



ПРОФИЛЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

*Корытина Г.Ф.^{1,2}, Маркелов В.А.^{1,2}, Азнабаева Ю.Г.², Ларкина А.П.¹, Горбатовская К.С.¹, Ахмадишина Л.З.¹, Кочетова О.В.¹, Загидуллин Н.Ш.²

¹ Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, 450054, Пр. Октября, 71

² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, 450008, ул. Ленина, 3.

*E-mail: guly_kory@mail.ru

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - многофакторное хроническое гетерогенное воспалительное заболевание респираторной системы. Важную роль в патогенезе заболевания играет окислительный стресс. Целью исследования является поиск новых молекулярных маркеров ХОБЛ на основе анализа дифференциальной экспрессии генов, вовлеченных в регуляторную сеть сигнальных путей, связанных с окислительным стрессом, с учетом данных об особенностях клинического фенотипа заболевания.

Материалы и методы. С использованием набора RT2 Profiler PCR Arrays «Human Oxidative Stress Plus PCR Array» (Qiagen, www.qiagen.com) проведен сравнительный анализ профиля экспрессии 84 генов метаболизма свободных радикалов и антиоксидантной защиты в мононуклеарах периферической крови пациентов с различными фенотипами ХОБЛ: ХОБЛ тяжелой быстро прогрессирующей формы, сочетания эмфиземы легких с обструктивным бронхитом (N=10) и со стабильным течением, с преимущественно эмфизематозным фенотипом (N=10), и контрольной группы (N=10).

Результаты. У больных ХОБЛ с тяжелой быстро прогрессирующей формой, сочетанием эмфиземы легких с обструктивным бронхитом выявлены значимые изменения профиля экспрессии ряда генов, характеризующиеся в основном подавлением транскрипционной активности этих генов: *BNIP3*, *GCLC*, *PRNP*, *TTN*, *HSP90AA1*. Для трех генов уровень экспрессии был в несколько раз выше: *FTH1*, *PRDX3*, *SOD2*. В группе больных ХОБЛ со стабильным течением преимущественно эмфизематозным фенотипом установлено увеличение транскрипционной активности большинства генов, играющих ключевую роль в механизмах защиты клетки от повреждения свободными радикалами: *FTH1*, *PRDX3*, *SOD2*, *PTGR1*, *GPX4*, *GSR*, *PTGS1*, *HSPA1A*, *NCF1* и *NCF2*, *PRDX5*, *SIRT2*, *SQSTM1*, *SRXN1*, *TXNRD2*, *LHPP*. Нами подтверждено предположение, что транскриптом клеток крови отражает патогенез и системный характер этого заболевания и может рассматриваться как источник информации для оценки тяжести заболевания, контроля эффективности терапии, поиска новых неинвазивных биомаркеров заболевания и его различных фенотипов.

Ключевые слова: Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), профиль экспрессии генов, антиоксиданты, окислительный стресс.

Цитирование: Корытина Г.Ф., Маркелов В.А., Азнабаева Ю.Г., Ларкина А.П., Горбатовская К.С., Ахмадишина Л.З., Кочетова О.В., Загидуллин Н.Ш. Профиль экспрессии генов метаболизма свободных радикалов и антиоксидантной защиты при хронической обструктивной болезни легких // *Biomics*. 2023. Т.15(1). С. 26-32. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2023-4

© Авторы

EXPRESSION PROFILE OF THE FREE RADICALS METABOLISM AND ANTIOXIDANT GENES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

*Korytina G.F.^{1,2}, Markelov V.A.^{1,2}, Aznabaeva Y.G.², Larkina A.P.¹,
Gorbatovskaya K.S.¹, Akhmadishina L.Z.¹, Kochetova O.V.¹, Zagidullin N.Sh.²

¹ Institute of Biochemistry and Genetics - Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences (IBG UFRC RAS), Ufa, Russian Federation, 450054, Pr. Oktyabrya, 71

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation, 450008, Lenina Str, 3.

