

МАРКЕРЫ ОКСИДАТИВНОГО И НИТРОЗИВНОГО СТРЕССА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Климанов И.А.¹, Соодаева С.К.¹, Попова Н.А.¹, Татаурова Н.Н.¹, Хорошаева А.В.¹

¹ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, e-mail: igorklimanov@yandex.ru

В обзоре показано, что в настоящее время большое внимание уделяется изучению прогностических и диагностических маркеров оксидативного и нитрозивного стресса (ОС и НС) при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме (ХОБЛ и БА). Представлены основные маркеры НС и ОС, определяемые в различных биологических средах. Обоснована значимость сайтспецифических неинвазивных маркеров ОС и НС в респираторном тракте (РТ) при ХОБЛ и БА. Произведена оценка сложности определения показателей высокореактивных активных форм кислорода и азота (АФК и АФА) в клинической практике. Показана значимая роль конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), как предпочтительной биологической среды для определения сайтспецифических маркеров ОС и НС при заболеваниях органов дыхания. Обоснована предпочтительность выбора в качестве объекта исследования стабильных метаболитов АФК и АФА, в частности стабильных метаболитов оксида азота (нитрат- и нитрит-анионы, 3-нитротирозин, нитросотиолы). Подчеркнута важность одновременного определения нескольких маркеров ОС и НС. Отмечена необходимость дальнейшего поиска и изучения динамики изменения прогностических и диагностических маркеров ОС и НС при ХОБЛ и БА.

Ключевые слова: нитрозивный стресс, оксидативный стресс, маркеры, ХОБЛ, БА, АФК, АФА.

MARKERS OF OXIDATIVE AND NITROSIVE STRESS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND BRONCHIAL ASTHMA

Klimanov I.A.¹, Soodaeva S.K.¹, Popova N.A.¹, Tataurova N.N.¹, Khoroshaeva A.V.¹

¹Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Pulmonology" of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, e-mail: igorklimanov@yandex.ru

The review shows that currently much attention is paid to the study of prognostic and diagnostic markers of oxidative and nitrosive stress (OS and NS) in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma (COPD and BA). The main markers of NS and OS, determined in various biological media, are presented. The significance of place-specific non-invasive markers of OS and NS in the respiratory tract in COPD and BA has been substantiated. The complexity of determining the parameters of highly reactive reactive oxygen and nitrogen species in clinical practice was assessed. The significant role of exhaled air condensate as a preferred biological medium for determining site-specific markers of OS and NS in diseases of the respiratory system is shown. The preference of choosing stable metabolites of ROS and AFA, in particular, stable nitric oxide metabolites (nitrate and nitrite anions, 3-nitrotyrosine, nitrosothiols) as an object of study, has been substantiated. The importance of simultaneous determination of several OS and NS markers is emphasized. The need for further search and study of the dynamics of changes in prognostic and diagnostic markers of OS and NS in COPD and BA was noted.

Keywords: nitrosive stress, oxidative stress, markers, COPD, BA, ROS, RNS.

Свободнорадикальное окисление и продукция активных форм кислорода и азота (АФК и АФА) является неотъемлемой частью метаболизма клеток. АФК и АФА образуются в ходе аэробного дыхания митохондрий, при «дыхательном взрыве» фагоцитирующих клеток, работе NO-синтаз, в процессе метаболизма арахидоновой кислоты, перекисного окисления липидов, аутоокисления катехоламинов и т.д. Однако избыточная продукция АФК и АФА, особенно в сочетании с недостаточностью компенсаторных возможностей систем антиоксидантной защиты, способна приводить к развитию новых и/или усугублению

уже существующих патологических изменений в организме посредством оксидативного стресса (ОС) [1-3].

В настоящее время ОС рассматривается в качестве неспецифического патологического процесса, сопровождающего целый спектр заболеваний. Обычно ОС определяется как дисбаланс в системе «оксиданты – антиоксиданты», обусловленный чрезмерным повышением продукции АФК и АФА наряду со снижением активности антиоксидантных систем [4; 5].

Наиболее значимую роль ОС и НС играют в молекулярных механизмах патогенеза заболеваний респираторного тракта. Это связано с анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания, а также экзо- и эндогенными факторами активации СРП в респираторных путях. Респираторная система занимает особое место с точки зрения возможности протекания процессов свободнорадикального окисления [5-7]. В легких непосредственно осуществляется контакт тканей с кислородом воздуха – инициатором и участником окисления, который проникает через мембраны альвеол. Интенсификации СРП способствуют также воздействие экологически неблагоприятных факторов окружающей среды (загрязнение воздуха выбросами транспорта и промышленных предприятий, радиационное и ультрафиолетовое излучение), ксенобиотики (лекарства, анестетики, промышленные растворители, пестициды, и др.), чрезмерная физическая нагрузка, стрессы и т.д. [5-7]. Большое значение придается микросомальному окислению, ксантинооксидазе, метаболизму арахидоновой кислоты, мутации генов ферментов микросомальной монооксигеназной системы - цитохрома P450 1A1, 1A2, 1A6, 2E1, микросомальной эпоксидгидролазы; антиоксидантной системы - экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы (СОД), глутатион-S-трансферазы, глутаматтрансферазы, глутатионпероксидазы и др., а также гена NO-синтазы [5-7]. Установлено, что большинство заболеваний респираторного тракта (РТ) сопровождается интенсификацией свободнорадикальных процессов на разных уровнях биологической организации организма с одновременным напряжением и последующим угнетением различных звеньев антиоксидантной защиты [6-8].

В последнее десятилетие пристальное внимание уделяется изучению молекулярных механизмов развития ОС и НС при ХОБЛ и БА, выявлению прогностических и диагностических маркеров в различных биологических средах с целью выяснения возможностей терапевтического влияния на различные звенья ОС и НС. Известно, что как ОС, так и НС неотъемлемо связаны с развитием и течением воспалительных и других патофизиологических механизмов, являющихся патогенетическими звеньями развития заболевания [9-11].

Цель исследования. Целью исследования явилось изучение прогностических и диагностических маркеров оксидативного и нитрозивного стресса при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме.

Материалы и методы. В качестве основного источника медицинских данных при голографическом анализе литературных данных по исследуемой проблематике нами использовалась база PubMed. Глубина поиска составила 32 года (с 1990 по 2022 г.). В качестве ключевых слов использовались следующие: оксидативный стресс, нитрозивный стресс, оксид азота, активные формы кислорода, активные формы азота, маркеры оксидативного и нитрозивного стресса, неинвазивные маркеры, перекисное окисление липидов, конденсат выдыхаемого воздуха, легкие. Общее количество источников при различных сочетаниях ключевых слов - более 1500. Отмечено, что за указанный период поиска количество работ по запросу «markers of oxidative and nitrosive stress in lung» имеет тенденции к существенному росту. Также отмечено низкое число работ, посвященных нитрозивному стрессу, в сравнении с оксидативным стрессом при заболеваниях легких (18 против 1397 в 2021 году, соответственно).

Результаты исследования и их обсуждение. Основными типами свободнорадикальных частиц, генерируемых в клетках, являются активные формы кислорода (АФК), активные формы азота (АФА) и их производные. К АФК относятся супероксид-анион радикал (O_2^-), гидроксильный радикал (OH^\cdot), пероксильный радикал (HO_2^\cdot) и алкоксильный радикал (RO^\cdot). В процессе реакций образуются и нерадикальные производные АФК, каковыми являются пероксид водорода (H_2O_2) и липопероксиды ($ROOH$). АФА обычно представлены оксидом азота (NO) и пероксинитритом ($ONOO^-$) [12-14].

Большинство биомолекул имеют на электронных орбиталях по два электрона с противоположно направленными спинами. Именно упорядочение магнитных моментов этих парных электронов обеспечивает стабильность молекул и, соответственно, устойчивость химических соединений. Свободные радикалы имеют на внешней орбитали один или несколько неспаренных электронов. Такие молекулы или атомы легко вступают в химические реакции, поэтому для свободных радикалов характерна высокая реакционная способность. Образование радикалов из устойчивых молекул обусловлено появлением на свободной валентной орбитали нового электрона или удалением одного электрона из электронной пары. Эти процессы обычно происходят в результате реакций окисления или восстановления, а также при разрыве химических связей, образованных электронами, принадлежащими разным атомам [12-14].

Наиболее убедительным способом определения вовлечения оксидантов в развитие заболеваний легких является их прямая регистрация в клетках, ткани легких или

выдыхаемом воздухе. Но такое измерение затруднено, так как АФК и АФА в основном - это высокореактивные, короткоживущие молекулы, время жизни которых составляет сотые доли секунды и менее. Поэтому обычно регистрируют степень повреждения оксидантами различных биомолекул, чаще всего липидов, белков, ДНК, а также состояние антиоксидантных систем [13; 14]. Несмотря на то что многие хронические воспалительные заболевания легких, в частности БА и ХОБЛ, проявляют системный характер патофизиологических изменений, для изучения ОС и НС в респираторном тракте преимущественно обладают сайтспецифические методики и биосреды, в частности – неинвазивные, такие как конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) и сам выдыхаемый воздух (табл. 1).

