

УДК 616.24-008.811.6-036.12-022.7:616-071

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-32-36

ВЫДЕЛЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ROC-АНАЛИЗА

Т.И.Виткина, Е.В.Кондратьева

*Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г*

РЕЗЮМЕ. Цель. Выявление ключевых диагностических критериев хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** Обследовано 112 больных ХОБЛ лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести, и 32 относительно здоровых добровольца с отсутствием нарушений функций внешнего лёгочного дыхания. Методом проточной цитофлуориметрии определяли уровень IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- α , IFN- γ , TGF- β 1 и CD4⁺CD126⁺ клеток. Проксидантные и антиоксидантные маркеры окислительного стресса 8-ОН-дезоксигуанозин, протеин карбонил, глутатион, глутатион редуктаза, глутатион пероксидаза, тиоредоксин-1 и тиоредоксин редуктаза-1 оценивали иммуноферментным анализом. **Результаты.** Выявлено наличие высокоранговых корреляций провоспалительного звена иммунитета и компонентов прооксидантной системы, что свидетельствует о наличии системных альтеративных процессов у пациентов с ХОБЛ. На базе ROC-анализа выделены ключевые биомаркеры у пациентов с ХОБЛ стабильного течения: 8-ОН-дезоксигуанозин, CD4⁺CD126⁺ клетки, IL-17 и тиоредоксин, установлены их пороговые уровни. **Заключение.** Рекомендуемые диагностические критерии позволят оптимизировать терапевтические стратегии при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, пероксидативный баланс, биомаркеры, ROC-анализ.

DETECTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE BIOMARKERS USING ROC-ANALYSIS

T.I.Vitkina, E.V.Kondratyeva

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of
Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

SUMMARY. Aim. To identify key diagnostic criteria for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and methods.** We examined 112 patients with mild, moderate and severe COPD and 32 relatively healthy volunteers with no disturbances in the lung function. The level of IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- α , IFN- γ , TGF- β 1 and CD4⁺CD126⁺ cells was determined by means of flow cytometry method. Prooxidant and antioxidant markers of oxidative stress 8-OH-deoxyguanosine, protein carbonyl, glutathione, glutathione reductase, glutathione peroxidase, thioredoxin-1, and thioredoxin reductase-1 were assessed by enzyme immunoassay. **Results.** The presence of high-ranking correlations of the proinflammatory link of immunity and components of the prooxidant system was revealed, which indicates the presence of systemic alterative processes in patients with COPD. Based on ROC-analysis, key biomarkers were identified in patients with stable COPD: 8-OH-deoxyguanosine, CD4⁺CD126⁺ cells, IL-17, and thioredoxin, and their threshold levels were established. **Conclusion.** The recommended diagnostic criteria will optimize the therapeutic strategies for COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, peroxidative balance, biomarkers, ROC-analysis.

Контактная информация

Татьяна Исааковна Виткина, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: tash30@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Tatiana I. Vitkina, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: tash30@mail.ru

Для цитирования:

Виткина Т.И., Кондратьева Е.В. Выделение биомаркеров хронической обструктивной болезни легких с применением ROC-анализа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.32–36. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-32-36

For citation:

Vitkina T.I., Kondratyeva E.V. Detection of chronic obstructive pulmonary disease biomarkers using ROC-analysis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):32–36 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-32-36

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется переходом от локального воспалительного ответа к хроническому стойкому воспалительному процессу [1, 2]. Воспаление при ХОБЛ представляет собой иммунопатологический процесс, в котором принимают участие факторы специфического и неспецифического иммунного ответа [3]. Индуцированные при этом медиаторы воспаления, такие как TNF- α , IL-6, IL-8, активируют нейтрофилы, резидентные макрофаги, Th1, Th2 и Th17 лимфоциты, включающие механизмы аутокринной и паракринной регуляции воспаления. Важным патогенетическим звеном прогрессирования ХОБЛ являются нарушения баланса в системе свободно-радикального окисления. Активные формы кислорода участвуют в инициации воспалительных реакций в легких, что приводит к усилению экспрессии генов провоспалительных медиаторов [4]. Контроль со стороны тиолдисульфидной системы и регуляторного звена иммунитета на начальном этапе помогает сдерживать процессы перекисидации биоорганических молекул и развития воспаления, но при прогрессировании патологии наблюдается усиление альтеративных процессов. Выделение биомаркеров, характеризующих течение воспалительного процесса, является важной задачей в формировании терапевтических стратегий при ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