*E-mail: guly_kory@mail.ru

Resume

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a multifactorial heterogeneous chronic inflammatory disease of the respiratory system. Oxidative stress plays a central role in the pathophysiology of COPD. The goal of the study is the identification of new molecular markers of COPD based on the analysis of the expression profile of genes involved to oxidative stress response and antioxidant protection in peripheral blood mononuclear cells.

Methods. To identify differential gene expression in COPD we performed expression profiling of 84 oxidative stress response and antioxidant protection genes in peripheral blood mononuclear cells samples from COPD (N=10 with frequent exacerbation emphysema and bronchitis phenotype, N=10 rare exacerbation emphysema phenotype and N=10 smoking controls). RNA was isolated from PBMCs, and gene expression was assessed using RT2 Profiler PCR Arrays « Human Oxidative Stress Plus PCR Array» (Qiagen).

Results. Significant changes were revealed in the expression profile of several genes in frequent exacerbation emphysema and bronchitis phenotype COPD phenotype: decreased expression of *BNIP3*, *GCLC*, *PRNP*, *TTN*, *HSP90AA1* gene; and increased expression of *FTH1*, *PRDX3*, *SOD2* genes. In the group of COPD patients with rare exacerbation emphysema phenotype, an increase in the transcriptional activity of most genes that play a key role in the mechanisms of cell protection from free radical damage was found: *FTH1*, *PRDX3*, *SOD2*, *PTGR1*, *GPX4*, *GSR*, *PTGS1*, *HSPA1A*, *NCF1* и *NCF2*, *PRDX5*, *SIRT2*, *SQSTM1*, *SRXN1*, *TXNRD2*, *LHPP*.

We confirmed the assumption that the blood cell transcriptome reflects the pathogenesis and systemic nature of COPD and can be considered as a source of information for assessing the severity of the disease, monitoring the effectiveness of therapy, and searching for new non-invasive biomarkers of the disease and its various phenotypes.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), expression profiling, oxidative stress, antioxidants

Citation: Korytina G.F., Markelov V.A., Aznabaeva Y.G., Larkina A.P., Gorbatovskaya K.S., Akhmadishina L.Z., Kochetova O.V., Zagidullin N.Sh. Expression profile of the free radicals metabolism and antioxidant genes in chronic obstructive lung disease. *Biomics*. 2023. V.15(1). P. 26-32. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2023-4 (In Russian)

© Authors

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - многофакторное хроническое гетерогенное воспалительное заболевание респираторной системы с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и легочной паренхимы, развитие которого можно предотвратить и лечить [GOLD, 2017]. ХОБЛ является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, что объясняет постоянный процесс поиска новых подходов к лечению, предупреждению развития заболевания. Широкая распространенность ХОБЛ, поздняя диагностика заболевания, фенотипическая

гетерогенность заболевания указывают на актуальность и своевременность проведения такого рода исследований [Hurst et al., 2021]. При практически всесторонне изученных аспектах патогенеза ХОБЛ, включая исследования на геномном уровне, в настоящее время остается множество вопросов, затрагивающих тонкие механизмы развития различных фенотипов ХОБЛ и прогрессирования заболевания. Во многих исследованиях было показано, что транскриптом клеток крови можно рассматривать как источник информации для оценки тяжести заболевания, контроля эффективности терапии, поиска новых

неинвазивных биомаркеров заболевания и его различных фенотипов [Xiong et al., 2020]. При ХОБЛ такие исследования единичны - в основном, работы посвящены исследованию транскриптома легочного эпителия, альвеолярных макрофагов [Wang et al., 2022; Yun et al., 2017].

Целью исследования является поиск новых молекулярных маркеров ХОБЛ на основе анализа дифференциальной экспрессии генов, вовлеченных в регуляторную сеть сигнальных путей, связанных с окислительным стрессом, с учетом данных об особенностях клинического фенотипа заболевания.

