

7. Jeong EH, Yang H, Kim JE, Lee KW. Safflower Seed Oil and Its Active Compound Acacetin Inhibit UVB-Induced Skin Photoaging. *J Microbiol Biotechnol*. 2020 Oct 28;30(10): -P.1567-1573.
8. Jiang S., Shi Z., Li C., Ma C., Bai X., Wang C. Hydroxysafflor yellow A attenuates ischemia/reperfusion-induced liver injury by suppressing macrophage activation. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2024; №7: -P.2595–2608.
9. Kim N.-H., Moon Y.-S., Park T.S., Son J.-H. Serotonins of safflower seeds play a key role in antiinflammatory effect in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *J. Plant. Biotechnol.* 2019; №42.-P.364–369.
10. Khémiri I, Essghaier B, Sadfi-Zouaoui N, Bitri L. Antioxidant and Antimicrobial Potentials of Seed Oil from *Carthamus tinctorius* L. in the Management of Skin Injuries. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Nov 4;2020.-P.410-415
11. Liu S., Wang Y., Wen H., Sun X., Wang Y. Hydroxysafflor Yellow A Inhibits TNF- $\alpha$ -Induced Inflammation of Human Fetal Lung Fibroblasts via NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2019;2019: -P.1–9.
12. Ma Y., Feng C., Wang J., Chen Z., Wei P., Fan A., Wang X., Yu X., Ge D., Xie H., et al. Hydroxylsafflower yellow A regulates the tumor immune microenvironment to produce an anticancer effect in a mouse model of hepatocellular carcinoma. *Oncol. Lett.* 2019; 17.-P.3503–3510.

УДК: 616.24-007

## ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ХОБЛ: ЗНАЧЕНИЕ ИЛ-8 И ИЛ-18 В СИСТЕМНОМ ВОСПАЛЕНИИ И СТРАТИФИКАЦИИ ТЯЖЕСТИ

Хамидуллаева Н.А., Арипова Т.У.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

### XULOSA

**Maqsad.** O'pka surunkali obstruktiv kasalligi (O'SOK) bilan kasallangan bemorlarning zardobidagi IL-8 va IL-18 darajalarini baholash hamda ularning klinik va funktional parametrlar bilan bog'liqligini aniqlash. Materiallar va usullar: Tadqiqotga O'SOK tashhisi tasdiqlangan 53 nafar bemor va 8 nafar sog'lom ko'ngilli jalg qilindi. IL-8 va IL-18 darajalari IFA usuli yordamida aniqlandi.

**Natijalar.** IL-8 va IL-18 darajalari zardobda nazorat guruhiga nisbatan O'SOK guruhida ishonchli ravishda yuqori bo'ldi (mos ravishda  $p=0,003$  va  $p=0,019$ ). IL-8 va S-reaktiv oqsil darajalari o'rtasida kuchli ijobjiy korrelyatsiya aniqlandi ( $\rho=0,983$ ;  $p=0,008$ ). IL-18 uchun esa xavf omillari soni bilan salbiy bog'lanish ( $\rho=-0,371$ ;  $p=0,049$ ) va MOS 25% ko'rsatkichi bilan ijobjiy bog'liqlikka moyillik kuzatildi.

**Xulosa.** IL-18 tizimli yallig'lanish uchun sezgir marker va O'SOK prognozining potentsial indikatori sifatida qaralishi mumkin. IL-8 yallig'lanish faolligini aks ettiradi, biroq funktional parametrlar bilan bog'lanmagan.

**Kalit so'zlar:** O'SOK, interleykin-8, interleykin-18, sitokinlar, tizimli yallig'lanish, inflamasoma, biomarkerlar.

### ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) остаётся одной из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире, с постоянно растущей заболеваемостью и увеличением бремени

### SUMMARY

**Objective.** To assess serum levels of IL-8 and IL-18 in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and determine their relationship with clinical and functional parameters.

**Materials and methods:** The study included 53 patients with confirmed COPD and 8 healthy volunteers. Serum IL-8 and IL-18 levels were measured by ELISA.

**Results.** Serum levels of IL-8 and IL-18 were significantly higher in the COPD group compared to the control group ( $p=0.003$  and  $p=0.019$ , respectively). A strong positive correlation was observed between IL-8 and C-reactive protein ( $\rho=0.983$ ;  $p=0.008$ ). For IL-18, there was a negative correlation with the number of risk factors ( $\rho=-0.371$ ;  $p=0.049$ ), and a positive tendency toward an association with MEF25%.

**Conclusions.** IL-18 may be considered a sensitive marker of systemic inflammation and a potential predictor of COPD prognosis. IL-8 reflects inflammatory activity but shows no association with functional respiratory parameters.

**Keywords:** COPD, interleukin-8, interleukin-18, cytokines, systemic inflammation, inflamasome, biomarkers.

для здравоохранения [1,2]. Патогенез ХОБЛ характеризуется комплексным воспалительным процессом, включающим как элементы врождённого, так и адаптивного иммунного ответа. Ключевыми патофизиологическими проявлениями являются инфильтра-

ция нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, ремоделирование дыхательных путей, деструкция альвеолярной структуры и фиброз [3,4].

В последние годы растёт интерес к оценке провоспалительных цитокинов как потенциальных биомаркеров тяжести, активности и прогноза заболевания. Среди них особое значение имеют интерлейкин-8 (ИЛ-8) и интерлейкин-18 (ИЛ-18), которые играют центральную роль в формировании воспалительного ответа при ХОБЛ.

ИЛ-8 (CXCL8) является ключевым хемокином, стимулирующим хемотаксис нейтрофилов к очагу воспаления, их активацию и высвобождение протеаз, таких как нейтрофильная эластаза и матриксные металлопротеазы, что способствует повреждению лёгочной ткани и прогрессированию заболевания [5,6]. Повышенные уровни ИЛ-8 в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже коррелируют с тяжестью заболевания, частотой обострений и снижением функции дыхания [7,8].

ИЛ-18, как представитель семейства ИЛ-1, активируется каспазой-1 через инфламмасомы и является важным медиатором поляризации Th1-клеточного ответа, индуцируя продукцию IFN- $\gamma$ . Он также участвует в IFN- $\gamma$ -независимых путях воспаления, влияя на экспрессию молекул адгезии, продукцию хемокинов и апоптоз клеток [9–11]. Исследования показывают, что повышенный уровень ИЛ-18 у пациентов с ХОБЛ ассоциирован с тяжестью заболевания, частотой обострений и нарушением функции лёгких [12].

Несмотря на накопленные знания, остаются нерешённые вопросы относительно дифференциальной роли ИЛ-8 и ИЛ-18, их взаимосвязи с клинико-функциональными параметрами, а также потенциала использования в качестве стратификационных и прогностических биомаркеров.

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровни ИЛ-8 и ИЛ-18 в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ и установить их взаимосвязь с клинико-анамнестическими и функциональными параметрами.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование было выполнено в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз в сотрудничестве с РСНПМЦФ и П. Дизайн исследования: случай-контроль. В исследование были включены 53 пациента с подтверждённым диагнозом

ХОБЛ в фазе обострения, находившиеся на лечении в пульмонологическом отделении РСНПМЦФ и П в период с декабря 2024 по март 2025 года. Средний возраст участников исследования составил  $68,3 \pm 6,0$  лет. Из них 51 человек (96,2%) были мужчины, и 2 человека (3,8%) – женщины. С целью обеспечения однородности выборки и вследствие ограниченного числа женщин в исследовании анализ цитокинового профиля был проведён только у мужчин. У большинства пациентов отмечалось наличие факторов риска, включая наследственность, курение, профессиональные вредности и сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы. В качестве референс-контроля была отобрана группа из 8 условно здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту ( $67,7 \pm 6,9$  лет) и полу (100% мужчины), не имевших клинико-функциональных признаков заболеваний органов дыхания.

У всех больных оценивались клинико-анамнестические данные (возраст, индекс курения, профессиональные вредности и др.), функция внешнего дыхания (ОФВ1, ЖЕЛ, индекс Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ), ПСВ, МОС25%, МОС50%, МОС75%, СОС25%-75%) в соответствии с рекомендациями ERS/ATS и лабораторные анализы (ОАК, СРБ, фибриноген, РФ).

Уровни ИЛ-8 и ИЛ-18 в сыворотке крови определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов «Вектор-Бест» (Россия), строго по инструкции производителя.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе JASP (версия 0.95). Нормальность распределения данных оценивалась с использованием критерия Шапиро–Уилка, по результатам которого было выявлено отклонение от нормального распределения. С учётом этого, а также малого размера выборок, для анализа применялись непараметрические методы: описательная статистика, U-тест Манна–Уитни и корреляционный анализ по Спирману.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования было выявлено, что уровни ИЛ-8 и ИЛ-18 в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ выше, чем в контрольной группе. При этом, медиана ИЛ-8 у пациентов с ХОБЛ составила 4,54 [3,81–5,27] пг/мл против 2,88 [2,13–3,63] пг/мл в контроле, а ИЛ-18 – 185,1 [135,1–235,2] пг/мл против 120,6 [76,4–164,8] пг/мл соответственно (таблица 1).

