

УДК 616.248:614.715:615.099-056

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-95-103

ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА И ГЕНОТОКСИЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТВЕРДЫХ ВЗВЕШЕННЫХ ЧАСТИЦ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА

Е.В.Кондратьева, Т.И.Виткина

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. Введение. Параметры, характеризующие интенсивность процессов перекисидации и генотоксичности у лиц с бронхиальной астмой (БА), в том числе при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды, могут являться индикаторами течения заболевания, поэтому существует необходимость детализации этих показателей у больных БА разных степеней тяжести и уровней контроля. **Цель.** Установление особенностей нарушений окислительного гомеостаза и повреждения геномного аппарата у лиц с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести при воздействии твердых взвешенных частиц (ТВЧ) атмосферного воздуха *in vitro*. **Материалы и методы.** В исследование *in vitro* включено 244 больных БА, 60 условно здоровых лиц. В качестве нагрузки использовали модельные взвеси (МВ) веществ, имитирующие многокомпонентное загрязнение атмосферного воздуха. Исследовали общую антиоксидантную активность (АОА), уровни малонового диальдегида (MDA), 8-гидроксидезоксигуанозина (8-OHdG), тиоредоксина-1 (Trx-1), общего и окисленного глутатиона (GSH, GSSG). Рассчитывали соотношения MDA/AOA, GSH/GSSG. Результаты действия ТВЧ представлены в виде индексов, отражающих параметры показателей под воздействием МВ и без него. **Результаты.** При БА средней степени тяжести регистрировались более выраженные изменения показателей окислительного гомеостаза при воздействии ТВЧ по сравнению с БА легкой степени тяжести. При контролируемой БА максимальные отличия в индексах между группами с легкой и средней степенями тяжести наблюдались в величинах уровней GSSG (в 1,6 раза) и Trx-1 (в 1,3 раза). При частично контролируемой БА наибольшие изменения были выявлены в показателях MDA/AOA (в 2,7 раза) и 8-OHdG (в 1,6 раза). **Заключение.** По мере утяжеления БА происходит возрастание оксидативного повреждения биологических молекул, запуск повреждения генома, что вызывает активацию работы тиоредоксиннового звена антиоксидантной системы, обеспечивающего процессы восстановления поврежденной ДНК. Под воздействием ТВЧ при утяжелении БА происходят более выраженные нарушения окислительного гомеостаза и возрастание генотоксичности несмотря на стимуляцию репаративных процессов. Существенное повышение уровней 8-OHdG и Trx-1 при возрастании степени тяжести БА и воздействии ТВЧ может свидетельствовать о перспективности использования данных маркеров для оценки прогрессирования заболевания в условиях техногенной среды.

Ключевые слова: твердые взвешенные частицы, бронхиальная астма, генотоксичность, окислительный гомеостаз.

INDICATORS OF OXIDATIVE HOMEOSTASIS AND GENOTOXICITY IN PATIENTS WITH ASTHMA UNDER EXPOSURE TO SOLID SUSPENDED ATMOSPHERIC PARTICULATE MATTER

Контактная информация

Елена Викторовна Кондратьева, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории 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: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

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, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

Для цитирования:

Кондратьева Е.В., Виткина Т.И. Показатели окислительного гомеостаза и генотоксичности у больных бронхиальной астмой при воздействии твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.95–103. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-95-103

For citation:

Kondratyeva E.V., Vitkina T.I. Indicators of oxidative homeostasis and genotoxicity in patients with asthma under exposure to solid suspended atmospheric particulate matter. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (94):95–103 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-95-103

E.V.Kondratyeva, T.I.Vitkina

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration - Institute of Medical
Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Parameters that characterize the intensity of peroxidation processes and genotoxicity in individuals with asthma, including under the influence of unfavourable environmental factors, can serve as indicators of the disease course. Therefore, there is a need to detail these parameters in asthma patients of different severity and control levels. **Aim.** To establish the characteristics of disruptions in oxidative homeostasis and genomic apparatus damage in individuals with mild-to-moderate asthma under the *in vitro* exposure to solid suspended atmospheric particulate matter (SPM). **Materials and methods.** An *in vitro* study included 244 asthma patients and 60 conditionally healthy individuals. Model suspensions (MS) simulating multicomponent atmospheric air pollution were used as the exposure load. We investigated total antioxidant activity (AOA), levels of malondialdehyde (MDA), 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), thioredoxin-1 (Trx-1), total glutathione (GSH), and oxidized glutathione (GSSG). Ratios of MDA/AOA and GSH/GSSG were calculated. The effects of SPM are presented as indices reflecting the parameters under the influence of MS and without it. **Results.** In moderate asthma, more pronounced changes in oxidative homeostasis indicators were registered under SPM exposure compared to mild asthma. In controlled asthma, the maximum differences in indices between groups with mild and moderate severity were observed in the levels of GSSG (1.6-fold increase) and Trx-1 (1.3-fold increase). In partially controlled asthma, the greatest changes were found in the MDA/AOA ratio (2.7-fold increase) and 8-OHdG levels (1.6-fold increase). **Conclusion.** As asthma severity worsens, there is an increase in oxidative damage to bioorganic molecules and the initiation of genomic damage, which activates the thioredoxin link of the antioxidant system responsible for repairing damaged DNA. Under SPM exposure, more pronounced disruptions of oxidative homeostasis and increased genotoxicity occur with asthma severity, despite the stimulation of reparative processes. Significant elevations in 8-OHdG and Trx-1 levels with increasing asthma severity and SPM exposure may indicate the potential use of these markers to assess disease progression in technogenic environmental conditions.