Материалы и методы

Диагноз ХОБЛ устанавливался врачами-пульмонологами отделения пульмонологии городской клинической больницы №21 г. Уфы (Республика Башкортостан) согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра и с учетом рекомендаций рабочей группы по «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ [GOLD, 2017]. Для анализа профиля экспрессии включали больных ХОБЛ с тяжелой быстро прогрессирующей формой, сочетанием эмфиземы легких с обструктивным бронхитом (N=10) и со стабильным течением, преимущественно эмфизематозным фенотипом (N=10), находящихся в состоянии ремиссии воспалительного процесса более 4 недель на стандартном поддерживающем лечении по протоколу лечения ХОБЛ вне обострения, и образцы здоровых индивидов (N=10), у которых исключены признаки острого и хронического воспалительного процесса, либо если после острого процесса прошло более 4 недель.

Исследование одобрено комитетом по этике ИБГ УФИЦ РАН; от всех участников исследования получали информированное добровольное согласие на использование биологического материала в планируемых исследованиях.

Анализ экспрессии целевых генов. Тотальная РНК была выделена из мононуклеарных клеток периферической крови (РВМС) (6 мл), выделенных в градиенте фикола, с использованием реактива и протокола TRIzol reagent (www.invitrogen.com). Очистку РНК от примесей геномной ДНК осуществляли с помощью ДНКазы I, свободной от РНКаз (ThermoFisher Scientific). Синтез кДНК проводили с использованием набора RT² First Strand Kit (Qiagen, www.qiagen.com): 102 мкл продукта, полученного в результате реакции, использовали для анализа экспрессии 84 генов методом ОТ-ПЦР с помощью набора RT² Profiler PCR Arrays «Human Oxidative Stress Plus PCR Array» (Qiagen, www.qiagen.com), на приборе BioRad CFX 96TM (Bio-

Rad Laboratories, Inc, USA). Была проанализирована экспрессия генов, относящихся к антиоксидантной системе: Glutathione Peroxidases (GPx): *GPX1, GPX2, GPX3, GPX4, GPX5, GSTP1, GSTZ1*; Peroxiredoxins (TPx): *PRDX1, PRDX2, PRDX3, PRDX4, PRDX5, PRDX6 (AOP2)*; Other Peroxidases: *CAT, CYBB, CYGB, DUOX1, DUOX2, EPX, LPO, MPO, PTGS1, PTGS2 (COX2), TPO, TTN*; Other Antioxidants: *ALB, APOE, GSR, MT3, SELS, SOD1, SOD3, SRXN1, TXNRD1, TXNRD2*; генов, вовлеченных в метаболизм свободных радикалов: *SOD1, SOD2, SOD3, ALOX12, CCS, DUOX1, DUOX2, MT3, NCF1, NCF2, NOS2 (iNOS), NOX4, NOX5, UCP2, AOX1, BNIP3, EPHX2, MPV17, SFTPD*; генов, отвечающих на окислительный стресс: *APOE, ATOX1, CAT, CCL5 (RANTES), CYGB, DHCR24, DUOX1, DUOX2, DUSP1 (PTPN16), EPX, FOXM1, FTH1, GCLC, GCLM, GPX1, GPX2, GPX3, GPX4, GPX5, GSR, GSS, HMOX1, HSPA1A, KRT1, LPO, MBL2, MPO, MSRA, NQO1, NUDT1, PDLIM1, PRDX2, PRDX5, PRDX6 (AOP2), PRNP, RNF7, SELS, SEPP1, SIRT2, SOD1, SOD2, SQSTM1, SRXN1, TPO, TTN, TXN, TXNRD1, TXNRD2*; генов транспортеров кислорода: *CYGB, MB*; генов активности сигнального пути метаболизма свободных радикалов и антиоксидантной защиты: *AKR1C2, BAG2, FHL2, GCLM, GLA, HMOX1, HSP90AA1, LHPP, NCOA7, NQO1, PTGR1, SLC7A11, SPINK1, TRAPPC6A, TXN, TXNRD1*. Для нормализации экспрессии RT² профиль включал микроматрицы для пяти генов домашнего хозяйства: *ACTB, B2M, GAPDH, HPRT1, RPLP0*. Определение относительного уровня мРНК исследуемых генов проводилось с помощью $\Delta\Delta C_t$ метода с использованием облачного приложения на сайте производителя (Qiagen, www.qiagen.com).

