

УДК 616.248:57.088:577.121.7(303.732.4)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-52-61

ХАРАКТЕР МЕЖСИСТЕМНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Е.В.Кондратьева

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Нарушение взаимодействий параметров окислительного гомеостаза, клеточного сигналинга и энергетического состояния клеток приводит к срыву адаптационных механизмов, что способствует прогрессированию патологических изменений при бронхиальной астме (БА). **Цель.** Установить характер межсистемных взаимодействий при БА легкой и средней степеней тяжести контролируемого и частично контролируемого течения. **Материалы и методы.** В исследование были включены 244 больных БА и 60 условно здоровых лиц. Определяли 25 параметров организма: экспрессию рецепторов к интерлейкину-4, интерлейкину-6 (IL-6R), толл-подобных рецепторов (TLR) 2 и 4, коэффициент митохондриального мембранного потенциала (кММП) CD4⁺ и CD8⁺ клеток, уровни малонового диальдегида (MDA), 8-гидрокси-2'-деоксигуанозина (8-OHdG), тиоредоксина (Trx-1), общей антиоксидантной активности (АОА), глутатиона (общего, окисленного и восстановленного), интерлейкина-4, интерлейкина-6, состав жирных кислот мембран митохондрий лейкоцитов. Для анализа межсистемных взаимодействий применяли метод корреляционных плеяд Терентьева. **Результаты.** Применение алгоритма Терентьева позволило выделить 4 группы наиболее сильно связанных признаков для каждой группы больных БА. Предикторами для БА легкой степени тяжести являлись уровень Trx-1 и соотношение MDA/АОА при контролируемом течении, уровни Trx-1 и 8-OHdG – при частично контролируемом течении. При БА средней степени тяжести контролируемого течения центральные положения в корреляционных плеядах занимали уровень Trx-1 и кММП CD4⁺ клеток. Для частично контролируемой БА средней степени тяжести были установлены пять предикторов: 8-OHdG, кММП CD4⁺, антиоксидантная активность, экспрессия IL-6R и TLR2 на CD4⁺ клетках. При прогрессировании БА происходило увеличение мощности и крепости плеяд. **Заключение.** Анализ межсистемных взаимодействий при БА показал, что на первое место в формировании плеяд выходят параметры, отражающие интенсивность деструктивных процессов, активацию воспалительного звена иммунной системы и дестабилизацию сигнальных взаимодействий. Утяжеление течения и снижение степени контроля влекут за собой дестабилизацию межсистемных регуляторных процессов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, системный анализ, системное воспаление, окислительный стресс, клеточный сигналинг, энергетическое состояние клеток.

CHARACTER OF INTERSYSTEM INTERACTIONS IN PATIENTS WITH ASTHMA

E.V.Kondratyeva

*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. Disruption of the interactions among parameters of oxidative homeostasis, cell signalling and cellular energetic status leads to failure of adaptive mechanisms, which favours progression of pathological changes in asthma. **Aim.** To determine the character of intersystem interactions in mild and moderate controlled and partially con-

Контактная информация

Елена Викторовна Кондратьева, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, 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.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Biomedical Research, 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. Характер межсистемных взаимодействий у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып. 96. С.52–61. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-52-61

For citation:

Kondratyeva E.V. Character of intersystem interactions in patients with asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):52–61 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-52-61

trolled asthma. **Materials and methods.** The study enrolled 244 patients with asthma and 60 conditionally healthy subjects. Twenty-five parameters were assessed: expression of interleukin-4 receptors, interleukin-6 receptors (IL-6R), Toll-like receptors (TLR) 2 and 4; the mitochondrial membrane potential coefficient (cMMP) of CD4⁺ and CD8⁺ cells; levels of malondialdehyde (MDA), 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), thioredoxin-1 (Trx-1), total antioxidant activity (TAA), glutathione (total, oxidised and reduced), interleukin-4 and interleukin-6; and the fatty-acid composition of leukocyte mitochondrial membranes. Intersystem interactions were analysed with Terentyev's correlation pleiad method. **Results.** Application of the Terentyev algorithm identified four groups of the most strongly linked indicators for each asthma cohort. In mild controlled asthma, the predictors were Trx-1 level and the MDA/TAA ratio, whereas in mild partially controlled asthma they were Trx-1 and 8-OHdG levels. In moderate controlled asthma, Trx-1 level and the cMMP of CD4⁺ cells occupied the central positions within the correlation pleiads. Five predictors were defined for moderate partially controlled asthma: 8-OHdG, cMMP of CD4⁺ cells, total antioxidant activity, and expression of IL-6R and TLR2 on CD4⁺ cells. Progression of asthma was accompanied by an increase in the power and robustness of the pleiads. **Conclusion.** Analysis of intersystem interactions in asthma showed that parameters reflecting the intensity of destructive processes, activation of the inflammatory arm of the immune system and destabilisation of signalling interactions take the leading positions within the pleiads. Disease progression and reduced control destabilise intersystem regulatory processes.

Key words: asthma, systems analysis, systemic inflammation, oxidative stress, cell signalling, cellular energetic status.

В основе патофизиологических изменений при бронхиальной астме лежит локальное воспаление в дыхательных путях, приводящее к бронхиальной обструкции, нарушению газообмена, деструктивным процессам и ремоделированию бронхолегочной ткани [1–3]. Наряду с развитием местного воспаления формируется системный воспалительный процесс, который рассматривается как платформа последующих патофизиологических изменений и системных эффектов. В развитие системной воспалительной реакции значительный вклад вносят процессы повреждения биомолекул, формируемые в условиях окислительного стресса, нарушения клеточных сигнальных механизмов и функциональных изменений субклеточных структур [4–7]. Поддержание структурной гармонии внутренней среды организма и эффективное выполнение функциональных задач предполагают координированное взаимодействие всех систем, участвующих в регуляции гомеостаза. Дисфункция указанных процессов неизбежно влечет за собой нарушение адаптационных механизмов, что способствует прогрессированию патологических изменений при БА [4, 8–11].

