

УДК 616.248:614.715:576.311.347

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-25-32

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ CD4⁺ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТВЕРДЫХ ВЗВЕШЕННЫХ ЧАСТИЦ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА

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. Патогенетические механизмы формирования бронхиальной астмы (БА) во многом основаны на процессах изменения энергетического состояния клеток (в том числе иммунной системы), большую роль в котором играет состояние митохондриального мембранного потенциала (ММП). Снижение последнего проявляется уже на ранних этапах развития БА и может являться одним из ключевых признаков ее течения. Течение и прогрессирование БА способны усугубляться под влиянием разных факторов, в том числе твердых взвешенных частиц (ТВЧ) атмосферного воздуха. Однако сведения об изменении ММП в отдельных лимфоцитарных субпопуляциях при БА под воздействием ТВЧ практически отсутствуют. **Цель.** Установление нарушений мембранного потенциала митохондрий CD4⁺ клеток больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести под воздействием ТВЧ приземного слоя атмосферного воздуха. **Материалы и методы.** В исследование *in vitro* были включены образцы периферической крови 131 больных БА и 60 условно здоровых лиц. В качестве нагрузки при проведении эксперимента использовали модельные взвеси веществ, имитирующие многокомпонентное загрязнение атмосферного воздуха г. Владивостока. Уровни интенсивности нарушений ММП (от 1 до 5) CD4⁺ определяли методом проточной цитофлуориметрии. При анализе использовали коэффициент ММП (кММП). **Результаты.** При БА основные перестройки процентного соотношения лимфоцитарной субпопуляции происходили среди клеток, имеющих уровни ММП-1, ММП-2 и ММП-3: наблюдалось уменьшение количества клеток с высоким ММП и увеличение числа CD4⁺, характеризующихся снижением структурно-функциональных свойств (ММП-2 и ММП-3). Воздействие ТВЧ вызывало перераспределение клеток между уровнями ММП у больных БА. При снижении контроля БА были установлены более выраженные нарушения энергетического состояния клеток. У больных при контролируемом течении БА по сравнению с частично контролируемым кММП был ниже на 82,9%. При воздействии ТВЧ на больных БА кММП снижался относительно групп без нагрузки на 27,2% и 16,3% при контролируемом и частично контролируемом течении соответственно. **Заключение.** Установлены особенности нарушения мембранного потенциала митохондрий CD4⁺ клеток больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести под воздействием ТВЧ приземного слоя атмосферного воздуха в зависимости от уровня контроля заболевания. Оценка перераспределения уровней ММП и коэффициента ММП как интегрального показателя энергетического состояния CD4⁺ клеток может способствовать раннему выявлению нарушений энергетического обмена при БА, что позволит оптимизировать профилактику прогрессирования патологии.

Ключевые слова: твердые взвешенные частицы, бронхиальная астма, митохондриальный мембранный потенциал.

MITOCHONDRIAL MEMBRANE POTENTIAL OF CD4⁺ CELLS IN PATIENTS WITH MILD BRONCHIAL ASTHMA EXPOSED TO ATMOSPHERIC PARTICULATE MATTER

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. Митохондриальный мембранный потенциал CD4⁺ клеток у больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести при воздействии твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.25–32. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-25-32

For citation:

Kondratyeva E.V. Mitochondrial membrane potential of CD4⁺ cells in patients with mild bronchial asthma exposed to atmospheric particulate matter. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):25–32 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-25-32