Key words: suspended particulate matter; asthma; genotoxicity; oxidative homeostasis.

Загрязнение воздуха неблагоприятно влияет на организм человека, включая функционирование дыхательной системы [1–3]. Связанные с загрязнением атмосферного воздуха риски для здоровья вызывают чрезвычайную озабоченность. Большое количество данных свидетельствует о том, что воздействие твердых взвешенных частиц (ТВЧ) атмосферного воздуха представляет собой серьезную угрозу для здоровья населения и считается одним из ведущих факторов, связанных с глобальной смертностью [4].

Состав ТВЧ атмосферного воздуха включает множество токсичных загрязнителей, в том числе органические виды углерода и алканы, металлы, сульфаты, нитраты и т. д. [5]. Непосредственной мишенью их воздействия являются легкие. Многие негативные эффекты ТВЧ связаны с индукцией окислительного стресса. Образование активных форм кислорода, активация клеточных сигнальных путей, изменение процессов антиоксидантной защиты приводят к развитию воспаления. Кроме того, клеточные изменения, возникающие в результате воздействия ТВЧ, могут вызывать эпигенетические модификации и изменения экспрессии генов. Активация перечисленных процессов приводит к нарушению функционирования дыхательной системы, что связано с риском развития и прогрессирования бронхолегочных заболеваний, в том числе бронхиальной астмы (БА) [6, 7].

По имеющимся сведениям, распространенность БА в Российской Федерации среди взрослых составляет 6,9% [8]. БА является гетерогенным заболеванием и характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, при этом значимую роль в патогенезе БА играет

окислительный стресс. Усиление данного процесса наблюдается при утяжелении и обострениях БА [9–11]. Кроме того, его интенсификация происходит под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, таких как загрязнение воздуха, что приводит к окислительному повреждению тканей и развитию воспалительного процесса [1–3, 12]. Параметры, характеризующие интенсивность процессов пероксидации и генотоксичности у лиц с БА могут являться индикаторами течения заболевания, поэтому существует необходимость детализации этих показателей у больных БА разных степеней тяжести и уровней контроля.

Целью исследования явилось установление особенностей нарушений окислительного гомеостаза и повреждения геномного аппарата у лиц с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести при воздействии твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха *in vitro*.

Материалы и методы исследования

В исследование *in vitro* включено 244 лица с БА: 131 – легкой степени тяжести (из них 57 – с контролируемой, 74 – с частично контролируемой БА), 113 – средней степени тяжести (из них 55 – с контролируемой, 58 – с частично контролируемой БА). Группу контроля составили 60 практически здоровых добровольцев. Средний возраст обследуемых составил 42,5±4,4 года. Диагноз БА выставлен в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы, Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению бронхиальной астмы

и Международной классификацией болезней 10-го пересмотра. Исследование было проведено с учетом требований Хельсинской декларации (2013), одобрено Этическим комитетом Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения (протокол №9 от 24.11.2021). На проведение обследования от каждого пациента было получено добровольное информированное согласие. Критериями исключения из исследования явилось наличие у пациентов острых инфекционных заболеваний, хронических заболеваний внутренних органов в фазе обострения, хронической сердечной недостаточности в стадии декомпенсации.

Периферическую кровь отбирали в пробирки с антикоагулянтном (ЭДТА). В качестве нагрузки использовали модельные взвеси (МВ) веществ, имитирующие многокомпонентное загрязнение атмосферного воздуха [2]. МВ разработаны с учетом предварительных исследований воздушной среды г. Владивостока и соответствуют загрязнению приземного слоя атмосферного воздуха района с высокой техногенной нагрузкой [13]. Нагрузку производили в дозе 1 мкг взвеси на 1 мл крови. Инкубацию проводили в течение 1 часа при температуре 37°C.

С использованием метода иммуноферментного и колориметрического анализа на спектрофотометре Power Wave (BioTek, США) и автоматическом иммуноферментном анализаторе Evolis Twin Plus (Bio-Rad, США) исследовали общую антиоксидантную актив-

ность (AOA) (Total Antioxidant Capacity Assay Kit, Abcam, Великобритания), уровни малонового диальдегида (MDA) (Human Malondialdehyde ELISA Kit, MyBioSource, США), 8-гидроксидезоксигуанозина (8-OHdG) (Human 8-Hydroxy-desoxyguanosine ELISA Kit, MyBioSource, США), тиоредоксина-1 (Trx-1) (Human Thioredoxin-1 ELISA Kit, MyBioSource, США), общего и окисленного глутатиона (GSH, GSSG) (Glutathione Colorimetric Detection Kit, ArborAssays, США) согласно протоколам производителя. Рассчитывали соотношения MDA/AOA, GSH/GSSG. Результаты действия ТВЧ представлены в виде индексов, отражающих отношение показателей под воздействием МВ и без него (индекс воздействия ТВЧ).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Statistica 10» (StatSoft Inc., США). Результаты представляли в виде средней арифметической и ошибки средней, а также в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75). Так как у большинства групп признаки имели отличное от нормального распределение, для проверки статистических гипотез использовали критерий Краскелла-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анализа показателей окислительного гомеостаза и генотоксичности в группах пациентов с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой представлены на рисунке 1.