Таблица 1

Неинвазивные маркеры оксидативного и нитрозивного стресса в респираторном тракте

online	Оксид азота II (NO)
	Моноксид углерода (CO)
	Алканы (этан)
	Температура
КВВ	Нитрат- и нитрит-анионы
	3-нитротирозин, нитрозотиолы
	Пероксид водорода (H ₂ O ₂)
	8-изопростан
	Лейкотриен В4

Конденсат выдыхаемого воздуха представляет собой жидкость, образующуюся в результате охлаждения и последующей конденсации выдыхаемого воздуха, поэтому ее состав определяется составом выдыхаемого воздуха. Исследование КВВ подразумевает использование неинвазивной методики сбора КВВ, которая проста и комфортна как для пациента, так и для медицинского персонала [15; 16].

Следует отметить, что для определения ОС и НС в РТ также используются показатели в крови, которые являются, как правило, отражением системного изменения редокс-статуса в организме на фоне течения этих заболеваний [17].

Маркеры как в КВВ, так и выдыхаемом воздухе отражают напряженность оксидативного и нитрозивного статуса непосредственно в РТ и жидкости, выстилающей эпителий РТ. Важно, что неинвазивные методы исследования ОС и НС позволяют оптимизировать диагностику и лечение [18; 19].

При БА и ХОБЛ наиболее изучаемыми неинвазивными маркерами являются соединения, представленные в таблице 2. Помимо показателей в выдыхаемом воздухе и в КВВ, также исследуются маркеры в индуцированной мокроте (ИМ). Хотя индукция мокроты является относительно безопасной, неинвазивной процедурой, она может занять много времени и требует стандартизации при сборе. Также сообщается о переменных показателях успеха получения ИМ - от 68% до 100%. В ряде случаев отмечается выраженный бронхоспазм, который возникает у 8% пациентов, несмотря на предварительное применение бронхолитиков [20].

Таблица 2

Наиболее изучаемые неинвазивные маркеры при ХОБЛ и БА

Маркеры	Субстрат обнаружения	Роль при астме	Роль при ХОБЛ
Выдыхаемый NO (feNO)	Выдыхаемый воздух	Повышен у пациентов с БА, может быть использован как потенциально ценный инструмент для оценки тяжести заболевания [21]	Повышение ХОБЛ и связь с обострением [22]
H2O2	Выдыхаемый воздух, КВВ	Повышение при неконтролируемой астме [23]	Корреляция со статусом пациента с ХОБЛ, оцениваемого посредством опросников [24]
8-изопростан	КВВ, индуцированная мокрота	Увеличен при астме, его концентрация связана со степенью тяжести заболевания [25]	Увеличен при обострении ХОБЛ [26]
3-нитротирозин	КВВ, индуцированная мокрота	Увеличен при аллергической БА [27]	Высокие уровни при ХОБЛ [28]

Миелопероксидаза (МРО)	Индукцированная мокрота	Увеличен при тяжелой астме, ассоциированной с аллергическим воспалением [29; 30]	Увеличен при стабильном течении ХОБЛ, в большей степени при обострении заболевания [31]
Эозинофильная пероксидаза (ЕРО)	Индукцированная мокрота	Повышение показателей связано с увеличением количества эозинофилов [32; 33]	
Матриксные металлопротеиназы (MMPs)	Индукцированная мокрота	Увеличены при астме, ассоциированы с перестройкой дыхательных путей [34]	Связаны с развитием эмфиземы и фиброза мелких дыхательных путей при ХОБЛ [35]
МДА	КВВ, индуцированная мокрота	Увеличен при обострении астмы [36]	Увеличен при ХОБЛ [28]

С учетом особенностей сбора конденсата, а именно продолжительности процедуры от 10 до 20 мин. и возможного в течение этого времени изменения концентрации определяемых молекул, наиболее перспективная роль отводится исследованиям стабильных метаболитов оксида азота (нитрат- и нитрит-анионы, 3-нитротирозин, нитрозотиолы) в КВВ. Как показали результаты исследований с применением радиоактивных изотопов, 85% от общего уровня NO-содержащих веществ в организме здорового человека составляют нитраты и нитриты, около 10% - мембраносвязанные соединения или S – нитрозосоединения [37]. Нитрат- и нитрит-анионы являются наиболее стабильными из указанных метаболитов. Выявлено, что уровень суммарной концентрации нитратов и нитритов в КВВ является интегральным показателем синтеза оксида азота в респираторном тракте [38].