E.V. Kondratyeva

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

SUMMARY. Introduction. The pathogenesis of bronchial asthma largely depends on changes in the cells' energy state, in which the mitochondrial membrane potential (MMP) plays a major role. A decrease in MMP is evident at the early stages of asthma development and may be one of the key pathological signs of the disease. The course and progression of asthma can be aggravated by various factors, including airborne particulate matter (PM). However, information on MMP changes in individual lymphocyte subpopulations under PM exposure is scarce. **Aim.** To establish disturbances in the mitochondrial membrane potential of CD4⁺ cells in patients with mild asthma under the influence of ground-level atmospheric particulate matter. **Materials and methods.** This *in vitro* study included 131 patients with asthma and 60 apparently healthy individuals. Model suspensions simulating the multicomponent pollution of Vladivostok air were used as a challenge. MMP levels (MMP-1 – MMP-5) were determined by flow cytometry, and the MMP coefficient (cMMP) was calculated. **Results.** In asthma the main shifts occurred at MMP-1, MMP-2 and MMP-3 levels: the proportion of cells with high MMP decreased, whereas that of cells with moderately reduced MMP (MMP-2 and MMP-3) increased. PM exposure induced significant redistribution of MMP levels in asthma patients. Lower disease control was associated with more pronounced energy disturbances: in controlled versus partially controlled asthma, cMMP was 82.9% lower. Under PM exposure, cMMP fell by 27.2% and 16.3% in controlled and partially controlled asthma, respectively, compared with unexposed groups. **Conclusion.** The study reveals features of CD4⁺-cell MMP impairment in mild bronchial asthma under atmospheric PM exposure, depending on disease-control level. Assessing MMP-level redistribution and the cMMP as an integral indicator of CD4⁺-cell energy status may facilitate early detection of energy-metabolism disorders in asthma and help optimise prevention of disease progression.

Key words: suspended particulate matter; asthma; mitochondrial membrane potential.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое респираторное эколого-зависимое заболевание, от которого в разных странах страдают от 1 до 29% населения [1–3]. Патогенетические механизмы БА связаны с изменением энергетического состояния клеток, окислительным стрессом и системным воспалением [4]. Воспаление при БА обусловлено продуцирующими цитокины CD4⁺ Т-лимфоцитами, которые играют центральную роль в рекрутировании и активации клеток врожденного иммунитета, таких как эозинофилы, базофилы и тучные клетки. Характер течения заболевания различается в зависимости от дифференцировки CD4⁺ Т-клеток, поэтому считается, что они имеют существенное значение в патогенезе астмы [5, 6].

Кроме этого важную роль в формировании БА играет нарушение энергетических процессов и функционирования митохондриального аппарата клеток (в том числе иммунной системы) [7]. При этом его дисфункция проявляется уже на ранних этапах развития БА и может являться ключевым патологическим признаком течения заболевания [7, 8]. Снижение митохондриального мембранного потенциала (ММП) и повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий способствуют выходу цитохрома С, регулирующего энергетические процессы [7]. В этой связи ММП может служить одним из критериев оценки функционального состояния органелл и энергетического статуса клеток.

Клинические проявления, течение и прогрессирование БА обусловлены влиянием разных экологических факторов, в том числе вдыханием твердых взвешенных частиц (ТВЧ) атмосферного воздуха [9, 10]. Под воздействием ТВЧ в организме происходит образование активных форм кислорода и развитие окислительного стресса, что приводит к активации

процессов воспаления и, как следствие, к повреждению клеток [11]. На субклеточном уровне ТВЧ способны вызывать структурно-функциональные митохондриальные трансформации. Однако сведения об изменении ММП в отдельных лимфоцитарных субпопуляциях при БА под воздействием ТВЧ практически отсутствуют.

Целью исследования явилось установление нарушений мембранного потенциала митохондрий CD4⁺ клеток больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести под воздействием ТВЧ приземного слоя атмосферного воздуха.

Материалы и методы исследования

В исследование *in vitro* были включены образцы периферической крови 131 больных БА легкой степени тяжести (57 человек с контролируемой (к.), 74 с частично контролируемой (ч.к.)). Группу контроля составили 60 практически здоровых добровольцев. Контрольная и основные группы были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст обследуемых составил $44,5 \pm 4,9$ года. Диагноз БА был 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 [12]. 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. 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.

