

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-28-39>

УДК 616-056.3:575.113:615.272



Полиморфизм генов факторов систем антиоксидантной защиты, биотрансформации ксенобиотиков и иммунной регуляции при аллергических заболеваниях: обсервационное исследование «случай — контроль»

И.И. Павлюченко, Я.В. Клименко✉, Ю.И. Прозоровская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о мультифакториальном генезе аллергических заболеваний, в развитии и манифестации которых участвуют как эндогенные, так и экзогенные факторы. К первым относят генетическую отягощенность. Данные генетических исследований в этой области, представленные в литературе, зачастую противоречивы, имеют популяционные особенности, что явилось основанием для дальнейшего изучения роли полиморфизма генов защитно-адаптационных систем организма в патогенезе таких аллергических заболеваний, как поллиноз. **Цель исследования** — изучить особенности распределения некоторых полиморфных локусов генов ферментов системы антиоксидантной защиты и биотрансформации ксенобиотиков (супероксиддисмутаза, глутатионтрансфераза), про/противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10, фактор некроза опухоли-альфа) как одних из возможных генетических факторов риска возникновения и особенностей течения поллиноза. **Методы.** Осуществлено обсервационное исследование «случай — контроль», имеющее проспективный характер. Исследованы пациенты краевых аллергологических центров (государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, поликлиника специализированного курсового амбулаторного лечения государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края), а также студенты 1–6-го курсов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, страдающих сезонной аллергией. Исследование осуществлялось в период обострения течения заболевания — с 20 февраля 2023 по 31 мая 2024 г. На основании клинико-anamnestических данных, результатов лабораторного анализа, анкетирования с учетом вышеописанных критериев соответствия были сформированы две исследуемые группы в зависимости от характера течения заболевания, его тяжести. В 1-ю группу вошли пациенты с диагнозом «аллергический ринит» ($n = 55$), во 2-ю группу вошли пациенты с диагнозами «аллергический ринит» в сочетании с «бронхиальная астма» ($n = 35$). Также была сформирована группа контроля ($n = 61$) из числа лиц, проходивших профилактический медицинский осмотр в указанных организациях, и студенты 1–6-го курсов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, не страдающие аллергическими заболеваниями. Основной показатель исследования: распределение генотипов полиморфных вариантов генов: $-58 T > C SOD2$, $-313 A > G GSTP1$, $-308 G > A TNF-\alpha$, $-592 C > A IL-10$ у исследуемых групп пациентов. Дополнительные показатели исследования: для оценки патогенетической роли полиморфных вариантов изучаемых генов у наблюдаемых пациентов определялись показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов (активность ферментов супероксиддисмутаза, глутатионтрансфераза, уровень малонового диальдегида). Статистическая обработка выполнена в программе Jamovi (2022) v.2.3 (Jamovi project, Австралия). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** Установлено, что в исследуемой группе больных имеют место метаболические сдвиги в системе про/антиоксиданты с развитием состояния, характеризующегося как окислительный стресс. При анализе распределения генотипов полиморфизма гена $-58 T > C SOD2$ выявлено, что гетерозиготный генотип TC чаще встречался в группе аллергического ринита ($p < 0,001$, оценка шансов = 8,636; 95% доверительный интервал: 2,99–24,91) и в группе пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой ($p < 0,05$, оценка шансов = 3,75; 95% доверительный интервал: 1,30–10,86). Присутствие мутантного генотипа полиморфизма гена $-313A > G GSTP1$ характерно для пациентов группы с аллергическим ринитом ($p < 0,05$, оценка шансов = 5,25; 95% доверительный интервал: 1,26–21,86). Превалирование генотипа GA полиморфизма гена $-308 G > A TNF-\alpha$ характерно для пациентов всех групп исследования ($p < 0,001$, оценка шансов = 22,53; 95% доверительный интервал: 8,34–60,83 (аллергический ринит); оценка шансов = 15,88; 95% доверительный интервал: 5,48–45,99 (аллергический ринит в сочетании с бронхиальной астмой)). **Заключение.** Определение полиморфизмов генов защитно-адаптационных систем: $-58 T > C SOD2$, $-313A > G GSTP1$, $-308 G > A TNF-\alpha$ у лиц, страдающих поллинозом, может являться одним из инструментов прогнозирования риска развития, характера течения заболевания и определения тактики лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллергический ринит, бронхиальная астма, поллиноз, глутатионтрансфераза, супероксиддисмутаза, малоновый диальдегид, цитокины.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Павлюченко И.И., Клименко Я.В., Прозоровская Ю.И. Полиморфизм генов факторов систем антиоксидантной защиты, биотрансформации ксенобиотиков и иммунной регуляции при аллергических заболеваниях: обсервационное исследование «случай — контроль». *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(6):28–39. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-28-39>

© Павлюченко И.И., Клименко Я.В., Прозоровская Ю.И., 2024

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: исследование выполнено за счет средств гранта, предоставляемого Кубанским научным фондом (договор № НИП -10/22 от 19.12.2022 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия), протокол № 111 от 14.09.2022.