Результаты

Учитывая данные о важной роли окислительного стресса в патогенезе ХОБЛ, проведен анализ дифференциальной экспрессии 84 генов, вовлеченных в процессы антиоксидантной защиты и метаболизма свободных радикалов. В результате проведенного исследования выявлены гены, транскрипционная активность которых в мононуклеарных клетках периферической крови различается у больных ХОБЛ с тяжелой быстро прогрессирующей формой ХОБЛ и больных со стабильным течением заболевания.

У больных ХОБЛ с тяжелой быстро прогрессирующей формой, сочетанием эмфиземы легких с обструктивным бронхитом выявлены значимые изменения профиля экспрессии ряда генов, характеризующиеся, в основном, подавлением транскрипционной активности этих генов. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Изменения уровня экспрессии генов метаболизма свободных радикалов и антиоксидантов у больных ХОБЛ с тяжелой быстро прогрессирующей формой, сочетанием эмфиземы легких с обструктивным бронхитом.

Table 1 - Changes in the expression level of free radical and antioxidant metabolism genes in COPD patients with severe rapidly progressive form, a combination of pulmonary emphysema with obstructive bronchitis.

Ген Gene	2 ^{^(-ΔΔC_t)} fold-change	Fold Up- or Down-Regulation	P-value
<i>ALB</i>	0,4772	-2,0955	0,078415
<i>BNIP3</i>	0,4631	-2,1594	0,041598
<i>EPHX2</i>	0,1808	-5,53	0,063769
<i>EPX</i>	0,2838	-3,5241	0,068277
<i>FTH1</i>	2,5622	2,5622	0,019786
<i>GCLC</i>	0,6004	-1,6655	0,009493
<i>GPX2</i>	0,2469	-4,05	0,069156
<i>MB</i>	0,4936	-2,026	0,08373
<i>PRDX3</i>	2,2316	2,2316	0,000795
<i>PRNP</i>	0,3238	-3,0879	0,023616
<i>SOD2</i>	2,0205	2,0205	0,039695
<i>TPO</i>	0,3279	-3,0496	0,091837
<i>TTN</i>	0,0731	-13,6731	0,019148
<i>BAG2</i>	0,3233	-3,0936	0,062165
<i>FHL2</i>	0,2997	-3,3371	0,057914
<i>HSP90AA1</i>	0,2554	-3,9157	0,002865

В группе больных с тяжелой быстро прогрессирующей формой ХОБЛ, когда наблюдается сочетание обструктивного бронхита и эмфиземы легких и резкое снижение качества жизни с частыми обострениями, значимое (P<0.05) снижение экспрессии по сравнению с группой контроля было выявлено для генов *BNIP3* (BCL2/adenovirusE1B 19kDa interacting protein 3) в 2,093 раза, *GCLC* (Glutamate-cysteine ligase, catalytic subunit) в 1,665 раза, *PRNP* (Prion protein) в 3,087 раза (P=0.023), *TTN* (Titin) в 13,673 раза (P=0.019), *HSP90AA1* (Heat shock protein 90 kDa alpha (cytosolic), class A member 1) в 3,915 раза (P=0.0028).