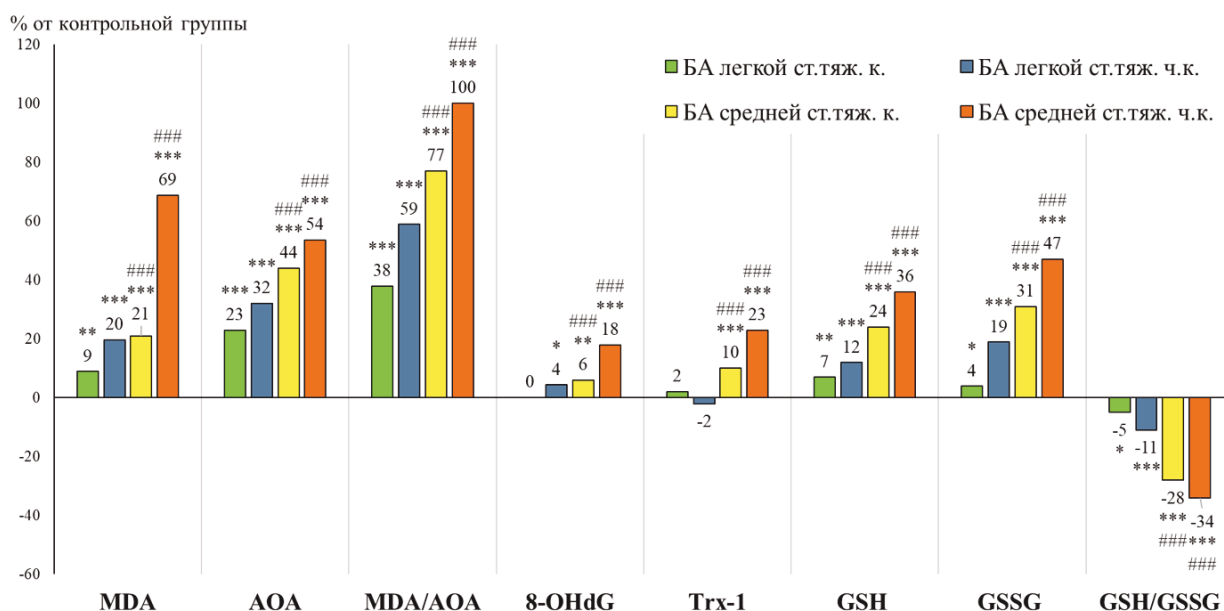


Рис. 1. Показатели окислительного гомеостаза и генотоксичности у лиц с бронхиальной астмой.

Примечание. Здесь и далее: (*) p – уровень статистической значимости различий лиц с БА по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; (#) p – уровень статистической значимости различий БА легкой степени тяжести по сравнению с группой БА средней степени тяжести: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$; ст. тяж. – степень тяжести; к. – контролируемая БА; ч.к. – частично контролируемая БА.

У лиц с БА легкой степени тяжести в группе частично контролируемого течения наблюдалось статистически значимое увеличение уровней MDA на 20% ($p < 0,001$), а также рост показателей AOA на 32% ($p < 0,001$) относительно контрольной группы. Отмечено возрастание соотношения MDA/AOA на 38% ($p < 0,001$) в группе контролируемого и на 59% ($p < 0,001$) – частично контролируемого течения заболевания. У лиц с БА средней степени тяжести относительно контрольной группы наблюдалось повышение концентрации MDA на 21% ($p < 0,001$) и 69% ($p < 0,001$); AOA на 44% ($p < 0,001$) и 54% ($p < 0,001$); соотношения MDA/AOA на 77% ($p < 0,001$) и 100% ($p < 0,001$) в группах контролируемого и частично контролируемого течения соответственно.

При БА легкой степени тяжести наблюдалось увеличение содержания GSH на 7% ($p < 0,01$) и 12% ($p < 0,001$); GSSG на 4% ($p < 0,05$) и 19% ($p < 0,001$); снижение соотношения GSH/GSSG на 5% ($p < 0,05$) и 11% ($p < 0,001$) в группах контролируемого и частично контролируемого течения относительно контрольной группы. При БА средней степени тяжести наблюдалось возрастание уровней GSH на 24% ($p < 0,001$) и 36% ($p < 0,001$); GSSG на 31% ($p < 0,001$) и 47% ($p < 0,001$); уменьшение соотношения GSH/GSSG на 28% ($p < 0,001$) и 34% ($p < 0,001$) в группах контролируемого и частично контролируемого течения относительно контрольной группы.

Уровень 8-OHdG возрастал на 4% ($p < 0,05$) при частично контролируемой БА легкой степени тяжести, на 6% ($p < 0,01$) при контролируемой и на 18% ($p < 0,001$) при частично контролируемой БА средней степени тяжести. Содержание Txh-1 относительно группы контроля увеличивалось на 10% ($p < 0,001$) и 23% ($p < 0,001$) при контролируемой и частично контролируемой БА средней степени тяжести, соответственно. При БА легкой степени тяжести концентрация Txh-1 не имела статистически значимых различий с контрольной группой.

При сравнении показателей в группах БА легкой и средней степени тяжести выявлены более выраженные отклонения всех исследуемых параметров как при контролируемом, так и при частично контролируемом течении заболевания. При контролируемой БА максимальные отличия между группами с легкой и средней степенями тяжести наблюдались в уровнях GSSG (в 7,8 раз) и соотношении GSH/GSSG (в 5,6 раз). При частично контролируемой БА наибольшие изменения выявлены в показателях MDA (в 3,5 раза), 8-OHdG (в 4,1 раза) и Txh-1 (в 11,5 раз).