Целью исследования явилось установление характера межсистемных взаимодействий при БА легкой и средней степеней тяжести контролируемого и частично контролируемого течения.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 244 больных БА (57 с контролируемой (к.), 74 с частично контролируемой (ч.к.) БА легкой степени тяжести; 55 с к., 58 с ч.к. БА средней степени тяжести). Группу контроля составили 60 практически здоровых добровольцев. Контрольная и основные группы были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст обследуемых составил $42,5 \pm 4,4$ года. Диагноз БА был выставлен в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы, Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы и Международной классификацией болезней 10-го пересмотра. Исследование

было проведено с учетом требований Хельсинкской 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. Критерии включения: контролируемая и частично контролируемая БА легкой и средней степени тяжести. Критериями исключения из исследования явилось наличие у пациентов острых инфекционных заболеваний, хронических заболеваний внутренних органов в фазе обострения, хронической сердечной недостаточности в стадии декомпенсации, неконтролируемая БА.

Материалом исследования явилась периферическая кровь. У обследуемых изучали 25 параметров организма, отражающих состояние процессов перекисидации, тиолдисульфидного звена системы антиоксидантной защиты, клеточного сигналинга и энергетического состояния иммунокомпетентных клеток. Экспрессию рецепторов к интерлейкину-4 (IL-4R), интерлейкину-6 (IL-6R), толл-подобных рецепторов 2 (TLR2) и 4 (TLR4) для CD4⁺ и CD8⁺ клеток определяли методом проточной цитофлуориметрии на аппарате «BD FACS Canto II» (США). Нарушения уровней митохондриального мембранного потенциала (ММП) фиксировали при помощи набора Mitoprobe JC-1 Assay Kit, Thermo Fisher Scientific (США), коэффициент ММП (кММП) для CD4⁺ и CD8⁺ оценивали с использованием авторской методики [12]. Уровни малонового диальдегида (MDA, нмоль/мл), 8-гидрокси-2'-деоксигуанозина (8-OHdG, нг/мл) и тиоредоксина (Trx-1, пг/мл) выявляли с использованием наборов MyBioSource (США), IL-4 (пг/мл) и IL-6 (пг/мл) – наборами Вектор-БЕСТ (Россия) методом иммуноферментного анализа. Общую антиоксидантную активность (АОА, ммоль/л) определяли с использованием набора Abcam (США), глутатиона (общего, окисленного (GSSG) и

восстановленного, мкмоль/л) реактивами ArborAssays (США) методом колориметрического анализа. Исследование всех биохимических анализов выполнялось в соответствии с инструкциями производителей наборов реагентов. Митохондрии из лейкоцитов выделяли методом дифференциального центрифугирования в сахарозной среде [13]. Липиды экстрагировали из мембран митохондрий лейкоцитов по методу Bligh E.G., Dyer W.J. [14], получали метиловые эфиры ЖК по методу Carreau J.P., Duback J.P. [15] с последующим экстрагированием и очищением микро-тонкослойной хроматографией в бензоле. Методом газовой хроматографии анализировали метиловые эфиры ЖК на хроматографе «Shimadzu GC-2010» (Япония). Оценивали суммарные показатели жирных кислот: насыщенных (НЖК), моноеновых (МЖК), полиненасыщенных (ПНЖК), 20n-6 (эйкозодиеновая и арахидоновая кислота), соотношение 18:1n9 (олеиновая кислота)/18:0 (стеариновая кислота).

Анализ данных проводился в программе «STATISTICA 10.0». Для оценки характера межсистемных взаимодействий параметров окислительного гомеостаза, клеточного сигналинга и энергетического состояния клеток при БА легкой и средней степени тяжести был применен метод корреляционных плеяд Терентьева [16]. Степень взаимосвязи между исследуемыми параметрами оценивали посредством вычисления коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Определяли: G – мощность плеяд (число признаков, членов плеяды), G/k – относительная мощность (k – общее число исследуемых признаков), D – крепость плеяд (средняя арифметическая абсолютных величин внутрплеядных коэффициентов корреляции). Уровень значимости различий принимался при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе сложных динамических систем возникает необходимость всестороннего изучения как характеристик отдельных компонентов данных систем, так и закономерностей их взаимосвязей. Одним из широко применяемых способов для анализа этих взаимосвязей является метод корреляционных плеяд. Вариации в структуре систем и условиях их функционирования могут проявляться через модификации как отдельных элементов системы, так и характера их взаимодействия. При исследовании межсистемных взаимодействий параметров окислительного гомеостаза, клеточного сигналинга и энергетического состояния клеток у больных БА были сформированы 4 плеяды. Первая плеяда ($G = 19$, $G/k = 0,76$, $D = 0,73$), полученная в результате анализа параметров при БА легкой степени тяжести контролируемого течения, формировала два центральных предиктора – уровень Txr-1 и соотношение MDA/AOA (рис. 1). Максимально сильные связи для тиоредоксина выявлялись с экспрессией IL-6R на CD4^+ ($r_s = 0,88$), TLR2 на CD4^+ ($r_s = 0,88$), суммой ПНЖК мембран митохондрий ($r_s = 0,85$), 8-OHdG ($r_s = 0,83$). Также сильные корреляции были получены

с коэффициентом MDA/AOA ($r_s = 0,78$), суммарным показателем насыщенных жирных кислот ($r_s = 0,79$) и МЖК ($r_s = 0,72$) митохондрий. Более слабые взаимодействия Txr-1 наблюдались с экспрессией IL-4R на CD4^+ ($r_s = 0,69$) и соотношением 18:1n9/18:0 ($r_s = 0,69$). Показатель MDA/AOA образовывал максимальную корреляцию с IL-6 ($r_s = 0,82$) и экспрессией его рецептора IL-6R на CD4^+ ($r_s = 0,81$), сильные корреляции с Txr-1 ($r_s = 0,78$), 8-OHdG ($r_s = 0,75$), суммой ПНЖК ($r_s = 0,77$) и насыщенных жирных кислот (НЖК) митохондрий ($r_s = 0,70$). Менее прочные связи MDA/AOA были определены с экспрессией TLR2 на CD4^+ ($r_s = 0,66$), TLR4 на CD4^+ ($r_s = 0,65$), GSSG ($r_s = 0,64$), суммой МЖК ($r_s = 0,65$) и суммой 20n-6 ЖК митохондрий ($r_s = 0,66$).