Периферическую кровь (8 мл) отбирали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА) утром натощак. В качестве нагрузки использовали модельные взвеси (МВ) веществ, имитирующие многокомпонентное загрязнение атмосферного воздуха [9]. МВ были разработаны с учетом предварительных исследований воздушной среды г. Владивостока и соответствовали загрязнению приземного слоя атмосферного воздуха района с высокой техногенной нагрузкой [13]. Нагрузку производили сразу после забора крови в дозе 1 мкг взвеси на 1 мл крови. Инкубацию крови с МВ проводили в течение 1 часа при температуре 37°C в термостате (ТС-1/80 СПУ). С целью получения лейкоцитарной взвеси использовали стандартную методику с центрифугированием на градиенте плотности (фиколл-верографин).

Методом проточной цитометрии на цитофлуориметре BD FACSCanto II с одновременным добавлением моноклональных антител для идентификации CD4⁺ (BD, США) оценивали содержание клеток CD4⁺ с различным ММП с использованием набора Mitoprobe JC-1 Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Для оценки интенсивности нарушений использовали авторскую методику [14] с пятью уровнями нарушений ММП: 1 – ММП-1 (клетки с очень высоким ММП, характеризующиеся максимальной структурно-функциональной целостностью), 2 – ММП-2 (клетки с высоким ММП, характеризующиеся небольшим снижением структурно-функциональных свойств), 3 – ММП-3 (клетки со средним ММП, характеризующиеся снижением структурно-функциональных свойств, процессы являются обратимыми), 4 – ММП-4 (клетки со сниженным ММП с переходной формой к необратимым повреждениям митохондриального аппарата), 5 – ММП-5 (клетки с низким ММП с необратимыми повреждениями митохондриального аппарата). В стандартном программном обеспечении проточного цитофлуориметра осуществлялось выделение значимой области (которая в инструкции к стандартному выполнению метода предназначена для оценки) фиксирования событий по шкале ординат от 0 до 10⁵ (100%), в этой области выделяли 5 равнозначных блоков: нижний блок от 0 до 20% соответствовал ММП-5, далее – блоки от 21 до 40 % (ММП-4), от 41 до 60 % (ММП-3), от 61 до 80 % (ММП-2), от 81 до 100 % (ММП-1). Оценивали изменение содержания клеток по каждому из этих уровней и их соотношение. При анализе использовали коэффициент ММП (кММП), рассчитанный по формуле $kMMP = MMP-1 / (MMP-2 + MMP-3)$ [14].

Расчеты были проведены в программе «STATISTICA 10.0». Результаты непараметрической описательной статистики представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75). Результаты параметрической статистики представлены в виде среднего арифметического и сигмы стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость различий между независимыми группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, между зависимыми группами – критерия Вилкоксона. Уровень значимости различий принимался при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анализа процентного содержания CD4⁺ клеток, имеющих разный ММП (от 1 до 5 уровней нарушений), до и после эксперимента с нагрузкой ТВЧ приведены в таблице.

В результате исследования были установлены особенности распределения клеток у больных БА, в зависимости от того, какой интенсивности нарушения ММП у них были. У больных БА наблюдалось статистически значимое снижение количества клеток с уровнем ММП-1 в популяции CD4⁺ при контролируемом и частично контролируемом течении относительно контрольной группы на 21% ($p < 0,001$) и 66% ($p < 0,001$), соответственно, а также увеличение числа лимфоцитов с ММП-2, соответственно, на 358% ($p < 0,001$) и 1051% ($p < 0,001$), с ММП-3, соответственно, на 143% ($p < 0,001$) и 686% ($p < 0,001$). По сравнению с контролируемой, при частично контролируемой БА содержание клеток было ниже для ММП-1 в 2,3 раза ($p < 0,001$); выше для ММП-2 – в 2,5 раза ($p < 0,001$); для ММП-3 – в 3,2 раза ($p < 0,001$); для ММП-4 – в 4,3 раза ($p < 0,001$).

Ранее нами было доказано, что при БА происходит статистически значимое увеличение содержания клеток со сниженным ММП в лимфоцитарной, моноцитарной и нейтрофильной популяциях. При ухудшении контроля БА происходит снижение количества моноцитов и нейтрофилов, характеризующихся максимальной структурно-функциональной целостностью, а значит имеющих высокий ММП [14]. Однако в общей лимфоцитарной популяции статистически значимых отличий в зависимости от уровня контроля не отмечалось [15]. В настоящем исследовании было выявлено, что при частично контролируемой БА наблюдаются более выраженные изменения по сравнению с контролируемым течением заболевания.

Как показали результаты нашего исследования, при БА основные изменения происходят в соотношении клеток, имеющих ММП с 1, 2 и 3 уровнями нарушений. При снижении общего (суммарного значения всех 5 уровней) ММП Т-хелперов идет перераспределение между клетками с различным уровнем нарушения. Наблюдается снижение количества клеток с ММП-1, за счет этого происходит повышение количества клеток с

ММП-2 и ММП-3. При ч.к. БА дополнительно происходит снижение числа клеток с ММП-4 ($p < 0,05$). Нарушение регуляции энергетического состояния данных субпопуляций занимает важное место в процессе интенсификации воспаления при БА. Исследования показывают значимость модификации параметров ми-

тохондрий, в частности снижения ММП при прогрессировании БА [16, 17]. В настоящем исследовании было выявлено, что при частично контролируемой БА наблюдаются более выраженные изменения по сравнению с контролируемым течением заболевания.

Таблица

Показатели популяции $CD4^+$ клеток по уровням митохондриального мембранного потенциала больных бронхиальной астмой при воздействии твердых взвешенных частиц

| Показатели | | ММП-1, % | ММП-2, % | ММП-3, % | ММП-4, % | ММП-5, % | κММП, у.е. |
|--------------------|---------------------------|--|---|--|--|--|--|
| До нагрузки ТВЧ | Группа контроля n = 60 | 93,9 (89,4;95,1) | 5,25 (2,2;8,9) | 0,7 (0,3;1,1) | 0,1 (0,05;0,2) | 0,05 (0,03;0,09) | 15,78 (13,45;16,84) |
| | к. n = 57 | 73,8 (69,9;74,2) $p_1 < 0,001$ | 24,05 (23,2;26,1) $p_1 < 0,001$ | 1,7 (1,4;2,1) $p_1 < 0,05$ | 0,35 (0,25;0,4) | 0,1 (0,08;0,2) | 2,87 (2,58;3,02) $p_1 < 0,001$ |
| | ч.к. n = 74 | 32,2 (30,1;37,1) $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ | 60,4 (55,1;63,9) $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ | 5,5 (4,7;5,9) $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ | 1,5 (1,1;1,9) $p_3 < 0,05$ | 0,4 (0,35;0,55) | 0,49 (0,47;0,54) $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ |
| После нагрузки ТВЧ | Группа контроля n = 60 | 79,9 (77,2;83,5) $p_1 < 0,001$ | 16,2 (13,8;18,4) $p_1 < 0,001$ | 3,2 (2,7;3,7) $p_1 < 0,001$ | 0,5 (0,4;0,6) $p_1 < 0,05$ | 0,3 (0,2;0,6) $p_1 < 0,001$ | 4,12 (3,98;4,42) $p_1 < 0,001$ |
| | к. n = 57 | 66,4 (61,8;67,3) $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ | 22,3 (21,2;23,9) $p_2 < 0,001$ | 9,4 (6,7;10,3) $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ | 0,7 (0,5;0,8) | 1,2 (1,1;1,3) | 2,09 (1,96;2,23) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ |
| | ч.к. n = 74 | 22 (19,7;24,6) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ | 25,6 (24,1;28,9) $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ | 28,5 (26,2;30,2) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ | 22,3 (20,0;24,4) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ | 1,6 (1,4;1,8) $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ | 0,41 (0,37;0,43) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ |

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля без нагрузки ТВЧ; p_2 – статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля с нагрузкой ТВЧ; p_3 – статистическая значимость различий в сравнении с группами БА контролируемого течения; p_4 – статистическая значимость различий в сравнении с группами БА без нагрузки ТВЧ.

По нашему мнению, снижение ММП $CD4^+$ популяции связано со изменением энергетических характеристик клеток, что ведет к прогрессированию БА и потере контроля над заболеванием [16, 18]. Как уже говорилось ранее, уменьшение ММП является важным показателем развития митохондриальной дисфункции. Эффективное функционирование митохондрий связано с интегральной целостностью их структурных компонентов. Снижение ММП может быть обусловлено как структурными нарушениями митохондрий, так и жирнокислотного состава их мембран [17, 18].

При проведении эксперимента с нагрузкой было выявлено, что воздействие ТВЧ *in vitro* приводило к снижению количества клеток с ММП-1 у больных БА при контролируемом и частично контролируемом тече-

нии соответственно на 17% ($p < 0,001$) и 73% ($p < 0,001$); увеличению – ММП-2 на 38% ($p < 0,001$) и 58% ($p < 0,001$), ММП-3 – на 194% ($p < 0,001$) и 791% ($p < 0,001$) относительно контрольной группы. При частично контролируемой БА происходило повышение числа $CD4^+$ с интенсивностью нарушений ММП-4 в 43,6 раза ($p < 0,001$), ММП-5 – в 4,3 раза ($p < 0,05$). Значительное увеличение содержания лимфоцитов с ММП-3 и ММП-4 при частично контролируемой БА под воздействием ТВЧ может свидетельствовать о более глубоких нарушениях энергетического состояния клеток при влиянии микротоксикантов у больных со сниженным уровнем контроля над заболеванием. Одним из патогенетических механизмов токсического воздействия ТВЧ являются структурные повреждения

субклеточных компонентов, подавление их функциональной активности и изменение уровня ММП [16, 19]. Возрастание количества $CD4^+$ субпопуляций иммунокомпетентных клеток с ММП 4 и 5 уровней и их превалирование может приводить к дисрегуляции системы иммунитета и прогрессированию патологии, т.к. нарушение ММП является ключевым фактором, определяющим работу митохондрий, митохондриальную проницаемость, жизнеспособность, транспорт и другие важные клеточные функции [16].

При оценке митохондриального мембранного потенциала после воздействия ТВЧ у лиц с БА были установлены особенности перераспределения клеток, имеющих различные степени нарушения ММП. У больных БА легкой степени тяжести после воздействия ТВЧ наблюдалось снижение числа клеток с ММП-1 относительно аналогичного показателя без нагрузки на 10% ($p < 0,001$) и 31,7% ($p < 0,001$), увеличение ММП-3 на 453% ($p < 0,001$) и 418% ($p < 0,001$) в группах контролируемого и частично контролируемого течения соответственно. Уровни клеток с ММП-2 и ММП-4 статистически значимо отличались только для частично контролируемой БА. При этом число $CD4^+$ с ММП-2 относительно группы без нагрузки снижалось на 58% ($p < 0,001$), с ММП-4 – увеличивалось на 1387% ($p < 0,001$).

Использование коэффициента ММП (кММП) позволило провести интегральную оценку характера изменения энергетического состояния клеток. При анализе коэффициента ММП $CD4^+$ клеток было установлено, что относительно контрольной группы кММП снижался на 82% ($p < 0,001$) и 97% ($p < 0,001$) при БА в группах контролируемого и частично контролируемого течения соответственно. У больных при контролируемом течении БА по сравнению с частично контролируемым кММП был ниже на 83% ($p < 0,001$). При воздействии ТВЧ на больных БА кММП снижался относительно групп без нагрузки на 27% ($p < 0,001$) и 16% ($p < 0,001$) при контролируемом и частично контролируемом течении соответственно.