Таблица 1

#### Описательная статистика ИЛ-8 и ИЛ-18 в сыворотке

Показатель	Контрольная группа n=8	ХОБЛ n=53	p-значение
Возраст, лет	68,0 [59–76]	68,0 [51–77]	0,08
ИЛ-8 (пг/мл)	2,88 [2,13–3,63]	4,54 [3,81–5,27]	<0,003
ИЛ-18 (пг/мл)	120,6 [76,4–164,8]	185,1 [135,1–235,2]	<0,019

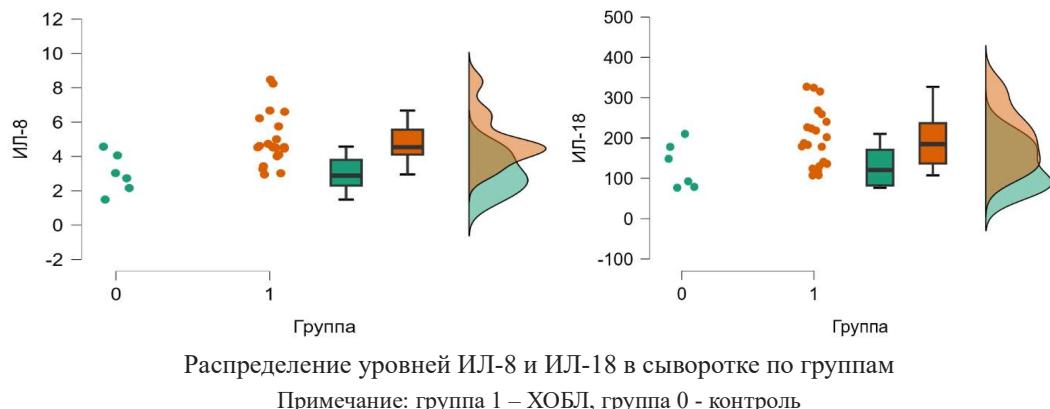
Примечание: статистическая значимость различий между группами оценивалась с использованием U-критерия Манна–Уитни.

Визуальный анализ распределения уровней цитокинов также подтвердил эти различия. На графиках

(см. рис.) видно, что уровни ИЛ-8 и ИЛ-18 у пациентов с ХОБЛ имеют более высокие медианные значе-

ния и межквартильный разброс, чем в контрольной группе. При этом распределение ИЛ-8 демонстрирует широкий спектр значений у больных ХОБЛ, а рас-

пределение ИЛ-18 – системное смещение в сторону высоких значений.



Применение U-теста Манна–Уитни показало достоверное повышение уровня ИЛ-8 в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой ( $U = 19.00$ ,  $p = 0.003$ ). Аналогичная картина отмечена и для ИЛ-18 ( $U = 29.00$ ,  $p = 0.019$ ) (таблица 1).

Корреляционный анализ с поправкой на возраст и ИМТ выявил сильную положительную связь между уровнем ИЛ-8 и С-реактивного белка (СРБ) ( $\rho = 0.983$ ;  $p = 0.008$ ), что отражает активность нейтрофильного воспаления и подтверждает, что ИЛ-8 является маркером системного воспаления, тесно связанным с фазой острого воспалительного ответа.

ИЛ-18 продемонстрировал тренд к аналогичной положительной связи с СРБ ( $\rho = 0.859$ ;  $p = 0.071$ ), отражая вовлечённость инфламмасомного компонента воспаления. Кроме этого, была выявлена статистически значимая обратная связь между уровнем ИЛ-18 и количеством факторов риска, включающих курение, наследственность и профессиональные вредности ( $\rho = -0.371$ ,  $p = 0.049$ ). Также наблюдалась тенденция к положительной связи между ИЛ-18 и показателем МОС25% ( $\rho = 0.310$ ,  $p = 0.086$ ). Однако, между ИЛ-8 и ИЛ-18 корреляции выявлено не было, что подтверждает различие в механизмах активации данных цитокинов (таблица 2).