Для трех генов уровень экспрессии был в несколько раз выше у больных ХОБЛ по сравнению с контролем - это гены *FTH1* (Ferritin, heavy polypeptide 1) - в 2.56 раза (P=0.019), *PRDX3* (Peroxiredoxin 3) - в 2.23 раза (P=0.00079), *SOD2* (Superoxide dismutase 2, mitochondrial) - в 2.02 раза (P=0.039). Для восьми генов было отмечено снижение экспрессии в группе больных ХОБЛ с тяжелой быстро прогрессирующей

формой по сравнению с контролем как минимум в два раза, но уровень значимости не достигал критического значения: гена *ALB* (Albumin) - в 2,09 раза (P=0.078), *EPHX2* (Epoxide hydrolase 2, cytoplasmic) - в 5,53 раза (P=0.063), *EPX* (Eosinophil peroxidase) - в 3.52 раза (P=0.068), *GPX2* (Glutathione peroxidase 2) - в 4,05 раза (P=0.069), *MB* (Myoglobin) - в 2.02 раза (P=0.083), *TPO* (Thyroid peroxidase) - в 3,04 раза (P=0.091), *BAG2* (BCL2-associated athano gene 2) - в 3.09 раза (P= 0.062), *FHL2* (Fouranda half LIM domains 2) - в 3.33 раза (P=0.057).

В группе больных ХОБЛ со стабильным течением, преимущественно с эмфизематозным фенотипом по сравнению с контролем установлено увеличение транскрипционной активности ряда генов (таблица 2): *FTH1* (Ferritin, heavy polypeptide 1) - в 2.18 раза (P=0.008), *PRDX3* (Peroxiredoxin 3) в 2.57 раза (P=0.012), *SOD2* (Superoxide dismutase 2, mitochondrial) в 2.80 раза (P=0.011), *PTGRI* (Prostaglandin reductase 1) в 7.08 (P=0.057).

Таблица 2.

Изменения уровня экспрессии генов метаболизма свободных радикалов и антиоксидантов у больных ХОБЛ со стабильным течением, преимущественно эмфизематозным фенотипом

Table 2 - Changes in the expression level of free radical and antioxidant metabolism genes in COPD patients with a stable course, mainly emphysematous phenotype

Ген Gene	2 ^{Δ(-ΔΔC_t)} fold-change	Fold Up- or Down- Regulation	P-value
<i>CCL5</i>	0,1982	-5,0467	0,022276
<i>CYBB</i>	3,6351	3,6351	0,063709
<i>GPX4</i>	2,2668	2,2668	0,03114
<i>GSR</i>	7,5301	7,5301	0,001051
<i>GSTZ1</i>	3,1427	3,1427	0,064175
<i>HSPA1A</i>	13,4668	13,4668	0,017613
<i>MPO</i>	27,4868	27,4868	0,162186
<i>MSRA</i>	2,5728	2,5728	0,061028
<i>NCF1</i>	4,3229	4,3229	0,044617
<i>NCF2</i>	5,384	5,384	0,011714
<i>PRDX3</i>	2,5716	2,5716	0,012434
<i>PRDX5</i>	1,9899	1,9899	0,005305
<i>PTGS1</i>	2,7741	2,7741	0,013912
<i>SIRT2</i>	5,4339	5,4339	0,015632
<i>SOD2</i>	2,8076	2,8076	0,0111
<i>SQSTM1</i>	2,712	2,712	0,020745
<i>SRXN1</i>	10,6099	10,6099	0,035768
<i>TXNRD2</i>	6,2854	6,2854	0,001297
<i>UCP2</i>	3,42	3,42	0,067132
<i>LHPP</i>	3,6234	3,6234	0,032986
<i>PTGR1</i>	7,078	7,078	0,057374

Необходимо отметить, что увеличение относительного уровня экспрессии этих же генов было выявлено и в группе больных ХОБЛ с быстро прогрессирующей формой по сравнению с контролем, что видимо, указывает на то, что увеличение экспрессии данных генов является биомаркером ХОБЛ в целом. В группе ХОБЛ со стабильным течением по сравнению с контролем установлено статистически значимое увеличение экспрессии генов *GPX4* (Glutathione peroxidase 4) - в 2.26 раза (P=0.03), *GSR* (Glutathione reductase) - в 7.53 раза (P=0.001), *PTGS1* (Prostaglandin-endoperoxide synthase 1) - в 2.77 раза (P=0.014), транскрипционная активность которых, напротив, в группе больных ХОБЛ с быстро прогрессирующей формой была снижена. Установлено значимое увеличение уровня транскрипционной активности восьми генов только в группе больных со стабильным течением ХОБЛ, по сравнению с контролем - это гены *HSPA1A* (Heat shock 70 kDa protein 1A) - в 13,467 раза (P=0.017),

NCF1 и *NCF2* (Neutrophil cytosolic factor 1 и 2) - в 4,32 (P=0.044) и 5,38 раза (P=0.011), соответственно, *PRDX5* (Peroxiredoxin 5) - в 1.989 раза (P=0.005), *SIRT2* (Sirtuin 2) - в 5.43 раза (P=0.015), *SQSTM1* (Sequestosome 1) - в 2.71 раза (P=0.02), *SRXN1* (Sulfiredoxin 1) - в 10,61 раза (P=0.035), *TXNRD2* (Thioredoxin reductase 2) - в 6,28 раза (P=0.0012), *LHPP* (Phospholysine phosphohistidine inorganic pyrophosphate phosphatase) - в 3,62 раза (P=0.032). Возможно, увеличение транскрипционной активности именно этих генов можно рассматривать как специфический биомаркер стабильного течения ХОБЛ с преимущественно эмфизематозным фенотипом. В группе больных со стабильным течением ХОБЛ, по сравнению с контролем для двух генов было отмечено увеличение экспрессии (как минимум в 10 раз: *EPX* Eosinophil peroxidase) - в 14,13 раза (P=0.21) и *MPO* (Myeloperoxidase) - в 27.48 раза (P=0.16), однако уровень значимости был выше критического уровня 0.05. При этом увеличение

экспрессии гена *MPO* (Myeloperoxidase) было отмечено только в группе больных со стабильным течением ХОБЛ преимущественно эмфизематозным фенотипом. Только для одного гена (*CCL5* (Chemokine (C-C motif) ligand 5) уровень экспрессии в группе больных со стабильным течением ХОБЛ оказался значимо снижен в 5,046 раза ($P=0.022$) по сравнению с контролем.

Тот факт, что увеличенная транскрипционная активность ключевых генов антиоксидантов регистрируется в мононуклеарных клетках периферической крови, указывает на системный характер воспаления при ХОБЛ. Переход местного воспаления в легочной ткани в хроническое системное воспаление может быть связан с высокой проницаемостью сосудов легких при ХОБЛ, что приводит к выбросу провоспалительных факторов в системный кровоток [Choudhury et al., 2017]. На сегодняшний день многочисленными исследованиями доказано, что несмотря на то что при ХОБЛ поражаются прежде всего легкие и дыхательные пути, заболевание является системным, т.е. для ХОБЛ характерно системное воспаление, дисфункция скелетных мышц, потеря веса и увеличение уровня системных биомаркеров в сыворотке крови [Choudhury et al., 2017], что несомненно должно отражаться на профиле экспрессии клеток периферической крови.