В ходе ранее проведенного нами исследования [17] установлено, что при БА легкой степени тяжести контролируемого течения наблюдался дисбаланс в системе антиоксидантной защиты организма, что сопровождалось повышением уровня маркеров окислительного стресса. Коэффициент MDA/AOA отражает соотношение между концентрацией малонового диальдегида, являющегося продуктом перекисного окисления липидов, и активностью антиоксидантной системы. Значимость данного коэффициента указывает на усиление процессов перекисного окисления липидов и активацию окислительного стресса при БА [18, 19]. Сильные межсистемные связи MDA/AOA с уровнем IL-6 и экспрессией его рецептора могут свидетельствовать о формировании системного воспалительного процесса при БА легкой степени тяжести, так как IL-6 является активным стимулятором иммунного ответа [20]. Таким образом, как показал анализ, значительный вклад в формирование воспалительного процесса при БА вносит окислительный дисбаланс. Тиоредоксиновая система выполняет ключевую функцию в поддержании окислительно-восстановительного баланса клеточной среды и обеспечивает защиту биологических структур от окислительного повреждения, регулируя тиолдисульфидный гомеостаз. Ее активация происходит в условиях повышенного синтеза активных форм кислорода, выполняя их элиминацию и осуществляя репарацию биомолекул [21, 22]. Центральное положение концентрации Txr-1 в плеяде при контролируемой БА легкой степени тяжести может служить индикатором активации компенсаторных процессов, которые способствуют детоксикации и нейтрализации продуктов окислительного стресса [17].

Вторая плеяда ($G = 20$, $G/k = 0,8$, $D = 0,76$) отражала взаимодействия параметров исследуемых систем у больных БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения (рис. 2). Предикторами плеяды являлись Txr-1 и 8-OHdG. В этой плеяде тиоредоксин формировал максимальные взаимодействия с экспрессией IL-6R на CD4^+ ($r_s = 0,88$), AOA ($r_s = 0,88$), 8-OHdG ($r_s = 0,87$), экспрессией TLR4 ($r_s = 0,85$) и IL-4R ($r_s = 0,84$) на CD4^+ клетках, MDA ($r_s = 0,82$), а также сильные связи с IL-4 ($r_s = 0,77$), GSSG ($r_s = 0,74$), TLR2

на $CD4^+$ ($r_s = 0,72$). Более слабые связи Trx-1 образовывал с суммой насыщенных ЖК ($r_s = 0,65$), соотношением 18:1n9/18:0 ЖК митохондрий ($r_s = -0,66$). В свою очередь 8-OHdG формировал максимальные корреляции с экспрессией IL-6R ($r_s = 0,86$) и TLR4 ($r_s = 0,86$)

на $CD4^+$, MDA ($r_s = 0,86$), 18:1n9/18:0 ($r_s = -0,90$). Кроме того, выявлены связи с экспрессией TLR2 ($r_s = 0,79$) и IL-4R ($r_s = 0,76$) на $CD4^+$, IL-4 ($r_s = 0,77$), AOA ($r_s = 0,72$) и с суммой 20n-6 ЖК ($r_s = 0,65$).

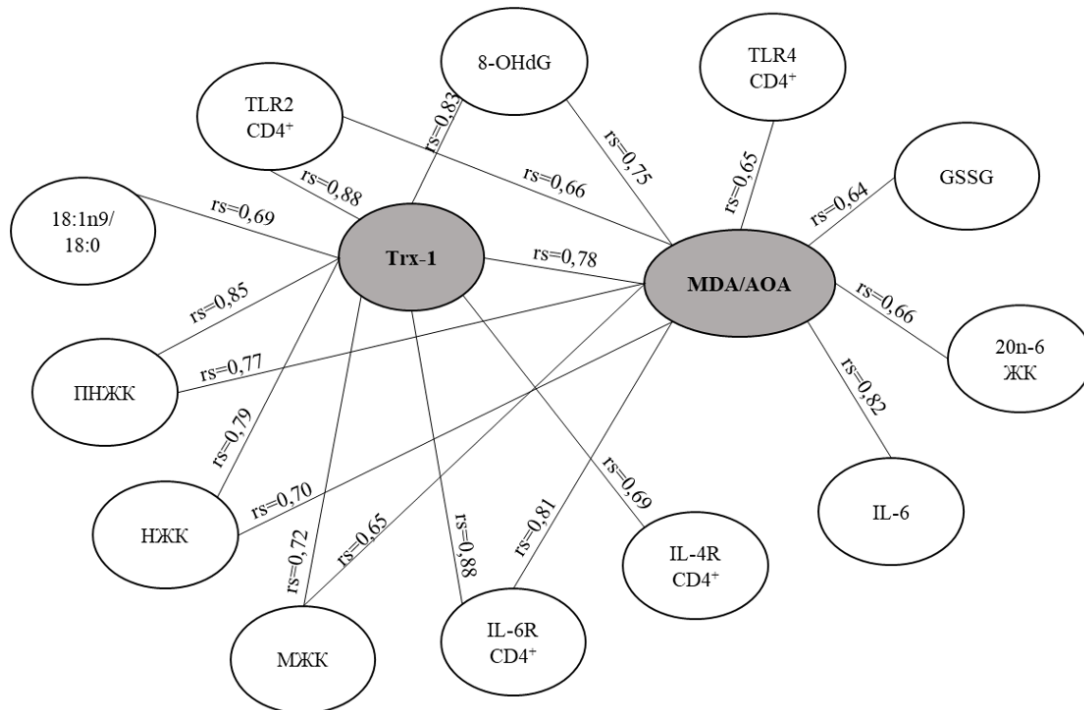


Рис. 1. Корреляционные связи параметров при бронхиальной астме легкой степени тяжести контролируемого течения. Метод корреляционных плеяд Терентьева. Здесь и далее на рисунках овалы темного цвета соответствуют предикторам плеяд.