Метаболизм оксида азота и метаболизм кислородных радикалов имеют точки соприкосновения, поэтому следует подчеркнуть важность одновременной оценки нескольких показателей молекулярного обмена в КВВ для более объективной трактовки и интерпретации результатов.

Интегральную оценку редокс-статуса организма обычно принято проводить по динамике перекисного окисления липидов (ПОЛ). При перекисидации липидов, инициированной гиперпродукцией АФА и АФК, образуется целый ряд продуктов, играющих важную роль в процессах модификации как биологических мембран, так и липопротеинов.

Превращение липидов в реакциях ПОЛ проявляется в ступенчатой деградации их полиненасыщенных жирнокислотных остатков. На стадии зарождения цепи окисление полиненасыщенных жирных кислот может завершаться перегруппировкой разделенных метиленовой группой двойных связей в сопряженную диеновую и триеновую структуры. Образуются так называемые диены и триены, определение которых важно для оценки ПОЛ [39-41]. Часть липидных радикалов подвергается распаду, с образованием различных альдегидов, в том числе малонового диальдегида (МДА), определение которого часто используют для оценки активности процессов ПОЛ в целом. На завершающей стадии часть липидных радикалов рекомбинируют друг с другом, превращаясь в неактивные продукты, а МДА взаимодействует со свободными аминогруппами (NH₂) белков, образуя межмолекулярные сшивки. Последний процесс является основой для образования так называемых оснований Шиффа (ОШ) – конечных продуктов ПОЛ [39-41]. Регистрация ОШ является специфичным количественным диагностическим методом для определения интенсивности процессов ПОЛ. В норме ОШ переводят токсические и неустойчивые продукты метаболизма ПОЛ на дальнейшие пути утилизации. Однако повышенное содержание этих продуктов приводит к денатурации ферментов, нарушению митоза, изменению функциональной деятельности рецепторного аппарата и функциональным нарушениям клеточных мембран [39-41].

В настоящее время в основном проводятся исследования следующих продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов (ДК), МДА и ОШ в КВВ и крови. Принимая во внимание последовательность реакций: образование ДК на начальных стадиях, а ОШ в конце процессов ПОЛ, предполагается, что количественное определение данных маркеров позволяет оценить не только активность, но и стадийность процессов свободнорадикального окисления [39-41]. Например, при ХОБЛ уровень оснований Шиффа увеличивался с ростом тяжести заболевания. При этом высокий уровень ДК у всех обследованных прогрессивно снижался с увеличением степени бронхиальной обструкции [42].

Следует подчеркнуть, что сложность интерпретации результатов, получаемых при исследовании ОС и НС, особенно на системном уровне, связана с тем, что АФА и АФК, помимо участия в развитии этих стрессов, вовлекаются и в регуляцию множества физиологически важных функций (ферментативный катализ, биотрансформация энергии, обмен веществ, нейротрансмиссия, аккумуляция и передача информации, иммунный и адаптивный ответы и т.д.), взаимодействуют с друг другом, влияя на определяемые концентрации друг друга [43; 44].

Заключение. Если принимать во внимание огромный спектр патофизиологических проявлений ОС и НС при ХОБЛ и БА, то становится очевидной необходимость их

регулирования, для чего требуется детальное понимание взаимосвязей значимых компонентов ОС и НС, выяснение закономерностей их изменения, возможность численного прогнозирования их концентраций.

Исследования специфических маркеров ОС и НС при ХОБЛ И БА способствуют определению степени вовлечения процессов СРО на различных уровнях и взаимосвязи с патофизиологическими факторами заболеваний, выявлению особенностей механизмов патогенеза, повышению эффективности диагностики, качественной разработке алгоритмов таргетного воздействия терапевтических агентов.