Исследование осуществлялось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.) с одобрения Этического комитета. В исследование включены 112 больных ХОБЛ лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести. На проведение обследования от каждого пациента было получено добровольное информированное согласие. Все больные данных подгрупп были сопоставимы по возрастному и половому критериям. Средний возрастной показатель пациентов с ХОБЛ составлял $57,5 \pm 4,8$ года. В контрольную группу вошли 32 относительно здоровых человека с отсутствием нарушений функций внешнего дыхания, средний возраст которых составил $42,0 \pm 3,4$ года. Диагностику ХОБЛ проводили на основании данных анамнеза, объективного осмотра, пикфлоуметрии, спирографии (спирограф FUKUDA, Япония) с выполнением бронхолитического теста, результатов тестирования с помощью модифицированного вопросника British Medical Research Council (mMRC) и вопросника COPD Assessment Test (CAT), рентгеновского и клиничко-лабораторного исследования.

Уровни IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- α , IFN- γ и TGF- β 1 определяли методом проточной цитофлуориметрии по принципу мультиплексного количественного анализа (цитометр BD FACS Cantol II; тест-система Cytometric Bead Array, фирма BD, США). Для обработки данных использовалась программа FACS 3.0 (фирма BD, США).

Для определения CD-антигенов на клеточной по-

верхности Т-клеток применяли меченые моноклональные антитела CD45 (APC-H7), CD4 (PE-Cy7, CD126 (APC), экспрессию клонально-детерминированных маркёров устанавливали с помощью проточного цитометра BD FACS Canto II с применением реагентов фирмы BD (США). Полученные результаты обрабатывали и систематизировали с помощью программы FACS Diva (фирма BD, США). Уровни клеток, несущих на клеточной мембране исследуемые антигены, выражали в процентах.

С применением иммуноферментного анализа в периферической крови исследованы прооксидантные и антиоксидантные маркёры окислительного стресса: 8-OH-дезоксигуанозин (8-OHdG), протеин карбонил, глутатион, глутатион редуктаза, глутатион пероксидаза, тиоредоксин-1 и тиоредоксин редуктаза-1 (North-west Life Science Specialties, USA).

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft). Для изучения взаимосвязей между адаптивным звеном иммунитета и параметрами окислительного стресса использовали корреляционный анализ по Спирмену. ROC-анализ проводился с целью выявления ключевых биологических маркёров прогрессирования ХОБЛ. Оценивали чувствительность, специфичность, порог отсека (cut-off) и AUC (площадь под ROC-кривой).

Результаты исследования и их обсуждение

Как показал анализ, наибольшим числом корреляционных связей при ХОБЛ обладают 8-OH-дезоксигуанозин, CD4⁺CD126⁺ клетки, тиоредоксин-1 и IL-17. 8-OH-дезоксигуанозин, характеризующий окислительное повреждение ДНК, обладает положительной корреляцией с IL-6 ($r=0,88$), IL-21 ($r=0,89$), IL-17A ($r=0,91$) и CD4⁺CD126⁺ ($r=0,85$) клетками, что свидетельствует об ассоциации процессов повреждения биомолекул и системного воспаления при ХОБЛ. Высокие коэффициенты корреляции провоспалительного цитокина IL-17A и IL-6 с 8-OH-дезоксигуанозином обусловлены значимой ролью данных регуляторов в интенсификации процессов окислительного повреждения геномного аппарата клеток [5]. Возрастание уровня 8-OH-дезоксигуанозина связано с высокой концентрацией гидроксильного радикала, который, воздействуя на процессы модификации дезоксирибонуклеотидов, способен индуцировать не только экспрессию провоспалительного звена адаптивного иммунитета, но и включать апоптотические механизмы клеточной гибели [6]. Отрицательная связь 8-OH-дезоксигуанозина с цитокином IL-10 ($r=-0,63$) демонстрирует подавление процессов регулирования иммунного ответа при высокой интенсивности перекисидативных процессов.