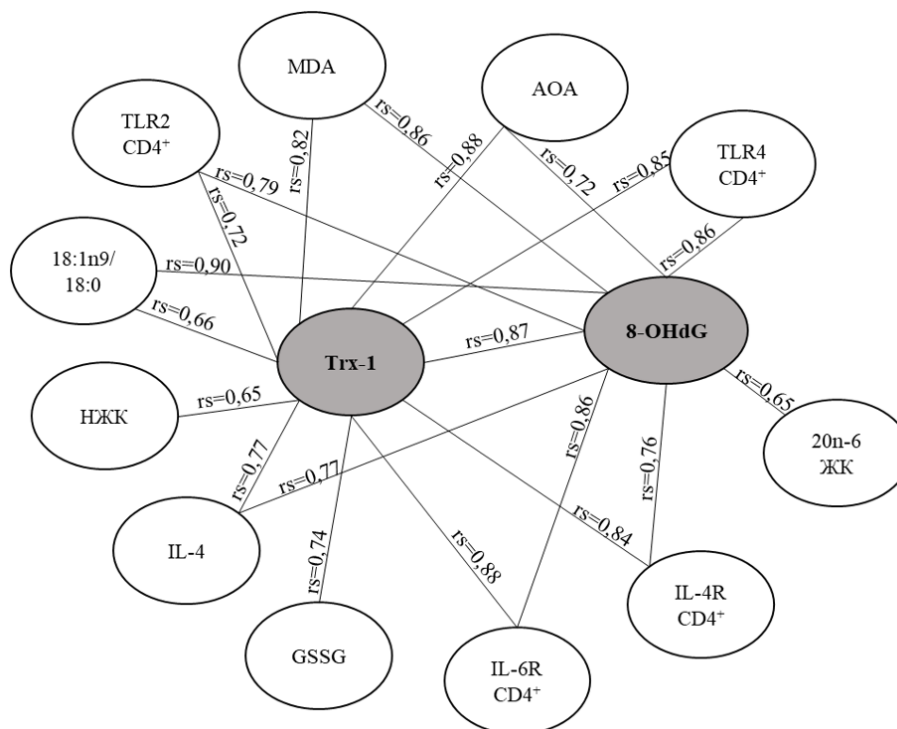


Рис. 2. Корреляционные связи параметров при бронхиальной астме легкой степени тяжести частично контролируемого течения. Метод корреляционных плеяд Терентьева.

При частично контролируемой БА изменялась траектория межсистемных взаимоотношений. В отличие от контролируемого течения заболевания общий окислительный дисбаланс замещался развитием генотоксичности и повреждением нуклеиновых кислот. 8-OHdG является одной из преобладающих форм окислительного повреждения, вызванного свободными радикалами и широко используется в качестве биомаркера окислительного повреждения ДНК [23, 24]. Увеличение уровня 8-OHdG при легкой БА частично контролируемого течения свидетельствует об усилении процессов свободно-радикального окисления нуклеиновых кислот в клетке, что указывает на доминирование проокислительных реакций [23, 24]. Взаимодействия 8-OHdG с экспрессией TLR2, TLR4, IL-6R и IL-4R на CD4⁺ клетках могут быть связаны со стимуляцией иммунных реакций, способствующих прогрессированию хронического воспаления. Уровень 8-OHdG тесно коррелировал с уровнем Trx-1, который также яв-

ляется предиктором данной плеяды, что, по нашему мнению, свидетельствует о включении репаративных процессов при частично контролируемой легкой БА.

В центре третьей плеяды ($G = 21$, $G/k = 0,84$, $D = 0,74$), сформированной для БА средней степени тяжести контролируемого течения, располагались Trx-1 и коэффициент ММП на CD4⁺ (рис. 3). Тиоредоксин образовывал сильные связи с MDA ($r_s = 0,89$), суммой митохондриальных ПНЖК ($r_s = 0,83$), экспрессией TLR2 ($r_s = 0,82$) на CD4⁺ клетках, GSH ($r_s = 0,80$), а также с IL-4 ($r_s = 0,79$) и 8-OHdG ($r_s = 0,66$). Максимально высокие связи кММП CD4⁺ формировал с MDA/AOA ($r_s = 0,85$), IL-6 ($r_s = 0,83$), экспрессией TLR4 на CD4⁺ ($r_s = 0,83$), 18:1n9/18:0 ($r_s = 0,81$). Высокая теснота связей была установлена для IL-4 ($r_s = 0,72$), суммы НЖК ($r_s = 0,72$) и суммы ПНЖК митохондрий ($r_s = 0,76$), значимая связь – для суммы 20n-6 ЖК митохондрий ($r_s = 0,66$).

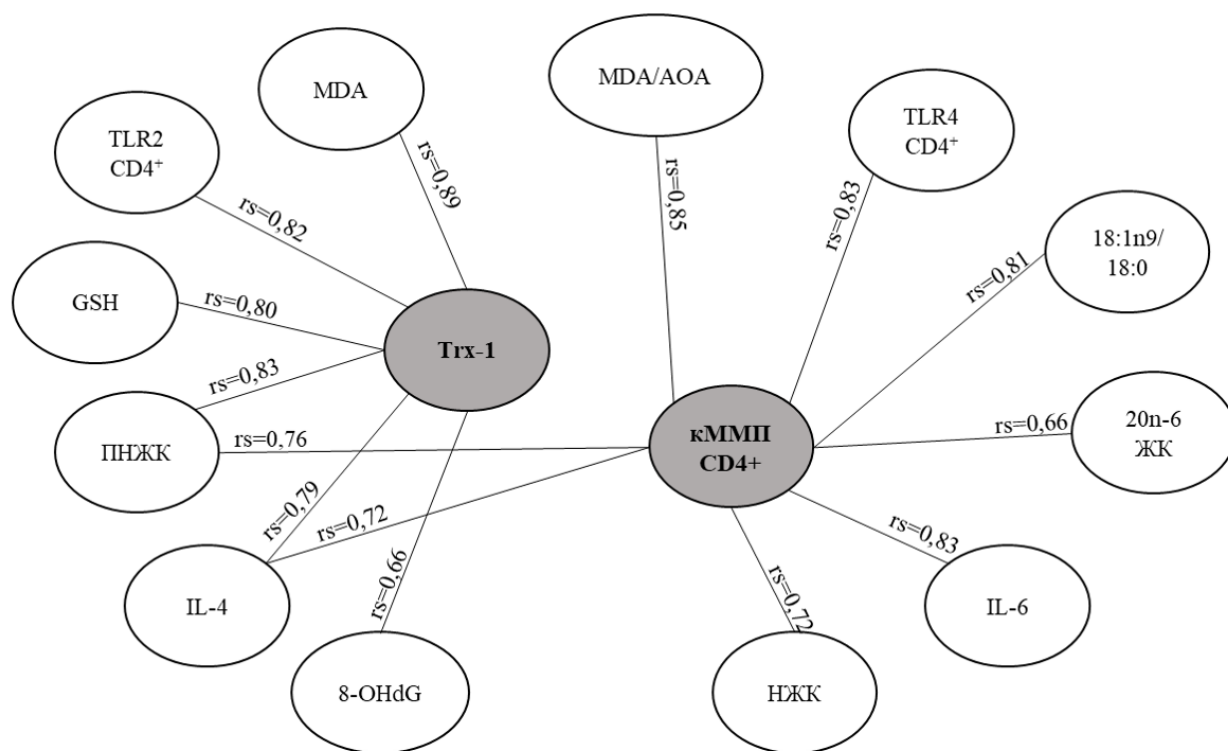


Рис. 3. Корреляционные связи параметров при бронхиальной астме средней степени тяжести контролируемого течения. Метод корреляционных плеяд Терентьева.

При БА средней степени тяжести контролируемого течения наряду с Trx-1, который является предиктором данной плеяды, (что могло свидетельствовать об активных компенсаторных репаративных процессах в ответ на возрастание уровня окислительного стресса), центральную роль занимали субклеточные нарушения. Коэффициент ММП CD4⁺ клеток, отражающий нарушения энергетических процессов, коррелировал с суммарными показателями жирных кислот мембран митохондрий. Известно, что при бронхиальной астме происходит снижение уровня энергетической обес-

печенности клетки, это связано с интегральной целостностью структурных элементов мембран митохондрий, важнейшими из которых являются жирные кислоты [13, 25–27].

Межсистемные взаимодействия у больных БА средней степени тяжести частично контролируемого течения отражены в четвертой плеяде ($G = 21$, $G/k = 0,84$, $D = 0,79$) (рис. 4). В этой плеяде было выделено пять предикторов: 8-OHdG, кММП CD4⁺, АОА, IL-6R и TLR2 на CD4⁺ клетках. Уровень 8-OHdG формировал корреляционные связи с MDA/AOA ($r_s = 0,87$), экс-

прессией IL-4R на CD4⁺ ($r_s = 0,84$), 18:1n9/18:0 ($r_s = 0,80$), суммой МЖК митохондрий ($r_s = 0,72$), IL-6 ($r_s = 0,70$). Для показателя кММПИ CD4⁺ были выделены связи с GSH ($r_s = 0,92$), экспрессией IL-6R ($r_s = 0,88$) и TLR2 ($r_s = 0,86$) на CD4⁺, суммой ПНЖК ($r_s = 0,85$) и суммой МЖК митохондрий ($r_s = 0,77$), АОА ($r_s = 0,73$). Межсистемные взаимодействия АОА были установлены с экспрессией TLR2 ($r_s = 0,91$) и IL-6R ($r_s = 0,85$) на CD4⁺, суммой НЖК ($r_s = 0,82$) и ПНЖК митохондрий ($r_s = 0,82$), GSH ($r_s = 0,78$), кММПИ CD4⁺ ($r_s = 0,73$).

Экспрессия IL-6R CD4⁺ была связана с кММПИ CD4⁺ ($r_s = 0,88$), TLR2 CD4⁺ ($r_s = 0,86$), АОА ($r_s = 0,85$), GSH ($r_s = 0,85$), суммой митохондриальных ПНЖК ($r_s = 0,85$) и НЖК ($r_s = 0,75$), экспрессией IL-6R ($r_s = 0,74$) и TLR4 ($r_s = 0,72$) на CD8⁺ клетках. Корреляции экспрессии TLR2 формировались с АОА ($r_s = 0,91$), GSH ($r_s = 0,88$), IL-6R CD4⁺ ($r_s = 0,86$), кММПИ CD4⁺ ($r_s = 0,86$), суммой ПНЖК ($r_s = 0,87$) и НЖК митохондрий ($r_s = 0,69$).

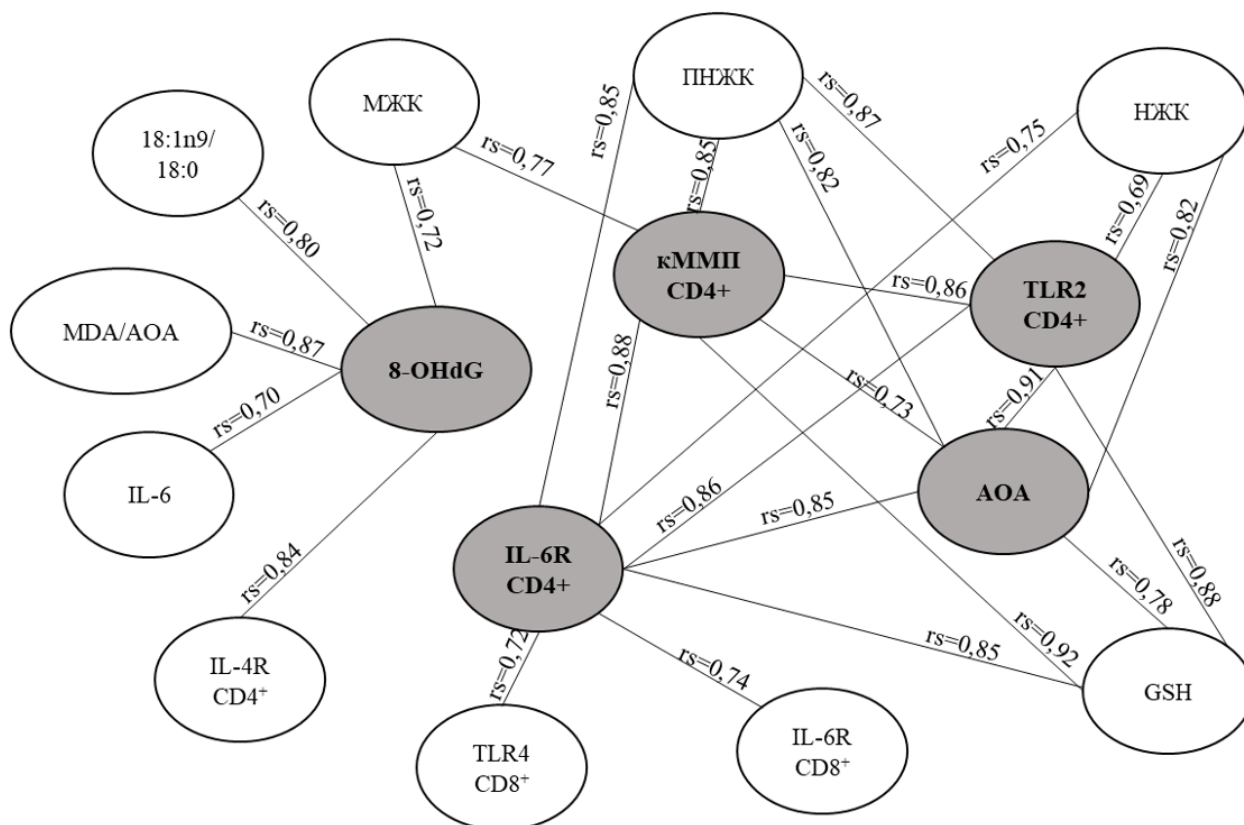


Рис. 4. Корреляционные связи параметров при бронхиальной астме средней степени тяжести частично контролируемого течения. Метод корреляционных плеяд Терентьева.

У больных БА средней степени тяжести частично контролируемого течения наблюдался выраженный дисбаланс процессов как на субклеточном, так и на клеточном уровне. Происходило нарушение окислительных и антиоксидантных процессов, энергетического состояния клетки и клеточного сигналинга. Повышенный уровень экспрессии IL-6R на CD4⁺ клетках спо-

собствует усилению воспалительного процесса и более тяжелому течению БА [20].

Для анализа взаимодействий параметров окислительного гомеостаза, клеточного сигналинга и энергетического состояния клеток были рассчитаны параметры, характеризующие мощность и крепость плеяд (табл.).

Таблица

Характеристика корреляционных плеяд при бронхиальной астме, у.е.

Показатели			G	G/k	D
БА легкой степени тяжести	к.	n = 57	19	0,76	0,73
	ч.к.	n = 74	20	0,80	0,76
БА средней степени тяжести	к.	n = 55	21	0,84	0,74
	ч.к.	n = 58	21	0,84	0,79

При контролируемом течении заболевания на 2 у.е. увеличивалась мощность корреляционных плеяд показателей окислительного гомеостаза, клеточного сигналинга и энергетического состояния клеток у пациентов с БА средней степени тяжести по сравнению с астмой легкой степени тяжести. При контролируемой БА легкой степени тяжести в плеяду не вошел кММП, что могло свидетельствовать о начальном этапе окислительного стресса, при котором митохондриальный аппарат поддерживает относительное постоянство субклеточных процессов. При контролируемой БА средней степени тяжести появилась корреляция IL-4 с экспрессией его рецептора IL-4R на CD8⁺ клетках. Исследования сигналинга CD8⁺ клеток при БА на данный момент в литературных источниках практически отсутствуют, но имеющиеся в доступных источниках данные свидетельствуют об их важности для системного воспаления. При частично контролируемом течении заболевания мощность корреляционных плеяд увеличилась на 1 у.е. при средней степени тяжести по сравнению с БА легкой степени тяжести. В плеяде, сформированной для частично контролируемой БА средней степени тяжести, отсутствует показатель Tgх-1, что возможно связано с формированием процессов декомпенсации. Однако, наблюдается подключение экспрессии IL-6R и TLR4 на CD8⁺ клетках и связь этих процессов с экспрессией IL-6R на CD4⁺. Известно, что CD8⁺ клетки играют преимущественно провоспалительную роль, способствуя усилению воспаления 2-го типа и прогрессированию БА [28], что может объяснить появление цитотоксических клеток в плеядах при БА средней степени тяжести.

При анализе крепости плеяд установлено, что по сравнению с контролируемым течением при частично контролируемом течении наблюдалось возрастание D, причем при БА средней степени тяжести процесс был

активнее. Наблюдалось увеличение крепости плеяд при утяжелении БА, что говорит об образовании более сильных взаимосвязей между участниками плеяд.