Современные исследования демонстрируют увеличение содержания маркеров окислительного стресса при БА. При этом наблюдается корреляция со степенью тяжести и фенотипом заболевания [9, 14]. Возрастание уровня MDA, повышение показателя AOA, а также увеличение коэффициента MDA/AOA свидетельствуют об усилении процессов перекисного окис-

ления липидов и активации окислительного стресса в клетках при БА, в особенности при ухудшении контроля и возрастании степени тяжести заболевания [9–11, 15].

Соотношение GSH и GSSG играет важную роль в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза. В условиях окислительного стресса происходит индукция синтеза GSH и снижение уровня GSSG путем восстановления GSSG глутатионредуктазой и его экспортом из клеток [9, 14]. Снижение коэффициента GSH/GSSG при увеличении степени тяжести и потере контроля над БА указывает на интенсификацию перекисидации липидов и активацию окислительных процессов.

Увеличение уровня 8-OHdG при БА свидетельствует об усилении свободно-радикального окисления нуклеиновых кислот в клетке при превалировании прооксидантных процессов [16–19]. Тиоредоксиновая система активируется при избыточном производстве активных форм кислорода, устраняет их, восстанавливает поврежденные белки и регулирует работу глутатионовой системы [19]. Показано, что уровень Txh-1 повышается у лиц с БА и ассоциирован со снижением функции легких и активацией эозинофилов [20–23]. Возрастание уровня Txh-1 является показателем подключения компенсаторных репарационных механизмов, способствующих восстановлению поврежденной ДНК и утилизации продуктов окислительного стресса [24, 25]. Таким образом, по мере утяжеления БА происходит возрастание окислительного повреждения биологических молекул, запуск повреждения генома, что вызывает подключение процессов репарации поврежденной ДНК.

Результаты расчетов индексов показателей окислительного гомеостаза и генотоксичности в группах пациентов с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести при воздействии ТВЧ представлены на рисунке 2.

У лиц с БА легкой степени тяжести наблюдалось увеличение индекса воздействия ТВЧ для уровней MDA на 21% ($p < 0,001$) и 40% ($p < 0,001$); для AOA на 65% ($p < 0,001$) и 70% ($p < 0,001$); снижение индекса для MDA/AOA на 27% ($p < 0,001$) и 18% ($p < 0,001$) в группах контролируемого и частично контролируемого течения, соответственно.

У лиц с БА средней степени тяжести выявлено возрастание индекса воздействия ТВЧ для уровней MDA на 52% ($p < 0,001$) и 67% ($p < 0,001$) в группах контролируемого и частично контролируемого течения. Зафиксировано увеличение индекса воздействия для AOA на 25% ($p < 0,001$) в группе контролируемого течения и снижение на 25% ($p < 0,001$) в группе частично контролируемого течения. Повышение отклика AOA позволяет в определенной степени сдерживать окисление макромолекул и поддерживать окислительно-восстановительный баланс при воздействии ТВЧ на больных БА. Однако, в эксперименте при частично

контролируемой БА средней степени тяжести и дополнительном воздействии ТВЧ происходит срыв адапта-

ционных возможностей и снижение компенсаторной емкости организма.

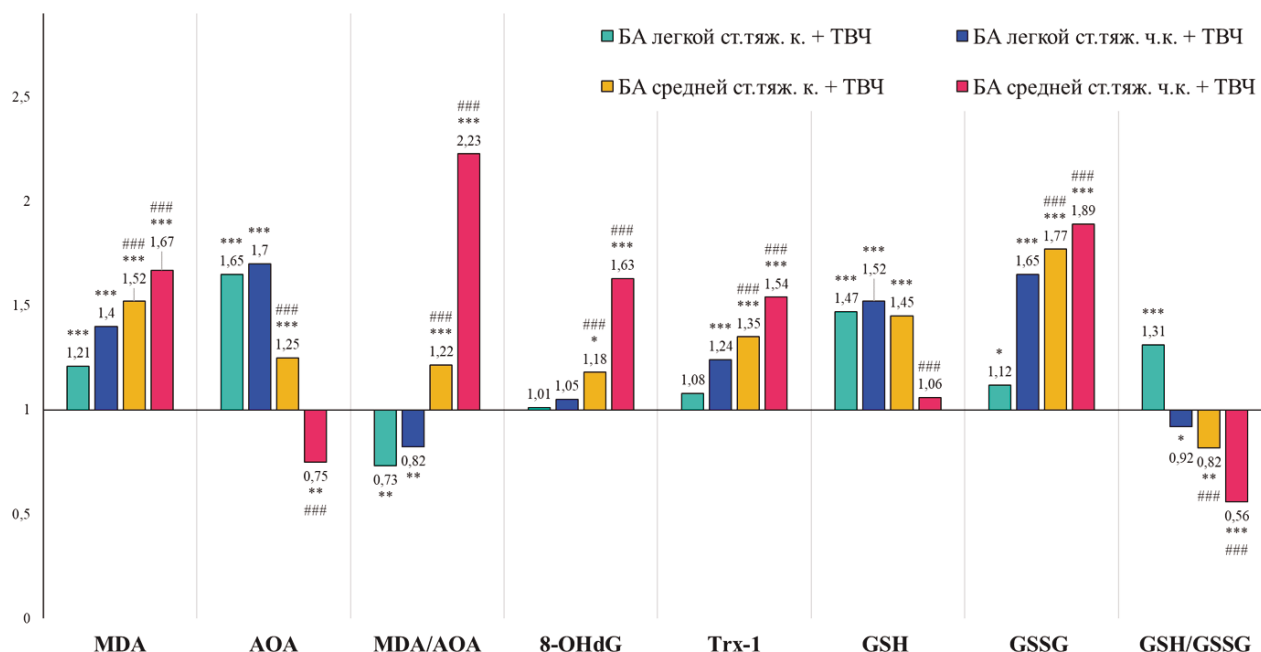


Рис. 2. Индексы воздействия ТВЧ у лиц с бронхиальной астмой, отражающие отношение показателей под воздействием ТВЧ и без него.

Примечание: Значение 1 по оси ординат означает отсутствие различий между показателями под воздействием ТВЧ и без воздействия ТВЧ.

Наблюдалось увеличение индекса воздействия ТВЧ для MDA/AOA в группах контролируемого и частично контролируемого течения на 22% ($p<0,001$) и 123% ($p<0,001$), соответственно. Это является показателем интенсификации процессов перекисного окисления липидов и формирования окислительного стресса под воздействием ТВЧ при БА как легкой, так и средней степени тяжести.

При БА легкой степени тяжести наблюдалось увеличение индекса воздействия ТВЧ для уровней GSH на 47% ($p<0,001$) и 52% ($p<0,001$), для GSSG на 12% ($p<0,05$) и 65% ($p<0,001$) в группах контролируемого и частично контролируемого течения, соответственно. Выявлено возрастание индекса воздействия ТВЧ для GSH/GSSG при контролируемой БА на 31% ($p<0,001$), снижение данного параметра при частично контролируемой БА на 8% ($p<0,05$).

При БА средней степени тяжести наблюдалось увеличение индекса воздействия ТВЧ для уровня GSH на 45% ($p<0,001$) в группе контролируемого течения; для уровней GSSG на 77% ($p<0,05$) и 89% ($p<0,001$) в группах контролируемого и частично контролируемого течения, соответственно. Определено снижение отклика на воздействия ТВЧ для GSH/GSSG на 18% ($p<0,01$) и 44% ($p<0,001$) в обеих группах.

При БА легкой степени тяжести индекс воздействия не имел статистически значимых различий. Индекс воздействия ТВЧ для уровня 8-OHdG возрастал на 18%

($p<0,05$) и на 63% ($p<0,001$) при снижении степени контроля у лиц с БА средней степени тяжести, что является показателем прогрессирования окислительного повреждения ДНК [16–18] под влиянием ТВЧ при возрастании степени тяжести БА.

Индекс воздействия ТВЧ для уровня Trx-1 не имел статистически значимых отличий при контролируемой БА легкой степени тяжести. Однако данный параметр увеличивался на 24% ($p<0,001$) при частично контролируемой легкой БА и на 35% ($p<0,001$) и 54% ($p<0,001$) при контролируемой и частично контролируемой БА средней степени тяжести. Это, по нашему мнению, является показателем компенсаторного подключения репарационных механизмов при утяжелении БА и воздействии ТВЧ.

Доказано, что многие негативные эффекты ТВЧ связаны с индукцией окислительного стресса, проявляющегося на клеточном уровне, усилением процессов перекисного окисления липидов [26]. Механизмы развития окислительного стресса могут быть связаны с образованием оксидантов на поверхности ТВЧ, высвобождением металлов или органических компонентов из частицы и с запуском воспалительной реакции [12]. Определение уровня 8-OHdG используется не только в качестве биомаркера эндогенного окислительного повреждения ДНК [16–18], но и как фактора риска развития и прогрессирования различных заболеваний. Имеются данные о положительной корреляции между

воздействием ТВЧ и уровнем 8-OHdG [27, 28], что указывает на то, что воздействие ТВЧ может вызывать повреждение ДНК. Как показало наше исследование генотоксичность нарастает уже начиная с частично контролируемой БА легкой степени тяжести. При воздействии ТВЧ, несмотря на подключение репаративных механизмов, повреждение ДНК прогрессирует, что особенно выражено при повышении степени тяжести БА.

Поддержание тиол-дисульфидного гомеостаза играет значительную роль в защите организма от окислительного стресса. Глутатион напрямую нейтрализует активные формы кислорода, образовавшиеся при воздействии ТВЧ, и ингибирует перекисидацию липидов. Он участвует в детоксикации пероксида водорода различными глутатион-пероксидазами, способствуя защите клеточных мембран от окислительного стресса. Глутатион активирует ряд сигнальных путей, включая связанные с транскрипционным фактором NF- κ B и митоген-активируемыми протеинкиназами. Тиоредоксиновая система обеспечивает восстановление дисульфидных связей в поврежденных окислением белках, а также активацию транскрипционного фактора NF- κ B, регулирующего иммунный ответ, апоптоз и клеточный цикл [29, 30].

Таким образом, по мере утяжеления БА происходит возрастание оксидативного повреждения биоорганических молекул, запуск повреждения генома, что вызывает активацию работы тиоредоксинового звена антиоксидантной системы, обеспечивающего процессы восстановления поврежденной ДНК. Под воздействием ТВЧ при утяжелении БА происходят более выраженные нарушения окислительного гомеостаза и

возрастание генотоксичности несмотря на стимуляцию репаративных процессов.

Заключение

При БА средней степени тяжести регистрировались более выраженные изменения параметров окислительного гомеостаза при воздействии ТВЧ по сравнению с БА легкой степени тяжести. При контролируемой БА максимальные отличия в индексах между группами с легкой и средней степенями тяжести наблюдались в величинах уровней GSSG (в 1,6 раза) и Trx-1 (в 1,3 раза). При частично контролируемой БА наибольшие изменения выявлены в показателях MDA/AOA (в 2,7 раза) и 8-OHdG (в 1,6 раза). Полученные данные убедительно свидетельствуют о необходимости мониторинга за пациентами с бронхолегочной патологией в техногенно неблагоприятной среде, для своевременной коррекции нарушений. Существенное повышение уровней 8-OHdG и Trx-1 при возрастании степени тяжести БА и воздействии ТВЧ может свидетельствовать о перспективности использования данных маркеров для оценки прогрессирования заболевания в условиях техногенной среды.

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. Veremchuk L.V., Vitkina T.I., Barskova L.S., Gvozdenko T.A., Mineeva E.E. Estimation of the size distribution of suspended particulate matters in the urban atmospheric surface layer and its influence on bronchopulmonary pathology // Atmosphere. 2021. Vol.12, Iss.8. <https://doi.org/10.3390/atmos12081010>
2. Кондратьева Е.В., Веремчук Л.В., Виткина Т.И. Воздействие пылевых фракций воздушной среды на иммунную систему пациентов с бронхолегочной патологией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.27–34. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-88-27-34>
3. Barskova L.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Kondratyeva E.V., Veremchuk L.V. Mechanism of response of alveolar macrophages in Wistar rats to the composition of atmospheric suspensions // Atmosphere. 2022. Vol.13, Iss.9. Article number:1500. <https://doi.org/10.3390/atmos13091500>
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2023). URL: <https://ginasthma.org/>
5. Burnett R., Chen H., Szyszkowicz M., Fann N., Hubbell B., Pope C.A. 3rd, Apte J.S., Brauer M., Cohen A., Weichenthal S., Coggins J., Di Q., Brunekreef B., Frostad J., Lim S.S., Kan H., Walker K.D., Thurston G.D., Hayes R.B., Lim C.C., Turner M.C., Jerrett M., Krewski D., Gapstur S.M., Diver W.R., Ostro B., Goldberg D., Crouse D.L., Martin R.V., Peters P., Pinault L., Tjepkema M., van Donkelaar A., Villeneuve P.J., Miller A.B., Yin P., Zhou M., Wang L., Janssen N.A.H., Marra M., Atkinson R.W., Tsang H., Quoc Thach T., Cannon J.B., Allen R.T., Hart J.E., Laden F., Cesaroni G., Forastiere F., Weinmayr G., Jaensch A., Nagel G., Concin H., Spadaro J.V. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2018. Vol. 115, Iss.38. P.9592–9597. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803222115>
6. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers // Cells. 2022. Vol.11, Iss.17. Article number:2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>
7. Gans M.D., Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments

for asthma endotypes // *Paediatr. Respir. Rev.* 2020. Vol.36. P.118–127. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.08.002>

8. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol.9. P.963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>

9. Michaeloudes C., Abubakar-Waziri H., Lakhdar R., Raby K., Dixey P., Adcock I.M., Mumby S., Bhavsar P.K., Chung K.F. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma // *Mol. Aspects Med.* 2022. Vol.85. Article number:101026. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.101026>

10. Karadogan B., Beyaz S., Gelincik A., Buyukozturk S., Arda N. Evaluation of oxidative stress biomarkers and antioxidant parameters in allergic asthma patients with different level of asthma control // *J. Asthma.* 2022. Vol.59, Iss.4. P.663–672. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1870129>

11. Erdal H., Gunaydin F., Karaoglanoglu S. Oxidative stress in asthma // *Aksaray university journal of sport and health researches.* 2023. Vol.4, Iss.1. P.62–70. <https://doi.org/10.54152/asujshr.1290539>

12. Valacchi G., Magnani N., Woodby B., Ferreira S.M., Evelson P. Particulate matter induces tissue oxinflammation: from mechanism to damage // *Antioxid. Redox Signal.* 2020. Vol.33, Iss.4. P.308–326. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.8015>

13. Кондратьева Е.В., Виткина Т.И., Веремчук Л.В. Загрязнение приземного слоя атмосферного воздуха твердыми взвешенными частицами территорий с различной техногенной нагрузкой // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2024. Вып.91. С.68–76. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-68-76>

14. Sahiner U.M., Birben E., Erzurum S., Sackesen C., Kalayci O. Oxidative stress in asthma: part of the puzzle // *Paediatr. Allergy Immunol.* 2018. Vol.29, Iss.8. P.789–800. <https://doi.org/10.1111/pai.12965>

15. Kleniewska, P., Pawliczak R. The participation of oxidative stress in the pathogenesis of bronchial asthma // *Biomed. Pharmacother.* 2017. Vol.94. P.100–108. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.066>

16. Azab M., Khabour O.F., Alzoubi K.H., Mahmoud S.A., Anabtawi M., Quttina M. Assessment of genotoxicity of waterpipe smoking using 8-OHdG biomarker // *Genet. Mol. Res.* 2015. Vol.14, Iss.3. P.9555–9561. <https://doi.org/10.4238/2015>

17. Pilger A., Rudiger H.W. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2006. Vol.80, Iss.1. P.1–15. <https://doi.org/10.1007/s00420-006-0106-7>