Заключение

Установлено, что увеличение уровня экспрессии генов *FTH*, *PRDX3*, *SOD2*, *PTGR1* характерно как для ХОБЛ с быстро прогрессирующей формой, так и для ХОБЛ стабильного течения. При быстро прогрессирующей тяжелой ХОБЛ профиль экспрессии генов окислительного стресса характеризуется в основном значительным снижением, что, видимо, указывает на угнетение системы антиоксидантной защиты при частых обострениях ХОБЛ, и, в свою очередь, ведет к прогрессированию заболевания. Для ХОБЛ стабильного течения с преимущественно эмфизематозным фенотипом, напротив, характерен профиль с увеличением экспрессии генов *HSPA1A*, *NCF1*, *NCF2*, *PRDX5*, *SIRT2*, *SQSTM1*, *SRXN1*, *TXNRD2*, *LHPP*, *MPO*, играющих ключевую роль в механизмах защиты клетки от повреждения свободными радикалами. Полученные данные указывают на несомненную роль системы антиоксидантной защиты и метаболизма свободных радикалов в патогенезе ХОБЛ. Нами подтверждено предположение, что транскриптом клеток крови отражает патогенез и системный характер этого заболевания и может рассматриваться как источник информации для оценки тяжести заболевания,

контроля эффективности терапии, поиска новых неинвазивных биомаркеров заболевания и его различных фенотипов.

Финансирование: РНФ 23-25-00019, работа выполнена с использованием оборудования ЦКП "Биомика" и УНУ "КОДИНК" (ИБГ УФИЦ РАН).

Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>
2. Hurst J.R., Siddiqui M.K., Singh B. et al. A Systematic Literature Review of the Humanistic Burden of COPD // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021. V.16. P. 1303-1314. doi: 10.2147/COPD.S296696
3. Xiong Y., Liu Y., Cao L. et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients // *Emerg Microbes Infect*. 2020. V.9(1). P. 761-770. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363
4. Wang L., Zhao H., Raman J., Yan M., Chen Q., Li Q.Z. Peripheral Blood Mononuclear Cell Gene Expression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: miRNA and mRNA Regulation // *J Inflamm Res*. 2022. V.15. P. 2167-2180. doi: 10.2147/JIR.S337894
5. Yun J.H., Morrow J., Owen C.A., Qiu W., Glass K., Lao T., Jiang Z., Perrella M.A., Silverman E.K., Zhou X., Hersh C.P. Transcriptomic Analysis of Lung Tissue from Cigarette Smoke-Induced Emphysema Murine Models and Human Chronic Obstructive Pulmonary Disease Show Shared and Distinct Pathways // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017. V. 57(1). P. 47-58. doi: 10.1165/rcmb.2016-0328OC
6. Choudhury G., MacNee W. Role of Inflammation and Oxidative Stress in the Pathology of Ageing in COPD: Potential Therapeutic Interventions // *COPD*. 2017. V. 14(1). P.122-135. doi: 10.1080/15412555.2016.1214948

References

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>
2. Hurst J.R., Siddiqui M.K., Singh B. et al. A Systematic Literature Review of the Humanistic Burden of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021. V.16. P. 1303-1314. doi: 10.2147/COPD.S296696
3. Xiong Y., Liu Y., Cao L. et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020. V.9(1). P. 761-770. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363

4. Wang L., Zhao H., Raman .I, Yan M., Chen Q., Li Q.Z. Peripheral Blood Mononuclear Cell Gene Expression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: miRNA and mRNA Regulation. *J Inflamm Res.* 2022. V.15. P. 2167-2180. doi: 10.2147/JIR.S337894
5. Yun J.H., Morrow J., Owen C.A., Qiu W., Glass K., Lao T., Jiang Z., Perrella M.A., Silverman E.K., Zhou X., Hersh C.P. Transcriptomic Analysis of Lung Tissue from Cigarette Smoke-Induced Emphysema Murine Models and Human Chronic Obstructive Pulmonary Disease Show Shared and Distinct Pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017. V. 57(1). P. 47-58. doi: 10.1165/rcmb.2016-0328OC
6. Choudhury G., MacNee W. Role of Inflammation and Oxidative Stress in the Pathology of Ageing in COPD: Potential Therapeutic Interventions. *COPD.* 2017. V. 14(1). P.122-135. doi: 10.1080/15412555.2016.1214948