Клетки, экспрессирующие на своей клеточной мембране рецепторы к интерлейкину-6, обладают обратной пропорциональной связью с компонентами тиолдисульфидной системой, такими как тиоредоксин-1 ($r=-0,64$) и глутатион пероксидаза ($r=-0,57$). Увеличение

уровня CD4⁺CD126⁺ клеток связано с возрастанием роли данных клеток в прогрессировании системного воспаления при ХОБЛ [7]. CD4⁺CD126⁺ клетки положительно связаны с протеин карбонилем (показателем необратимого карбонилирования белковых молекул) ($r=0,64$), который, в свою очередь, коррелирует с интерлейкином-17A ($r=0,76$). Повышение концентрации данного цитокина указывает на наличие процессов альтернативной бласттрансформации Т-лимфоцитов в Th17 клеточный тип [8]. Положительная динамика IL-17A у пациентов с ХОБЛ тяжелой степени тяжести и его отрицательная связь с тиоредоксином-1 ($r=-0,83$) доказывает его важную роль в патогенезе данного заболевания. TGF- β 1 обладает обратно пропорциональ-

ной связью с компонентами тиолдисульфидной системы антиоксидантной защиты, такими как тиоредоксин-1 ($r=-0,87$) и глутатион пероксидаза ($r=-0,51$). Высокая концентрация данного медиатора воспаления приводит к гиперактивации и пролиферации фибробластов соединительной ткани лёгких, способствуя ремоделированию альвеолярного эпителия и развитию необратимых фиброзных изменений [3].

Исходя из количества формируемых взаимодействий и их величины, 8-ОН-дезоксигуанозин, тиоредоксин-1, IL-17 и CD4⁺CD126⁺ клетки могут быть рассмотрены в качестве ключевых биологических маркёров ХОБЛ. Для подтверждения данного факта проведен ROC-анализ (табл.).

Таблица

Результаты ROC-анализа триггерных параметров воспаления и окислительного стресса

Параметры	AUC	Порог	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Тиоредоксин-1	0,86	12,9 нг/мл	81	95
8-ОН-дезоксигуанозин	0,95	14,2 нг/мл	85	97
IL-17	0,93	405,33 пг/мл	90	96
CD4 ⁺ CD126 ⁺ клетки	0,79	2,25%	77	96

Тиоредоксин-1, значимый окислительно-восстановительный компонент антиоксидантной защиты [9–11], повышается у пациентов с ХОБЛ в сравнении с группой контроля (cut-off – 12,9 нг/мл; AUC=0,86; $p<0,05$; очень хорошее качество модели). Данный показатель имеет обратную связь средней силы с IL-17 и TGF- β 1, что обусловлено репаративными процессами и усилением процессов контроля за интенсивностью иммунного ответа. Уровень IL-17 повышался в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ тяжелой степени тяжести, что позволило предполагать влияние данного медиатора на хронизацию воспаления (cut-off – 405,33 пг/мл, AUC=0,93; $p<0,05$; отличное качество модели). С прогрессированием патологии наблюдается положительная динамика 8-ОН-дезоксигуанозина в периферической крови пациентов с ХОБЛ. Данный показатель в значительной мере отражает степень углубления процессов оксидативного повреждения биоорганических молекул у больных ХОБЛ (cut-off – 14,2 нг/мл; AUC=0,95; $p<0,05$; отличное качество модели). Уровень CD4⁺CD126⁺ клеток лимфоцитарного пула возрастает вместе с концентрацией в крови провоспалительного IL-6, что свидетельствует о важности данного медиатора в развитии системного воспаления у пациентов с ХОБЛ (cut-off – 2,25%; AUC=0,79; $p<0,05$; хорошее качество модели).

Значимым механизмом прогрессирования ХОБЛ у пациентов являются нарушение перекисного баланса между прооксидантной и антиоксидантной системами и неконтролируемый синтез провоспалительных цитокинов. Активная продукция медиаторов воспаления, таких как IL-6 и IL-17 вызывают гиперактивацию лим-

фоцитарного пула адаптивного иммунитета и переход локальных изменений в системный характер. В выборе стратегии иммунного ответа принимают участие кислородные метаболиты, продуцируемые клетками лимфоцитарного и миелоидного ряда. Авангардом развития окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ являются резидентные макрофаги и нейтрофилы периферической крови, мигрирующие в очаг воспаления под действием хемоаттрактантов, вырабатываемых альвеолярными клетками. У пациентов с ХОБЛ наблюдается интенсификация данных процессов и смещение равновесия в сторону оксидативного повреждения биоорганических молекул. Гиперактивация и гиперпродукция провоспалительного звена иммунитета вызывает неконтролируемые процессы генерации свободных радикалов клетками врожденного и адаптивного иммунитета [6]. В свою очередь окислительный стресс может регулировать модификации ядерных гистонов, приводящие к индукции провоспалительных медиаторов, таких как IL-6, IL-17A, IL-21 [2, 12, 13].