Список литературы

1. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem Cell Biol.* 2007. V. 39 (1). P. 44-84.
2. Luis A., Del Río. ROS and RNS in plant physiology: an overview. 2015. V. 66 (10). P. 2827-37.
3. Panday S., Talreja R., Kavdia M. The role of glutathione and glutathione peroxidase in regulating cellular level of reactive oxygen and nitrogen species. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026286220300704?via%3Dihub> (дата обращения: 25.07.2022).
4. Zarkovic N. Roles and Functions of ROS and RNS in Cellular Physiology and Pathology. *Cells.* 2020. V. 21. № 9 (3). P. 767.
5. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. 2012. № 1. С. 5-10.
6. Rogers L.K., Cismowski M.J. Oxidative Stress in the Lung - The Essential Paradox. *Curr Opin Toxicol.* 2018. V. 7. P. 37-43.
7. Barnes P.J. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants (Basel).* 2022 V. 13. № 11 (5). P. 965.
8. Marozkina N.V., Gaston B. Nitrogen chemistry and lung physiology. *Annu Rev Physiol.* 2015. V. 77. P. 431-452.
9. Sahiner U.M., Birben E., Erzurum S., Sackesen C., Kalayci Ö. Oxidative stress in asthma: Part of the puzzle. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018. V. 29 (8). P. 789-800.
10. Li Y., Li G.P. Oxidative stress in asthma: a distinct clinical and pathologic feature? *J. Biol. Regul Homeost Agents.* 2016. V. 30 (4). P. 1053-1057.

11. Barnes P.J. Oxidative stress-based therapeutics in COPD. *Redox Biol.* 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231720301610?via%3Dihub> (дата обращения: 25.07.2022).
12. Antus B., Kardos Z. Oxidative stress in COPD: molecular background and clinical monitoring. *Curr Med Chem.* 2015. V. 22 (5) P. 627-650.
13. Соодаева С.К., Климанов И.А. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии // *Практическая пульмонология.* 2009. № 1. С. 34-38.
14. Владимиров Ю.А. *Физико-химические основы патологии клетки.* М., 2001. 95 с.
15. Davis M.D., Montpetit A.J. Exhaled Breath Condensate: An Update. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018. V. 38 (4). P. 667-678.
16. Patsiris S., Exarchos T., Vlamos P. Exhaled Breath Condensate (EBC): Is It a Viable Source of Biomarkers for Lung Diseases? *Adv Exp Med Biol.* 2020. V. 1195. P. 13-18.
17. Chamitava L., Cazzoletti L., Ferrari M., Garcia-Larsen V., Jalil A., Degan P., Fois A.G., Zinellu E., Fois S.S., Fratta Pasini A.M., Nicolis M., Olivieri M., Corsico A., Bono R., Pirina P., Zanolin M.E. Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation in Chronic Airway Diseases. *Int. J. Mol Sci.* 2020. V. 18. № 21 (12). P. 4339.
18. Davis M.D., Montpetit A.J. Exhaled Breath Condensate: An Update. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018. V. 38 (4). P. 667-678.
19. Климанов И.А., Соодаева С.К., Лисица А.В., Кудрявцев В.Б., Чучалин А.Г. Стандартизация преаналитического этапа исследования конденсата выдыхаемого воздуха // *Пульмонология.* 2006. № 2. С. 53-55.
20. Thomas E., Giles Julie, McCarthy, Winifred Gray. *Diagnostic Cytopathology (Third Edition) Diagnostic Cytopathology. CHAPTER 2 - Respiratory tract. Induced Sputum. Induced sputum is a useful non-invasive method for the assessment of airway and parenchymal lung diseases.* 2010. P. 17-111.
21. Matsunaga K., Hirano T., Oka A., Ito K., Edakuni N. Persistently high exhaled nitric oxide and loss of lung function in controlled asthma. *Allergology International.* 2016. V. 65. № 3. P. 266–271.
22. Lu Z., Huang W., Wang L., Xu N., Ding Q., Cao C.. Exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2018. V. 13. P. 2695–2705.