ВКЛАД АВТОРОВ: И.И. Павлюченко, Я.В. Клименко, Ю.И. Прозоровская — разработка концепции и дизайна исследования; Я.В. Клименко, Ю.И. Прозоровская — сбор данных; И.И. Павлюченко, Я.В. Клименко, Ю.И. Прозоровская — анализ и интерпретация результатов; Я.В. Клименко, Ю.И. Прозоровская — обзор литературы, проведение статистического анализа, составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; И.И. Павлюченко — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Клименко Яна Владимировна, аспирант кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: yana.klimenk@mail.ru

Получена: 14.06.2024 / Получена после доработки: 17.10.2024 / Принята к публикации: 19.11.2024

Polymorphism of genes related to antioxidant defense systems, xenobiotic biotransformation, and immune regulation in allergic diseases: An observational case-control study

Ivan I. Pavlyuchenko, Yana V. Klimenko✉, Yuliya I. Prozorovskaya

Kuban State Medical University, Mitrofan Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Numerous studies indicate the multifactorial genesis of allergic diseases, which development and manifestation are underpinned by both endogenous and exogenous factors. Genetic predisposition is considered significant among the endogenous factors. The existing genetic research often presents contradictory findings and population-specific characteristics, thereby prompting further investigation into the role of polymorphism in the genes of body defense and adaptation systems in the pathogenesis of allergic diseases with pollinosis among them. **Objective.** To study the distribution characteristics of certain polymorphic loci of genes involved in the antioxidant defense system and biotransformation of xenobiotics (superoxide dismutase, glutathione transferase), pro-/anti-inflammatory cytokines as genetic risk factors influencing the onset and characteristics of pollinosis. **Methods.** An observational prospective case-control study involved patients from regional allergy centers (Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 and the Outpatient Department of the Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar Krai, Russia). Additionally, the study enrolled 1st to 6th-year students of the Kuban State Medical University, who suffer from seasonal allergies. The study was carried out during the acute period of the disease, from February 20, 2023 to May 31, 2024. Based on clinical and anamnestic data, laboratory analysis results, and questionnaires considering the aforementioned compliance criteria, two study groups were formed depending on the disease course and its severity. Group 1 comprised patients diagnosed with allergic rhinitis ($n = 55$), group 2 included patients with a diagnosis of allergic rhinitis in combination with bronchial asthma ($n = 35$). In addition, a control group ($n = 61$) was formed from individuals undergoing preventive medical check-ups in specified organizations, as well as from allergy-free 1st to 6th-year students of the Kuban State Medical University. The distribution of genotypes of polymorphic variants of the following genes: $-58 T > C$ *SOD2*, $-313 A > G$ *GSTP1*, $-308 G > A$ *TNF- α* , $-592 C > A$ *IL-10* among the study groups was considered a primary outcome measure of the study. Additional study parameters included indicators of the antioxidant system and lipid peroxidation, which were determined in order to evaluate the pathogenetic role of polymorphic variants of the studied genes in the patients (activity of the enzymes superoxide dismutase, glutathione transferase, and the level of malondialdehyde). Statistical analysis was performed using the Jamovi 2.3 (2022) software (Jamovi Project, Australia). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** The study established the metabolic shifts in the pro-/antioxidant system, leading to a condition characterized as oxidative stress in the study group of patients. An analysis of the distribution of genotypes for the $-58 T > C$ *SOD2* polymorphism gene revealed that the heterozygous *TC* genotype was more frequently observed in the allergic rhinitis group ($p < 0.001$, odds ratio = 8.636; 95% confidence interval: 2.99–24.91) and in the group of patients with allergic rhinitis combined with bronchial asthma ($p < 0.05$, odds ratio = 3.75; 95% confidence interval: 1.30–10.86). The mutant genotype polymorphism $-313A > G$ *GSTP1* gene was characteristic of patients in the allergic rhinitis group ($p < 0.05$, odds ratio = 5.25; 95% confidence interval: 1.26–21.86). The predominance of the *GA* genotype of the $-308 G > A$ *TNF- α* gene polymorphism was characteristic of patients in all study groups ($p < 0.001$, odds ratio = 22.53; 95% confidence interval: 8.34–60.83 for allergic rhinitis; odds ratio = 15.88; 95% confidence interval: 5.48–45.99 for allergic rhinitis combined with bronchial asthma). **Conclusion.** The identification of gene polymorphisms related to body defense and adaptation systems, namely, $-58 T > C$ *SOD2*, $-313A > G$ *GSTP1*, $-308 G > A$ *TNF- α* in individuals suffering from pollinosis obtains high predictive potential for disease development, its course, and guiding treatment strategies.