Защитным механизмом от избыточного оксидативного повреждения биомолекул выступает тиолдисульфидное звено антиоксидантной защиты. Один из его ключевых участников – тиоредоксин – принимает участие не только в восстановлении перекисного гомеостаза клетки, но в репарации поврежденной ДНК [4]. Репарация поврежденной ДНК способна не только препятствовать включению апоптотических механизмов клеточной гибели, но и запустить экспрессию противовоспалительных цитокинов, таких как IL-4, IL-10 и TGF- β 1 [14]. Данные молекулы, которые продуцируются в основном регуляторными Т-клетками, на-

правлены на сдерживание процессов бесконтрольной активации лимфоцитарного пула и дифференцировку Т-хелперов 17-го типа, функция которых – продукция IL-17 и смена патогенетических механизмов воспаления. Однако в случае дисрегуляции воспалительного процесса провоспалительные цитокины стимулируют транслокацию восстановленного тиоредоксина в ядро и активацию стресс-индуцируемых транскрипционных факторов AP-1, HSF1, NF- κ B, p53. Редокс-регулируемая активация p53 вызывает арест клеточного цикла в G1 фазе и подавление пролиферации клеток через ингибитор циклин-зависимых киназ. Арест клеточного цикла дает время для синтеза ферментов антиоксидантной защиты и репарации ДНК, тогда как значительные повреждения ДНК вызывают апоптоз [4].

Заключение

Таким образом, наличие положительной корреляции провоспалительного звена иммунитета и компонентов прооксидантной системы доказывает наличие системных альтеративных процессов у пациентов с ХОБЛ. Изменения в антиоксидантном и цитокинном статусе больных ХОБЛ свидетельствует не только о смещении перекисного баланса и повышении

концентрации кислородных метаболитов, но и прогрессировании системного воспаления в условиях бесконтрольной активации адаптивного звена иммунитета. Кумуляция продуктов перекисидации биомолекул, дисбаланс в прооксидантно-антиоксидантной системе и изменение патогенетического механизма развития воспаления приводит к утяжелению течения бронхолёгочной патологии. На базе ROC анализа выделены ключевые биомаркеры у пациентов с ХОБЛ стабильного течения: 8-ОН-дезоксигуанозин, CD4⁺CD126⁺ клетки, IL-17 и тиоредоксин, установлены их диагностические пороги.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Анаев Э.Х. Биологические маркеры при хронической обструктивной болезни лёгких // Практическая пульмонология. 2018. №1. С.26–32. EDN: OVTGDL.
2. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol.138, Iss.1. P.16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
3. Ni L., Dong Ch. Roles of myeloid and lymphoid cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // Front. Immunol. 2018. Vol.9. Article number: 1431. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01431>
4. Boukhenouna S., Wilson A., Bahmed K., Kosmider B. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease // Oxid. Med. Cell. Longev. 2018. Article number: 5730395. <https://doi.org/10.1155/2018/5730395>
5. Nurwidya F., Damayanti T., Yunus F. The role of innate and adaptive immune cells in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). 2016. Vol.79, Iss.1. P.5–13. <https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.1.5>
6. Otasevic V., Vucetic M., Grigorov I., Martinovic V., Stancic A. Ferroptosis in different pathological contexts seen through the eyes of mitochondria // Oxid. Med. Cell. Longev. 2021. Article number: 5537330. <https://doi.org/10.1155/2021/5537330>
7. Rahman I., Adcock I. M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD // Eur. Respir. J. 2006. Vol.28. P.219–242. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00053805>
8. Antus B., Kardos Z. Oxidative stress in COPD: molecular background and clinical monitoring // Curr. Med. Chem. 2015. Vol.22, Iss.5. P.627–650. <https://doi.org/10.2174/092986732205150112104411>
9. Mahmood D.F.D., Abderrazak A., El Hadri K., Simmet T., Rouis M. The thioredoxin system as a therapeutic target in human health and disease // Antioxid. Redox Signal. 2013. Vol.19, Iss.11. P.1266–1303. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4757>
10. El Hadri K., Smith R., Duplus E., El Amri C. Inflammation, oxidative stress, senescence in atherosclerosis: Thioredoxine-1 as an emerging therapeutic target // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol.23, Iss.1. Article number: 77. <https://doi.org/10.3390/ijms23010077>
11. Mohamed I.N., Li L., Ismael S., Ishrat T., El-Remessy A.B. Thioredoxin interacting protein, a key molecular switch between oxidative stress and sterile inflammation in cellular response // World J. Diabetes. 2021. Vol.12, Iss.12. P.1979–1999. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i12.1979>
12. Pichavant M., Rémy G., Bekaert S., Le Rouzic O., Kervoeze G., Vilain E., Just N., Tillie-Leblond I., Trottein F., Cataldo D., Gosset P. Oxidative stress-mediated iNKT-cell activation is involved in COPD pathogenesis // Mucosal Immunol. 2014. Vol.7, Iss.3. P.568–578. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.75>
13. Rossman M.J., Groot H.J., Reese V., Zhao J., Amann M., Richardson R.S. Oxidative stress and COPD: The effect