Заключение

Анализ межсистемных взаимодействий показателей окислительного гомеостаза, клеточного сигналинга и энергетического состояния клеток у пациентов с БА показал, что на первое место в формировании плеяд при утяжелении течения заболевания выходят параметры, отражающие интенсивность деструктивных процессов, активацию воспалительного звена иммунной системы и дестабилизацию сигнальных путей. В качестве предикторов выступают биомолекулы, характеризующие процессы генотоксичности и деградации митохондриального аппарата. При легком течении БА между изучаемыми показателями формируется множество перекрестных разноуровневых связей, которые характерны для развития компенсаторных реакций и направлены на стабилизацию. Анализ предикторов корреляционных плеяд может явиться основой выделения важнейших маркеров утяжеления течения БА, способной внести значимый вклад в разработку диагностических, прогностических и профилактических технологий.

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. Asher M.I., Rutter C.E., Bissell K., Chiang C.Y., El Sony A., Ellwood E., Ellwood P., Garcia-Marcos L., Marks G.B., Morales E., Mortimer K., Perez-Fernandez V., Robertson S., Silverwood R.J., Strachan D.P., Pearce N. Global asthma network phase I study group. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study // Lancet. 2021. Vol.398, Iss.10311. P.1569–1580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01450-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01450-1)
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2024). URL: <https://ginasthma.org/>
3. Mortimer K., Lesosky M., Garcia-Marcos L., Asher M.I., Pearce N., Ellwood E., Bissell K., El Sony A., Ellwood P., Marks G.B., Martinez-Torres A., Morales E., Perez-Fernandez V., Robertson S., Rutter C.E., Silverwood R.J., Strachan D.P., Chiang C.Y. Global asthma network phase I study group. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN phase I study // Eur. Respir. J. 2022. Vol.60, Iss.3. Article number:2102865. <https://doi.org/10.1183/13993003.02865-2021>
4. Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Виткина Т.И., Кнышова В.В., Бочарова Н.В. Регуляторные механизмы системного воспаления при респираторной патологии / под общ. ред. Т.П. Новгородцевой. Владивосток: Изд-во Дальневосточного федерального университета, 2021. 278 с. ISBN: 978-5-7444-5052-6.
5. Precision approaches to heterogeneity in asthma // Advances in Experimental Medicine and Biology / Eds. A.R. Brasier, N.N. Jarjour. Cham, Switzerland: Springer, 2023. 416 p. ISBN 978-3-031-32258-7.
6. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications

for the pathogenesis and potential therapeutics // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021. Vol.2021. Article number:5188306. <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>

7. Zhu Z., Camargo C.A.Jr., Hasegawa K. Metabolomics in the prevention and management of asthma // *Expert. Rev. Respir. Med.* 2019. Vol.13, Iss.12. P.1135–1138. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1674650>

8. Alves N.D.O., Martins Pereira G., Di Domenico M., Costanzo G., Benevenuto S., de Oliveira Fonoff A.M., de Souza Xavier Costa N., Ribeiro Junior G., Satoru Kajitani G., Cestari Moreno N., Fotoran W., Iannicelli Torres J., de Andrade J.B., Matera Veras M., Artaxo P., Menck C.F.M., de Castro Vasconcellos P., Saldiva P. Inflammation response, oxidative stress and DNA damage caused by urban air pollution exposure increase in the lack of DNA repair XPC protein // *Environ. Int.* 2020. Vol.145. Article number:106150. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106150>

9. 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, Iss.1. Article number:77. <https://doi.org/10.3390/ijms23010077>

10. Farraia M., Cavaleiro Rufo J., Paciencia I., Castro Mendes F., Delgado L., Laerte Boechat J., Moreira A. Metabolic interactions in asthma // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol.51, Iss.5, P.196–205. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.101>

11. 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>

12. Способ прогнозирования обострений при бронхиальной астме лёгкой и средней степени тяжести: пат. 2835342 RU / авторы и заявители Т.И. Виткина, Е.В. Кондратьева, Е.Е. Минеева, Т.А. Гвозденко; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; заявл.05.10.2023; опубл. 24.02.2025.

13. Денисенко Ю.К., Виткина Т.И., Новгородцева Т.П., Кондратьева Е.В., Жукова Н.В., Борщев П.В. Спектр жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов больных хроническим необструктивным бронхитом // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2013. Вып.50. С.34–38. EDN: RPTHEH.

14. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // *Can. J. Biochem. Physiol.* 1959. Vol.37, Iss.8, P.911–917. <https://doi.org/10.1139/o59-099>

15. Carreau J.P., Duback J.P. Adaptation of a macroscale method to the microscale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract // *J. Chromatogr. A.* 1978. Vol.151. P.384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)

16. Терентьев П.В. Метод корреляционных плеяд // *Вестник Ленинградского университета.* 1959. №9. С.137–141.

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

18. Erdal H., Gunaydin F., Karaoglanoglu S. Oxidative stress in asthma // *Adv. Health Sports Technol. Sci.* 2023. Vol.4, Iss.1, P.62–70. <https://doi.org/10.54152/asujshr.1290539>

19. 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>

20. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The cytokines of asthma // *Immunity.* 2019. Vol.50, Iss.4. P.975–991. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.018>

21. 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>

22. 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>

23. Chen P.Y., Chen C.W., Su Y.J., Chang W.H., Kao W.F., Yang C.C., Wang I.J. Associations between levels of urinary oxidative stress of 8-OHdG and risk of atopic diseases in children // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. Vol.17, Iss.21. Article number:8207. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218207>

24. Shayoli S. Biomarkers of asthma // *IJPPR Human J.* 2020. Vol.18, Iss.2, P.531–536.

25. Кондратьева Е.В., Виткина Т.И. Функциональное состояние митохондрий при хронических респираторных заболеваниях // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2022. Вып.84. С.116–126. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-116-126>

26. Новгородцева Т.П., Караман Ю.К., Антонюк М.В., Кнышова В.В., Жукова Н.В. Взаимосвязь модификации состава жирных кислот с формированием системного воспаления при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2013. Вып.49. С.16–23. EDN: RBQOFB.

27. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications for the pathogenesis and potential therapeutics // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021. Vol.2021. Article number:5188306. <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>

28. Lourenco O., Fonseca A.M., Taborda-Barata L. Human CD8⁺ T cells in asthma: possible pathways and roles for NK-like subtypes // *Front. Immunol.* 2016. Vol.7. Article number:638. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00638>

REFERENCES

1. Asher M.I., Rutter C.E., Bissell K., Chiang C.Y., El Sony A., Ellwood E., Ellwood P., Garcia-Marcos L., Marks G.B., Morales E., Mortimer K., Perez-Fernandez V., Robertson S., Silverwood R.J., Strachan D.P., Pearce N. Global asthma network phase I study group. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet* 2021; 398(10311):1569–1580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01450-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01450-1)

2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2024). Available at: <https://ginasthma.org/>

3. Mortimer K., Lesosky M., Garcia-Marcos L., Asher M.I., Pearce N., Ellwood E., Bissell K., El Sony A., Ellwood P., Marks G.B., Martkinez-Torres A., Morales E., Perez-Fernandez V., Robertson S., Rutter C.E., Silverwood R.J., Strachan D.P., Chiang C.Y. Global asthma network phase I study group. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN phase I study. *Eur. Respir. J.* 2022; 60(3):2102865. <https://doi.org/10.1183/13993003.2102865-2021>

4. Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Vitkina T.I., Knysheva V.V., Bocharova N.V. [Regulatory mechanisms of systemic inflammation in respiratory pathology edited. Novgorodtseva T.P., editor]. Vladivostok: Dal'nevostochnyy federal'nyy universitet; 2021 (in Russian). ISBN: 978-5-7444-5052-6.

5. Brasier A.R., Jarjour N.N., editors. Precision Approaches to Heterogeneity in Asthma. Advances in Experimental Medicine and Biology. Cham, Switzerland: Springer; 2023. ISBN 978-3-031-32258-7.

6. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications for the pathogenesis and potential therapeutics. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021; 2021:5188306. <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>

7. Zhu Z., Camargo C.A.Jr., Hasegawa K. Metabolomics in the prevention and management of asthma. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019; 13(12):1135–1138. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1674650>

8. Alves N.D.O., Martins Pereira G., Di Domenico M., Costanzo G., Benevenuto S., de Oliveira Fonoff A.M., de Souza Xavier Costa N., Ribeiro Junior G., Satoru Kajitani G., Cestari Moreno N., Fotoran W., Iannicelli Torres J., de Andrade J.B., Matera Veras M., Artaxo P., Menck C.F.M., de Castro Vasconcellos P., Saldiva P. Inflammation response, oxidative stress and DNA damage caused by urban air pollution exposure increase in the lack of DNA repair XPC protein. *Environ. Int.* 2020; 145:106150. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106150>

9. 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>

10. Farraia M., Cavaleiro Rufo J., Paciencia I., Castro Mendes F., Delgado L., Laerte Boechat J., Moreira A. Metabolic interactions in asthma. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 51(5):196–205. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.101>

11. 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>

12. Vitkina T.I., Kondratyeva E.V., Mineeva E.E., Gvozdenko T.A. Patent 2835342 RU. [Method for predicting exacerbations of mild to moderate bronchial asthma]; published 24.02.2025 (in Russian).

13. Denisenko Yu.K., Vitkina T.I., Novgorodtseva T.P., Kondratyeva E.V., Zhukova N.V., Borshchev P.V. [Fatty acid spectrum of mitochondrial thrombocytes membranes in patients with chronic non-obstructive bronchitis]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2013; 50:34–38 (in Russian).

14. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can. J. Biochem. Physiol.* 1959; 37(8):911–917. <https://doi.org/10.1139/o59-099>

15. Carreau J.P., Duback J.P. Adaptation of a macroscale method to the microscale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract. *J. Chromatogr. A.* 1978; 151:384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)

16. Terentev P.V. [The method of correlation pleiades]. *Vestnik Leningradskogo universiteta* 1959; 9:137–141 (in Russian).

17. 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). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-94-95-103>

18. Erdal H., Gunaydin F., Karaoglanoglu S. Oxidative stress in asthma. *Adv. Health Sports Technol. Sci.* 2023; 4(1):62–70. <https://doi.org/10.54152/asujshr.1290539>

19. Karadogan B., Beyaz S., Gelincik A., Buyukozturk S., Arda N. Evaluation of oxidative stress biomarkers and an-

- tioxidant 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>
20. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The cytokines of asthma. *Immunity* 2019; 50(4):975–991. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.018>
21. 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>
22. 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>
23. Chen P.Y., Chen C.W., Su Y.J., Chang W.H., Kao W.F., Yang C.C., Wang I.J. Associations between levels of urinary oxidative stress of 8-OHdG and risk of atopic diseases in children. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2020; 17(21):8207. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218207>
24. Shayoli S. Biomarkers of asthma. *IJPPR Human J.* 2020; 18(2):531–536.
25. Kondratyeva E.V., Vitkina T.I. [Functional state of mitochondria in chronic respiratory diseases]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 84:116–126 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-116-126>
26. Novgorodtseva T.P., Karaman Yu.K., Knyshova V.V., Zhukova N.V., Bival'kevich N.V. [The composition of fatty acids of erythrocyte membranes in patients with chronic bronchopulmonary diseases]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2013; 48:33–38 (in Russian).
27. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications for the pathogenesis and potential therapeutics. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021; 2021:5188306. <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>
28. Lourenco O., Fonseca A.M., Taborda-Barata L. Human CD8+ T cells in asthma: possible pathways and roles for NK-like subtypes. *Front. Immunol.* 2016; 7:638. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00638>

Информация об авторах:

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

Author information:

Elena V. Kondratyeva, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Biomedical Research, 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

Поступила 15.04.2025
Принята к печати 29.05.2025

Received April 15, 2025
Accepted May 29, 2025