Известно, что в процессе прогрессирования хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы фиксируются дисфункции в энергетическом балансе клеток иммунной системы [16, 19]. Полученные данные об изменении ММП $CD4^+$ клеток подтверждают, что митохондриальные структуры проявляют высокую чувствительность к экзогенным токсическим агентам и атмосферным загрязнителям. Воздействие ТВЧ атмосферного воздуха приводит к модификациям в процессах митохондриального дыхания и метаболизма, что, в свою очередь, способствует повышенному синтезу активных форм кислорода, нарушению процессов окислительного фосфорилирования и снижению ММП [18, 19]. Воздействие ТВЧ способствует развитию митохондриальной дисфункции, которая проявляется открытием митохондриальной поры и

снижением мембранного потенциала митохондрий. Выявленное снижение кММП может происходить вследствие нарушения целостности и функциональности митохондриальной мембраны под влиянием атмосферных микротоксикантов [19]. Значительное уменьшение кММП в группе контроля после нагрузки может быть ассоциировано с тем, что у больных БА формируется системное воспаление и энергетическая функция клеток значительно снижена даже без воздействия ТВЧ. Повышенное содержание ТВЧ может вызывать длительное напряжение митохондриального аппарата клеток, что, с одной стороны, способствует повышению резистентности организма к воздействию экзогенных негативных факторов и стимулирует формирование компенсаторных механизмов. С другой стороны, такое состояние может привести к истощению адаптационных резервов и, как следствие, к развитию хронических патологий [17].

Заключение

БА легкой степени тяжести характеризуется однонаправленными изменениями уровней ММП $CD4^+$ клеток, выраженность которых зависит от контроля над заболеванием. При БА основные перестройки соотношения клеток происходят на уровнях ММП-1, ММП-2 и ММП-3: наблюдается снижение количества клеток с ММП-1 и увеличение с ММП-2 и ММП-3 относительно контрольной группы. Воздействие ТВЧ вызывает значительные изменения как у больных БА, так и в контрольной группе на всех уровнях ММП. Выявлено значимое уменьшение кММП как при снижении уровня контроля над БА, так и при воздействии ТВЧ на больных БА. При снижении контроля БА установлены более выраженные нарушения энергетического состояния клеток. Выявленные тенденции могут свидетельствовать о значимости соотношения количества $CD4^+$ клеток на разных уровнях ММП и снижения кММП под воздействием ТВЧ при потере контроля над заболеванием. Оценка перераспределения уровней ММП и коэффициента ММП как интегрального показателя энергетического состояния $CD4^+$ клеток может быть положена в основу раннего выявления нарушений энергетического обмена при БА, что позволит оптимизировать профилактику прогрессирования патологии.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The author declares 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., 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. Vol.60, Iss.3. Article number:2102865. <https://doi.org/10.1183/13993003.02865-2021>
4. 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>
5. Herrera-De La Mata S., Ramirez-Suastegui C., Mistry H., Castañeda-Castro F.E., Kyaly M.A., Simon H., Liang S., Lau L., Barber C., Mondal M., Zhang H., Arshad S.H., Kurukulaaratchy R.J., Vijayanand P., Seumois G. Cytotoxic CD4⁺ tissue-resident memory T cells are associated with asthma severity // *Med.* 2023. Vol.4, Iss.12. P.875–897.e8. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2023.09.003>
6. Jeong J., Lee H.K. The role of CD4⁺ T cells and microbiota in the pathogenesis of asthma // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol.22, Iss.21. Article number:11822. <https://doi.org/10.3390/ijms222111822>
7. Cloonan S.M., Choi A.M. Mitochondria in lung disease // *J. Clin. Invest.* 2016. Vol.126, Iss.3, P.809–820. <https://doi.org/10.1172/JCI81113>
8. Bhatti J.S., Bhatti G.K., Reddy P.H. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders – a step towards mitochondria based therapeutic strategies // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017. Vol.1863, Iss.5, P.1066–1077. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.010>
9. Способ приготовления стандартных образцов аэрозолей: патент 2525427 RU / авторы и заявители К.С. Голохваст, А.М. Паничев, А.Н. Гульков, В.В. Чайка; патентообладатель К.С. Голохваст, А.М. Паничев, А.Н. Гульков; заяв. 27.08.2012; опубл. 10.08.2014.
10. 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. Article number:1010. <https://doi.org/10.3390/atmos12081010>
11. Hou T., Zhu L., Wang Y., Peng L. Oxidative stress is the pivot for PM2.5-induced lung injury // *Food Chem. Toxicol.* 2024. Vol.184. Article number:114362. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.114362>
12. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). 2016. URL: <https://mkb-10.com/>
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. 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; заяв. 05.10.2023; опубл. 24.02.2025.
15. Супрун Е.Н. Оценка мембранного потенциала митохондрий иммунокомпетентных клеток крови при бронхиальной астме у детей в зависимости от контролируемости течения заболевания // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022. Вып.86. С.50–55. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-50-55>
16. 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>
17. 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>
18. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Виткина Т.И., Антонюк М.В., Бочарова Н.В. Состав жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов при хронических заболеваниях органов дыхания // *Клиническая медицина*. 2018. Т.96, № 4. С.343–347. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-4-343-347>
19. Кондратьева Е.В., Виткина Т.И. Влияние микротоксикантов атмосферного воздуха на энергетическое состояние клеток крови при бронхиальной астме // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2024. №2. С.30–33.