of oral antioxidants on skeletal muscle fatigue // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2013. Vol.45, Iss.7. P.1235–1243. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182846d7e>

14. Eeden S., Sin D.D. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: A lung and systemic process // *Can. Respir. J.* 2013. Vol.20, Iss.1. P.27–29. <https://doi.org/10.1155/2013/509130>

REFERENCES

1. Anaev E.Kh. [Biological markers of chronic obstructive pulmonary disease]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2018; (1):26–32 (in Russian).
2. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138(1):16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
3. Ni L., Dong Ch. Roles of myeloid and lymphoid cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1431. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01431>
4. Boukhenouna S., Wilson A., Bahmed K., Kosmider B. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018; 5730395. <https://doi.org/10.1155/2018/5730395>
5. Nurwidya F., Damayanti T., Yunus F. The role of innate and adaptive immune cells in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)* 2016; 79(1):5–13. <https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.1.5>
6. Otasevic V., Vucetic M., Grigorov I., Martinovic V., Stancic A. Ferroptosis in different pathological contexts seen through the eyes of mitochondria. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 5537330. <https://doi.org/10.1155/2021/5537330>
7. Rahman I., Adcock I. M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 28:219–242. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00053805>
8. Antus B., Kardos Z. Oxidative stress in COPD: molecular background and clinical monitoring. *Curr. Med. Chem.* 2015; 22(5):627–650. <https://doi.org/10.2174/092986732205150112104411>
9. Mahmood D.F.D., Abderrazak A., El Hadri K., Simmet T., Rouis M. The thioredoxin system as a therapeutic target in human health and disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2013; 19(11):1266–1303. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4757>
10. El Hadri K., Smith R., Duplus E., El Amri C. Inflammation, oxidative stress, senescence in atherosclerosis: Thioredoxine-1 as an emerging therapeutic target. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(1):77. <https://doi.org/10.3390/ijms23010077>
11. Mohamed I.N., Li L., Ismael S., Ishrat T., El-Remessy A.B. Thioredoxin interacting protein, a key molecular switch between oxidative stress and sterile inflammation in cellular response. *World J. Diabetes* 2021; 12(12):1979–1999. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i12.1979>
12. Pichavant M., Rémy G., Bekaert S., Le Rouzic O., Kervoeze G., Vilain E., Just N., Tillie-Leblond I., Trottein F., Cataldo D., Gosset P. Oxidative stress-mediated iNKT-cell activation is involved in COPD pathogenesis. *Mucosal Immunol.* 2014; 7(3):568–578. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.75>
13. Rossman M.J., Groot H.J., Reese V., Zhao J., Amann M., Richardson R.S. Oxidative stress and COPD: The effect of oral antioxidants on skeletal muscle fatigue. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2013; 45(7):1235–1243. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182846d7e>
14. Eeden S., Sin D.D. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: A lung and systemic process. *Can. Respir. J.* 2013; 20(1):27–29. <https://doi.org/10.1155/2013/509130>

Информация об авторах:

Татьяна Исааковна Виткина, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: tash30@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1009-9011>

Елена Викторовна Кондратьева, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

Author information:

Tatiana I. Vitkina, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: tash30@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1009-9011>

Elena V. Kondratyeva, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru