 2010;11:122.
18. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in copd: A novel phenotype. PLoS One. 2012;7:1–10.
19. Agustí A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: From phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2011;183:1129–37.
20. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003;21:347–360.

21. Bade G, Khan MA, Srivastava AK, et al. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD*. 2014;9:759–73.
22. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci*. 2017;131:1541–58.
23. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2008;118:3546–56.
24. Blinova TV, Strakhova LA, Lavrenyuk NA, et al. Serum cytokine profile in stable patients with work related chronic obstructive pulmonary disease and relationship to other inflammatory markers. *Russ Pulmonol*. 2015;25:566–73.
25. Bradford E, Jacobson S, Varasteh J, et al. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD. *Respir Res*. 2017;18:180.
26. Cazzola M, Novelli G. Biomarkers in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23:493–500.
27. Celli BR, Locantore N, Yates J, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1065–72.
28. Cosmi L, Liotta F, Annunziato F. Th17 regulating lower airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16:1–6.
29. Couzin-Frankel J. Inflammation bares a dark side. *Science (New York, N.Y.)*. 2010;330:1621.
30. Da Silva IRV, de Araujo CLP, Dorneles GP, et al. Exercise-modulated epigenetic markers and inflammatory response in COPD individuals: A pilot study. *Respir Physiol Neurobiol*. 2017;242:89–95.
31. Díaz BB, González DA, Gannar F, et al. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. *Immunology Letters*. 2018;203:1–5.
32. Dienz O, Rincon M. The effects of IL-6 on CD4 T cell responses. *Clinical Immunology*. 2009;130:27–33.
33. Do Nascimento ESP, Sampaio LMM, Peixoto-Souza FS, et al. Home-based pulmonary rehabilitation improves clinical features and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J COPD*. 2015;10:645–53.
34. Dorneles GP, Vianna P, Del Duca Lima D, et al. Cytokine response to the 6-min walk test in individuals with different degrees of COPD. *Clin Respir J*. 2016;10:326–32.
35. Emami Ardestani M, Zaerin O. Role of Serum Interleukin 6, Albumin and C-Reactive Protein in COPD Patients. *Tanaffos*. 2015;14:134–40.
36. Ferrari R, Tanni SE, Caram LMO, et al. Three-year follow-up of Interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2013;14:24.
37. Fielding CA, Jones GW, McLoughlin RM, et al. Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation. *Immunity*. 2014;40:40–50.
38. Garrod R, Ansley P, Canavan J, et al. Exercise and the inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-Does training confer anti-inflammatory properties in COPD? *Med Hypotheses*. 2007;68:291–98.
39. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention. A Guide for Health Care Professionals; 2019.
40. Goldstein R, Brooks D. Pulmonary Rehabilitation at the Time of the COPD Exacerbation. *Clin Chest Med*. 2014;35:391–98.
41. Han MLK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:598–604.
42. Heink S, Yogev N, Garbers C, et al. Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic TH 17 cells. *Nat Immunol*. 2017;18:74–85.
43. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunology*. 2015;16:448–57.
44. Kastner L, Dwyer D, Qin FX-F. Synergistic Effect of IL-6 and IL-4 in Driving Fate Revision of Natural Foxp3+ Regulatory T Cells. *J Immunol*. 2010;185:5778–86.
45. Keller P, Keller C, Carey AL, et al. Interleukin-6 production by contracting human skeletal muscle: Autocrine regulation by IL-6. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;310:550–54.
46. Korn T, Mitsdoerffer M, Croxford AL, et al. IL-6 controls Th17 immunity in vivo by inhibiting the conversion of conventional T cells into Foxp3+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:18460–5.
47. Le T-TT, Karmouty-Quintana H, Melicoff E, et al. Blockade of IL-6 Trans Signaling Attenuates Pulmonary Fibrosis. *J Immunol*. 2014;193: 3755–68.
48. Majori M, Corradi M, Caminati A, et al. Predominant TH1 cytokine pattern in peripheral blood from subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:458–62.
49. Nikitin V, Vsiliev L V, Tolstykh EM, et al. Role of systematic inflammation in the development of comorbidity in case of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc Lung Dis*. 2017;95:61–6.
50. Nimmo MA, Leggate M, Viana JL, et al. The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15:51–60.
51. Novgorodtseva TP, Gvozdenko TA, Vitkina TI, et al. Regulatory signal mechanisms of systemic inflammation in respiratory pathology. *Russ Open Med J*. 2019;8:6–11.
52. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, et al. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians. 1998:127–37.