Таблица 2

Корреляционный анализ с поправкой на возраст и ИМТ

Пара переменных	Коэффициент Спирмана ( $\rho$ )	р-значение
ИЛ-8 – ИЛ-18	0.096	0.312
ИЛ-8 – СРБ	0.983	<0.008
ИЛ-18 – СРБ	0.859	0.071
ИЛ-18 – количество факторов риска (1,2 или 3)	-0.371	<0.049
ИЛ-18 – МОС25%	0.310	0.086

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании установлено, что уровни ИЛ-8 и ИЛ-18 в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ достоверно значимо превышают показатели контрольной группы, что подтверждает их вовлечённость в системное воспаление и согласуется с современными представлениями о патогенезе заболевания [1–6]. Наличие статистически значимой сильной корреляции между ИЛ-8 и СРБ, а также тенденции к аналогичной связи с ИЛ-18 указывает на высокую активность воспалительного процесса. Это подтверждает, что обследуемая когорта пациентов находилась в фазе обострения заболевания. В этой фазе повышенная экспрессия ИЛ-8 может отражать активацию нейтрофильного звена иммунного ответа, в то время как ИЛ-18, вероятно, участвует в механизмах, связанных с инфламмасомами и клеточным иммунитетом.

В отличие от ИЛ-8, ИЛ-18 проявил более слож-

ный паттерн ассоциаций: его концентрация обратно коррелировала с числом факторов риска, включающих курение, отягощённый семейный анамнез бронхолегочных патологий и профессиональные вредности, что может указывать на снижение инфламмасомного ответа при длительном воздействии повреждающих факторов, либо на смещение воспалительной активности в другие цитокиновые оси, такие как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 или ИЛ-17. Это также подтверждается данными литературы, где снижение ИЛ-18 ассоциируется с иммунной дисрегуляцией и развитием тяжёлых, эмфизематозных фенотипов ХОБЛ [6]. Дополнительно была выявлена тенденция к положительной связи между ИЛ-18 и показателем МОС25%, что указывает на возможное участие ИЛ-18 в ранних этапах воспаления до развития выраженной бронхиальной обструкции.

Таким образом, результаты исследования позво-

ляют рассматривать ИЛ-18 как более перспективный биомаркер стратификации пациентов с ХОБЛ, тогда как ИЛ-8 остаётся универсальным маркером воспаления, но без чёткой связи с клинико-анамнестическими и функциональными показателями.

#### ВЫВОДЫ

1. Уровни ИЛ-8 и ИЛ-18 у пациентов с ХОБЛ достоверно выше, чем в контрольной группе, что подтверждает наличие системного воспаления.

2. ИЛ-8 демонстрирует тесную связь с уровнем С-реактивного белка и отражает нейтрофильный компонент воспаления, однако не коррелирует с клинико-анамнестическими показателями и функциональными параметрами дыхания.

3. ИЛ-18 коррелирует с числом факторов риска и функциональными параметрами лёгких, что указывает на его потенциал в качестве биомаркера для стратификации и прогноза течения ХОБЛ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):18–27. doi:10.1016/j.jaci.2019.11.003
2. Barnes PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;41(6):631–638. doi:10.1165/rcmb.2009-0055RT
3. Che L, et al. IL-8 and IL-1 $\beta$  expression in bronchial epithelial cells in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:2045–2055. doi:10.2147/COPD.S307390
4. Di Stefano A, et al. Role of interleukin-8 in the pathogenesis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 2004;125(5):2301–2308. doi:10.1378/chest.125.5.2301
5. Gilowska I, et al. CXCL8 (interleukin 8) – the key inflammatory mediator in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Exp Med Biol.* 2014;799:1–11. doi:10.1007/978-3-319-03335-9\_1
6. Higham A, Quinn AM, Singh D. Interleukin-8 and neutrophil extracellular traps in COPD. *Eur Respir J.* 2022;59(5):2101986. doi:10.1183/13993003.01986-2021
7. Jang AS, et al. Association of serum cytokines with COPD severity and exacerbations. *Respir Res.* 2023;24(1):42. doi:10.1186/s12931-023-02438-9
8. Keir HR, et al. CXCL8-dependent and -independent neutrophil activation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2020;56(4):2000583. doi:10.1183/13993003.00583-2020
9. Martínez-García MA, et al. Systemic inflammation markers and IL-18 in stable COPD: clinical implications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1377–1388. doi:10.2147/COPD.S252115
10. Tkacz J, et al. Serum biomarkers in COPD: clinical utility of IL-8 and IL-18. *BMC Pulm Med.* 2022;22:18. doi:10.1186/s12890-022-01827-y
11. Zhang J, et al. The significance of serum interleukin-8 in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1095–1102. doi:10.2147/COPD.S163056
12. Zhou M, Lin W, Tian T, Zhang J. IL-18 induces emphysema via IFN- $\gamma$  and neutrophilic inflammation in COPD models. *Front Immunol.* 2023;14:1189704. doi:10.3389/fimmu.2023.1189704