18. Korkmaz K.S., Butuner B.D., Roggenbuck D. Detection of 8-OHdG as a diagnostic biomarker // *J. Lab. Precis. Med.* 2018. Vol.3. Article number:95. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2018.11.01>

19. Zhou J., Wang C., Wu J., Fukunaga A., Cheng Z., Wang J., Yamauchi A., Yodoi J., Tian H. Anti-allergic and anti-inflammatory effects and molecular mechanisms of thioredoxin on respiratory system diseases // *Antioxid. Redox Signal.* 2020. Vol.32, Iss.11. P.785–801. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7807>

20. 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.* 2021. Vol.23, Iss1. Article number:77. <https://doi.org/10.3390/ijms23010077>

21. 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, Iss12. P.1979–1999. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i12.1979>

22. Palacionyte J., Januskevicius A., Vasyle E., Rimkunas A., Bajoriuniene I., Vitkauskienė A., Miliauskas S., Malakauskas K. Novel serum biomarkers for patients with allergic asthma phenotype // *Biomedicines.* 2024. Vol.12, Iss.1. Article number:232. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010232>

23. Hanschmann E.M., Berndt C., Hecker C., Garn H., Bertrams W., Lillig C.H., Hudemann C. Glutaredoxin 2 reduces asthma-like acute airway inflammation in mice // *Front. Immunol.* 2020. Vol.11. Article number:561724. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.561724>

24. Boukhenouna S., Wilson M.A., Bahmed K., Kosmider B. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2018. Vol. 2018. Article number:5730395. <https://doi.org/10.1155/2018/5730395>

25. Wang J., Zhou J., Wang C., Fukunaga A., Li S., Yodoi J., Tian H. Thioredoxin-1: A promising target for the treatment of allergic diseases // *Front Immunol.* 2022. Vol.13. Article number:883116. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.883116>

26. Chew S., Kolosowska N., Saveleva L., Malm T., Kanninen K.M. Impairment of mitochondrial function by particulate matter: Implications for the brain // *Neurochem. Int.* 2020. Vol.135. Article number:104694. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104694>

27. Hu W., Wang Y., Wang T., Ji Q., Jia Q., Meng T., Ma S., Zhang Z., Li Y., Chen R., Dai Y., Luan Y., Sun Z., Leng S., Duan H., Zheng Y. Ambient particulate matter compositions and increased oxidative stress: exposure-response analysis among high-level exposed population // *Environ. Int.* 2021. Vol.147. Article number:106341. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106341>

28. Golokhvast K., Vitkina T., Gvozdenko T., Kolosov V., Yankova V., Kondratieva E., Gorkavaya A., Nazarenko A.,

Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman J., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport resident // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. Vol.2015. Article number:412173. <https://doi.org/10.1155/2015/412173>

29. Виткина Т.И., Барскова Л.С., Зюмченко Н.Е., Токмакова Н.П., Гвозденко Т.А., Голохваст К.С. Баланс глутатионзависимых процессов в альвеолярных макрофагах крыс линии Wistar при воздействии твёрдых взвешенных частиц атмосферного воздуха // *Гигиена и санитария.* 2020. Т.99, №2. С.200–205. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-2-200-205>

30. Барскова Л.С., Виткина Т.И. Регуляция тиол-дисульфидными антиоксидантными системами окислительного стресса, индуцированного атмосферными взвешенными частицами // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2019. Вып.73. С.112–124. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-112-124>

REFERENCES

1. Veremchuk L.V., Vitkina T.I., Barskova L.S., Gvozdenko T.A., Mineeva E.E. Estimation of the size distribution of suspended particulate matters in the urban atmospheric surface layer and its influence on bronchopulmonary pathology. *Atmosphere* 2021; 12(8):1010. <https://doi.org/10.3390/atmos12081010>

2. Kondratyeva E.V., Veremchuk L.V., Vitkina T.I. [Impact of air dust fractions on the immune system in patients with bronchopulmonary pathology]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 88:27–34 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-88-27-34>

3. Barskova L.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Kondratyeva E.V., Veremchuk L.V. Mechanism of response of alveolar macrophages in Wistar rats to the composition of atmospheric suspensions. *Atmosphere* 2022; 13(9):1500. <https://doi.org/10.3390/atmos13091500>

4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (Update 2023). Available at: <https://ginasthma.org/>

5. Burnett R., Chen H., Szyszkowicz M., Fann N., Hubbell B., Pope C.A. 3rd, Apte J.S., Brauer M., Cohen A., Weichenthal S., Coggins J., Di Q., Brunekreef B., Frostad J., Lim S.S., Kan H., Walker K.D., Thurston G.D., Hayes R.B., Lim C.C., Turner M.C., Jerrett M., Krewski D., Gapstur S.M., Diver W.R., Ostro B., Goldberg D., Crouse D.L., Martin R.V., Peters P., Pinault L., Tjepkema M., van Donkelaar A., Villeneuve P.J., Miller A.B., Yin P., Zhou M., Wang L., Janssen N.A.H., Marra M., Atkinson R.W., Tsang H., Quoc Thach T., Cannon J.B., Allen R.T., Hart J.E., Laden F., Cesaroni G., Forastiere F., Weinmayr G., Jaensch A., Nagel G., Concin H., Spadaro J.V. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018; 115(38):9592–9597. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803222115>

6. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells* 2022; 11(17):2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>