KEYWORDS: allergic rhinitis, bronchial asthma, pollinosis, glutathione transferase, superoxide dismutase, malondialdehyde, cytokines

FOR CITATION: Pavlyuchenko I.I., Klimenko Ya.V., Prozorovskaya Yu.I. Polymorphism of Genes Related to Antioxidant Defense Systems, Xenobiotic Biotransformation, and Immune Regulation in Allergic Diseases: An Observational Case-Control Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(6):28–39. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-28-39>

FUNDING: The study was funded by a grant provided by the Kuban Science Foundation, No. NIP-10/22 of 19.12.2022.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia), Minutes No. 111 of September 14, 2022.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: I.I. Pavlyuchenko, Ya.V. Klimenko, Yu.I. Prozorovskaya — concept statement and contribution to the scientific layout; Ya.V. Klimenko, Yu.I. Prozorovskaya — data collection; I.I. Pavlyuchenko, Ya.V. Klimenko, Yu.I. Prozorovskaya — analysis and interpretation of the results; Ya.V. Klimenko, Yu.I. Prozorovskaya — literature review, statistical analysis, drafting the manuscript and preparing its final version; I.I. Pavlyuchenko — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Yana V. Klimenko, Postgraduate Student, Department of Biology with a course of Medical Genetics, Kuban State Medical University, Russia. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: yana.klimenk@mail.ru

Received: 14.06.2024/ **Revised:** 17.10.2024/ **Accepted:** 19.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что аллергические заболевания имеют мультифакторную природу, являясь в большинстве случаев результатом взаимодействия факторов наследственной предрасположенности и неблагоприятных условий внешней среды [1]. К первым относят генетическую отягощенность. Одним из самых распространенных аллергических заболеваний выступает поллиноз. По данным эпидемиологических исследований, заболеваемость пыльцевой аллергией среди населения неуклонно растет, составляя от 15 до 30% в среднем по миру, в том числе и в Российской Федерации, а в некоторых регионах превышая 45% [2, 3]. Клинически поллиноз проявляется в виде аллергического ринита (АР), аллергического конъюнктивита, атопического дерматита, вплоть до развития атопической бронхиальной астмы (БА). В патогенезе развития поллиноза ключевым фактором выступает окислительный стресс (ОС), обусловленный значительным дисбалансом в системе про/антиоксиданты, что запускает в организме каскад неконтролируемых реакций свободно-радикального окисления (СРО) и в итоге способствует развитию эндогенной интоксикации [4]. Выявлено, что при более тяжелом течении поллиноза (с развитием БА) на фоне активации СРО и снижения уровня антиоксидантной защиты (АОЗ) на клеточном уровне запускаются каскадные механизмы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и других биополимеров, интенсивность и патологическая значимость которых определяется уровнем эндогенных и экзогенных антиоксидантов [4, 5].

Установлено, что полноценное функционирование антиоксидантной системы (АОС) зависит прежде всего от количества и активности специфических ферментов, контролирующих уровень продуктов СРО и ПОЛ, выработка которых имеет свою генетическую обусловленность и особенности [5, 6]. Мутации в генах ферментов системы АОЗ и биотрансформации ксенобиотиков приводят

к изменениям уровня их экспрессии и нарушению активности, способствуя снижению антиоксидантного потенциала на клеточном и тканевом уровнях и, как следствие, изменению индивидуальной чувствительности организма к повреждающим факторам в целом.

Важное значение в развитии аллергических реакций играют различные факторы внешней среды, прежде всего ксенобиотики, обладающие токсико-аллергенным действием, патогенетическое действие которых зависит от работы факторов системы биотрансформации ксенобиотиков [7–9].

В реализации аллергенных свойств ксенобиотиков существенное значение имеют ферменты второй фазы биотрансформации — глутатион-S-трансферазы (GST/GST). Роль GST в жизнедеятельности клетки и всего организма связана не только с их участием в таких процессах, как детоксикация и биотрансформация ксенобиотиков, но и в таких процессах, как АОЗ, в том числе участие в инактивации активных форм кислорода. Генетическое различие генов GST проявляется как в изменении ферментативной активности, так и в концентрации соответствующих белковых продуктов, что в итоге может привести к изменению реактивности организма, снижению защитных свойств и уменьшению порога чувствительности к аллергенам [10–12].

Супероксиддисмутаза (СОД) выступает в роли основного фермента первой линии АОЗ, контролирует концентрацию активных форм кислорода и продуктов СРО [13, 14]. Количество и активность СОД в различных тканях зависит от экспрессии кодирующих ее генов [15].