53. Penkowa M, Keller C, Keller P, et al. Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise. *FASEB J.* 2003; 17:2166–68.
54. PRISMA [Interne]. 2020.
55. Quintana FJ. Old dog, new tricks: IL-6 cluster signaling promotes pathogenic TH 17 cell differentiation. *Nat Immunol.* 2017;18:8–10.
56. Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, et al. Increased tumour necrosis factor- α plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. *Eur Respir J.* 2003;21:789–94.
57. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *International Journal of Biological Sciences.* 2012;8:1281–90.
58. Robinson MB, Deshpande DA, Chou J, et al. IL-6 trans-signaling increases expression of airways disease genes in airway smooth muscle. *Am J Physiol – Lung Cell Mol Physiol.* 2015;309: L129–38.
59. Rose-John S. Il-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: Importance for the proinflammatory activities of IL-6. *International Journal of Biological Sciences.* 2012;8:1237–47.
60. Russo P, Lamonaca P, Milic M, et al. Biomarkers of DNA damage in COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation: Integrating clinical parameters with genomic profiling. *Mutat Res – Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2019;843:111–7.
61. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research.* 2011;1813:878–8.
62. Selvarajah S, Todd I, Tighe PJ, et al. Multiple circulating cytokines are coelevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm.* 2016.
63. Silva BSA, Lira FS, Ramos D, et al. Severity of COPD and its relationship with IL-10. *Cytokine.* 2018;106:95–100.
64. Sin DD, Vestbo J. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2015:543–5.
65. Singh S, Verma SK, Kumar S, et al. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers. *Immunol Lett.* 2018;196:1–10.
66. Singh S, Verma SK, Kumar S, et al. Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Scand J Immunol.* 2017;85:130–7.
67. Sponder M, Campean IA, Emich M, et al. Long-term endurance training increases serum cathepsin S and decreases IL-6 and hsCRP levels. *J Sports Sci.* 2017;35:2129–34.
68. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol – Endocrinol Metab.* 2003.
69. Surkova EA, Kuzubova NA, Ses' TP, et al. Features of cytokine-mediated regulation of focal and systemic inflammation in COPD. *Med Immunol.* 2014;12:349.
70. Szczegieliński J, Bogacz K, Łuniewski J, et al. The influence of physiotherapy on the concentration of interleukin-8 in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol.* 2011;79:184–8.
71. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014:6.
72. Toll-Like Receptors Review. *InvivoGen.* 2012.
73. Trushina EY, Kostina EM, Molotilov BA, et al. Role of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 cytokines in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Immunol.* 2019;21:89–98.
74. Vitkina I, Denisenko Y, Davydova K. The changes in the profile of cytokines in progressing chronic obstructive pulmonary disease. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2016;6–8.
75. Wang H, Ying H, Wang S, et al. Imbalance of peripheral blood Th17 and Treg responses in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J.* 2015;9:330–41.
76. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine.* 2014;70:11–20.
77. Woodruff PG. Novel outcomes and end points: Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials. *Proceedings of the American Thoracic Society. American Thoracic Society.* 2011: 350–5.

Стаття надійшла до редколегії 18.09.2018

Прийнята до друку 10.12.2018

Підписана до друку 28.12.2018