7. Gans M.D., Gavrilo T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr. Respir. Rev.* 2020; 36:118–127. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.08.002>

8. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9:963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>

9. Michaeloudes C., Abubakar-Waziri H., Lakhdar R., Raby K., Dixey P., Adcock I.M., Mumby S., Bhavsar P.K., Chung K.F. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma. *Mol. Aspects Med.* 2022; 85:101026. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.101026>

10. Karadogan B., Beyaz S., Gelincik A., Buyukozturk S., Arda N. Evaluation of oxidative stress biomarkers and antioxidant parameters in allergic asthma patients with different level of asthma control. *J. Asthma.* 2022; 59(4):663–672. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1870129>

11. Erdal H., Gunaydin F., Karaoglanoglu S. Oxidative stress in asthma. *Aksaray university journal of sport and health researches* 2023; 4(1):62–70. <https://doi.org/10.54152/asujshr.1290539>

12. Valacchi G., Magnani N., Woodby B., Ferreira S.M., Evelson P. Particulate matter induces tissue oxinflammation: from mechanism to damage. *Antioxid. Redox Signal.* 2020; 33(4):308–326. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.8015>

13. Kondratyeva E.V., Vitkina T.I., Veremchuk L.V. [Atmospheric ground layer pollution by suspended solid particles in areas with different technogenic loads]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 91:68–76 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-68-76>

14. Sahiner U.M., Birben E., Erzurum S., Sackesen C., Kalayci O. Oxidative stress in asthma: Part of the puzzle. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018; 29(8):789–800. <https://doi.org/10.1111/pai.12965>

15. Kleniewska, P., Pawliczak R. The participation of oxidative stress in the pathogenesis of bronchial asthma. *Biomed. Pharmacother.* 2017; 94:100–108. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.066>

16. Azab M., Khabour O.F., Alzoubi K.H., Mahmoud S.A., Anabtawi M., Quttina M. Assessment of genotoxicity of waterpipe smoking using 8-OHdG biomarker. *Genet. Mol. Res.* 2015; 14(3):9555–9561. <https://doi.org/10.4238/2015>

17. Pilger A., Rudiger H.W. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2006; 80(1):1–15. <https://doi.org/10.1007/s00420-006-0106-7>
18. Korkmaz K.S., Butuner B.D., Roggenbuck D. Detection of 8-OHdG as a diagnostic biomarker. *J. Lab. Precis. Med.* 2018; 3:95. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2018.11.01>
19. Zhou J., Wang C., Wu J., Fukunaga A., Cheng Z., Wang J., Yamauchi A., Yodoi J., Tian H. Anti-allergic and anti-inflammatory effects and molecular mechanisms of thioredoxin on respiratory system diseases. *Antioxid. Redox Signal.* 2020; 32(11):785–801. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7807>
20. 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.* 2021; 23(1):77. <https://doi.org/10.3390/ijms23010077>
21. 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>
22. Palacionyte J., Januskevicius A., Vasyle E., Rimkunas A., Bajoriuniene I., Vitkauskienė A., Miliauskas S., Malakauskas K. Novel serum biomarkers for patients with allergic asthma phenotype. *Biomedicines* 2024; 12(1):232. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010232>
23. Hanschmann E.M., Berndt C., Hecker C., Garn H., Bertrams W., Lillig C.H., Hudemann C. Glutaredoxin 2 reduces asthma-like acute airway inflammation in mice. *Front Immunol.* 2020; 11:561724. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.561724>
24. Boukhenouna S., Wilson M.A., Bahmed K., Kosmider B. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018; 2018:5730395. <https://doi.org/10.1155/2018/5730395>
25. Wang J., Zhou J., Wang C., Fukunaga A., Li S., Yodoi J., Tian H. Thioredoxin-1: a promising target for the treatment of allergic diseases. *Front. Immunol.* 2022; 13:883116. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.883116>
26. Chew S., Kolosowska N., Saveleva L., Malm T., Kanninen K.M. Impairment of mitochondrial function by particulate matter: Implications for the brain. *Neurochem. Int.* 2020; 135:104694. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104694>
27. Hu W., Wang Y., Wang T., Ji Q., Jia Q., Meng T., Ma S., Zhang Z., Li Y., Chen R., Dai Y., Luan Y., Sun Z., Leng S., Duan H., Zheng Y. Ambient particulate matter compositions and increased oxidative stress: exposure-response analysis among high-level exposed population. *Environ. Int.* 2021; 147:106341. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106341>
28. Golokhvast K., Vitkina T., Gvozdenko T., Kolosov V., Yankova V., Kondratieva E., Gorkavaya A., Nazarenko A., Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman J., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport resident. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015:412173. <https://doi.org/10.1155/2015/412173>
29. Vitkina T.I., Barskova L.S., Zyumchenko N.E., Tokmakova N.P., Gvozdenko T.A., Golokhvast K.S. [Balance of glutathione-related processes in alveolar macrophages under exposure to suspended particulate matter of atmospheric air in of Wistar rats]. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation* 2020; 99(2):200–205 (in Russian). <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-2-200-205>
30. Barskova L.S., Vitkina T.I. [Regulation by thiol disulfide and antioxidant systems of oxidative stress induced by atmospheric suspended particles]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:112–124 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-112-124>

Информация об авторах:

Елена Викторовна Кондратьева, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории 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

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

Author information:

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

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

Поступила 31.07.2024
Принята к печати 30.09.2024

Received July 31, 2024
Accepted September 30, 2024