<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-5>

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/10.1183/13993003.02865-2021>
4. 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>
5. Herrera-De La Mata S., Ramirez-Suastegui C., Mistry H., Castañeda-Castro F.E., Kyaly M.A., Simon H., Liang S., Lau L., Barber C., Mondal M., Zhang H., Arshad S.H., Kurukulaaratchy R.J., Vijayanand P., Seumois G. Cytotoxic CD4⁺ tissue-resident memory T cells are associated with asthma severity. *Med.* 2023; 4(12):875–897.e8. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2023.09.003>
6. Jeong J., Lee H.K. The role of CD4⁺ T cells and microbiota in the pathogenesis of asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(21):11822. <https://doi.org/10.3390/ijms222111822>
7. Cloonan S.M., Choi A.M. Mitochondria in lung disease. *J. Clin. Invest.* 2016; 126(3):809–820. <https://doi.org/10.1172/JCI81113>
8. Bhatti J.S., Bhatti G.K., Reddy P.H. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders – a step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017; 1863(5):1066–1077. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.010>
9. Golokhvast K.S., Panichev A.M., Gulkov A.N., Chaika V.V. Patent 2525427 RU. [Method for preparing standard aerosol samples]; published 10.08.2014 (in Russian).
10. 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>
11. Hou T., Zhu L., Wang Y., Peng L. Oxidative stress is the pivot for PM2.5-induced lung injury. *Food Chem. Toxicol.* 2024; 184:114362. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.114362>
12. International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision. 2016. Available at: <https://mkb-10.com/>
13. Kondratyeva E.V., Vitkina T.I., Veremchuk L.V. [Atmospheric ground layer pollution by suspended solid particles in areas with different technogenic loads]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 91:68–76 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-68-76>
14. 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).
15. Suprun E.N. [Assessment of the membrane potential of mitochondria in immunocompetent blood cells of children with asthma, depending on controllability of the course of the disease]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 86:50–55 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-50-55>
16. 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>
17. 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>
18. Denisenko Y.K., Novgorodtseva T.P., Vitkina T.I., Antonyuk M.V., Bocharova N.V. [The fatty acid composition of the mitochondrial membranes of platelets in chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine* 2018; 96(4):343–347 (in Russian). <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-4-343-347>
19. Kondratyeva E.V., Vitkina T.I. [Impact of air microtoxins on the blood cells energy state in bronchial asthma]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal* 2024; 2:30–33 (in Russian). <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-5>

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 30.06.2025*

*Received April 15, 2025
Accepted June 30, 2025*