23. Trischler J., Merkel N., Könitzer S., Müller C.-M., Unverzagt S., Lex C.. Fractionated breath condensate sampling: H₂O₂ concentrations of the alveolar fraction may be related to asthma control in children. *Respir Res.* 2012. V. 14. № 13 (1). P. 14.
24. Murata K., Fujimoto K., Kitaguchi Y., Horiuchi T., Kubo K., Honda T.. Hydrogen peroxide content and pH of expired breath condensate from patients with asthma and COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2014. V. 11. № 1. P. 81–87.
25. Montuschi P., Corradi M., Ciabattini G., Nightingale J., Kharitonov S. A., Barnes P. J.. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1999. V. 160. № 1. P. 216–220.
26. Biernacki W., Kharitonov S., Barnes P. Increased leukotriene B₄ and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. *Thorax.* 2003. V. 58. № 4. P. 294–298.
27. Baraldi E., Giordano G., Pasquale M. F., Carraro S., Mardegan A., Bonetto G., Bastardo C., Zacchello F., Zanconato S. 3-Nitrotyrosine, a marker of nitrosative stress, is increased in breath condensate of allergic asthmatic children. *Allergy.* 2005. V. 61. № 1. P. 90–96.
28. Lee J.S., Shin J.H., Hwang J.-H., Baek J.E., Choi B.-S. Malondialdehyde and 3-nitrotyrosine in exhaled breath condensate in retired elderly coal miners with chronic obstructive pulmonary disease. *Safety and Health at Work.* 2014. V. 5. № 2. P. 91–96.
29. Wood L.G., Baines K.J., Fu J., Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest.* 2012. V. 142. № 1. P. 86–93.
30. Simpson J.L., Scott R.J., Boyle M.J., Gibson P.G. Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2005. V. 172. № 5. P. 559–565.
31. Zhu A., Ge D., Zhang J., Teng Y., Yuan C., Huang M., Adcock I.M., Barnes P.J., Yao X. Sputum myeloperoxidase in chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Medical Research.* 2014. V. 19. № 1. P. 12.
32. Zuo L., Pannell B. K., Liu Z. Characterization and redox mechanism of asthma in the elderly. *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 18. P. 25010–25021.
33. Nair P., Ochkur S.I., Protheroe C., Radford K., Efthimiadis A., Lee N.A., Lee J.J. Eosinophil peroxidase in sputum represents a unique biomarker of airway eosinophilia,” *Allergy.* 2013. V. 68. № 9. P. 1177–1184.
34. Schleich F., Demarche S., Louis R. Biomarkers in the management of difficult asthma. *Current Topics in Medicinal Chemistry.* 2016. V. 16. № 14. P. 1561–1573.
35. Schivo M., Albertson T.E., Haczku A., Kenyon N.J., Zeki A.A., Kuhn B.T., Louie S., Avdalovic M.V. Paradigms in chronic obstructive pulmonary disease: phenotypes, immunobiology,

and therapy with a focus on vascular disease. *Journal of Investigative Medicine*. 2017. V. 65. № 6. P. 953–963.

36. Fatani S.H. Biomarkers of oxidative stress in acute and chronic bronchial asthma. *Journal of Asthma*. 2014. V. 51. № 6. P. 578–584.

37. Dai Z., Wu Z., Yang Y., Wang J., Satterfield M.C., Meiningner C.J., Bazer F.W., Wu G. Nitric oxide and energy metabolism in mammals. *Biofactors*. 2013. V. 39 (4). P. 383-391.

38. Климанов И.А., Соодаева С.К. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта // *Пульмонология*. 2009. № 2. С. 113-119.

39. Кубышева Н.И., Соодаева С.К., Постникова Л.Б., Кузьмина Е.И., Конторщикова К.Н., Климанов И.А. Исследование показателей оксидативного стресса у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // *Пульмонология*. 2019. № 29 (6). С. 708–715.

40. Bartoli M.L., Novelli F., Costa F., et al. Malondialdehyde in exhaled breath condensate as a marker of oxidative stress in different pulmonary diseases. *Mediators Inflamm*. 2011. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2011/891752/> (дата обращения: 01.08.2022).

41. Negre-Salvayre A., Coatrieux C., Ingueneau C., Salvayre R. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *British journal of pharmacology*. 2008. № 153 (1). P. 6-20.

42. Kubysheva N.I., Soodaeva S.K., Postnikova L.B., Kuz'mina E.I., Kontorshchikova K.N., Klimanov I.A. Study of oxidative stress parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Russian Pulmonology*. 2019. № 29 (6). P. 708–715.

43. Kubysheva N., Postnikova L., Soodaeva S., et al. (2017). Relationship of the content of systemic and endobronchial soluble molecules of CD25, CD38, CD8, and HLA-I-CD8 and lung function parameters in COPD patients. *Disease markers*, 2017. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2017/8216723/> (дата обращения: 30.07.2022).

44. Kubysheva N., Soodaeva S., Novikov V. et al. Soluble HLA-I and HLA-II molecules are potential prognostic markers of progression of systemic and local inflammation in patients with COPD. *Disease markers*, 2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2018/3614341/> (дата обращения: 30.07.2022)