В иммунопатологических процессах развития аллергии также ключевым фактором выступает особый вариант изменения синтеза ряда цитокинов — главных молекулярных медиаторов запуска, развития и регуляции аллергического воспаления [16, 17].

Существует несколько уровней контроля избыточной активации воспалительных процессов

в организме, к которым, в первую очередь, относят цитокиновую регуляцию — про/противовоспалительные цитокины. Наибольший интерес при развитии АЗ представляет интерлейкин-10 (ИЛ-10/IL-10), который оказывает как ингибирующее (подавляющее) действие на клеточный иммунитет, так и способен стимулировать, то есть активировать синтез иммуноглобулина Е (IgE), играя определенную роль в развитии аллергических реакций [16]. Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α /TNF- α) относится к медиаторам аллергического воспаления, продукция которого активируется при повторном контакте аллергена с организмом и последующей активацией тучных клеток [16–20].

Цель исследования — изучить особенности распределения некоторых полиморфных локусов генов ферментов системы антиоксидантной защиты и биотрансформации ксенобиотиков (супероксиддисмутазы, глутатионтрансферазы), про/противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10, фактор некроза опухоли-альфа) как одних из возможных генетических факторов риска возникновения и особенностей течения поллиноза.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование выполнено по принципам наблюдательного сравнительного контролируемого исследования по типу «случай — контроль». В исследование включены 90 наблюдаемых лиц с заболеваниями аллергической природы и группа контроля — условно здоровых добровольцев (61 человек).

Условия проведения исследования

Исследованы пациенты краевых аллергологических центров (государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1»), поликлиника специализированного курсового амбулаторного лечения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (Поликлиника СКЛА ГБУЗ «ККБ № 2»), а также студенты федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), страдающие сезонной аллергией. Отбор пациентов для группы контроля осуществлялся из числа добровольцев студентов 1–6-го курсов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также лиц, проходивших профилактический медицинский осмотр в ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1», Поликлиника СКЛА ГБУЗ «ККБ № 2» и в поликлиническом отделении частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-медицина» города Краснодар». Исследование осуществлялось в период обострения течения заболевания — с 20 февраля 2023 по 31 мая 2024 гг.

Критерии соответствия

Критерии включения

Для всех исследуемых групп: возраст от 18 до 75 лет; добровольное информированное согласие;

- *для основной группы:* лица, с верифицированным диагнозом «аллергический ринит, вызванный пылью растений» и «атопическая бронхиальная астма»;

- *для контрольной группы:* относительно здоровые люди в возрасте от 18 до 75 лет, с отсутствием в анамнезе аллергических заболеваний.

Критерии не включения

Для всех исследуемых групп: возраст младше 18 и старше 75 лет; наличие активной симптоматики АР и БА вне сезона цветения аллергенных растений, связанных с сенсибилизацией к другим группам неинфекционных аллергенов (бытовым, эпидермальным, грибковым); отсутствие добровольного медицинского согласия; инфекционные заболевания; онкологические заболевания на момент исследования.

Критерии исключения

Для всех исследуемых групп: отказ от участия в исследовании; проведение симптоматической терапии, аллерген-специфической иммунотерапии на момент исследования; неспособность понимать и осуществлять требования рекомендуемого протокола исследования.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Включение лиц в исследование проводилось на основании результатов ранее проведенного авторами анкетирования [21], а также данных клинического (анамнез, объективный осмотр) и лабораторного обследования (положительный прик-тест и/или специфические IgE как минимум к одному сезонному аллергену, специфическому для региона).

Подбор участников в группы

На основании клинико-анамнестических данных, результатов лабораторного анализа, вышеописанных критериев соответствия, были сформированы две исследуемые группы, в зависимости от характера течения заболевания, его тяжести. В 1-ю группу вошли пациенты с диагнозом «аллергический ринит» (АР) ($n = 55$), во 2-ю группу вошли пациенты с диагнозом «аллергический ринит» в сочетании с диагнозом «бронхиальная астма» (АР + БА) ($n = 35$). Также была сформирована группа контроля, представленная условно здоровыми добровольцами ($n = 61$).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Оценка различий распределения генотипов полиморфных вариантов генов: $-58 T > C$ SOD2, $-313 A > G$ GSTP1, $-308 G > A$ TNF- α , $-592 C > A$ IL-10 у исследуемых групп пациентов.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительно, для оценки патогенетической роли полиморфных вариантов изучаемых генов у наблюдаемых пациентов определялись показатели системы АОЗ и ПОЛ. Изучались особенности показателей активности фермента первой линии системы АОЗ — СОД, фермента второй

фазы биотрансформации — GST и уровня МДА исследуемой группы относительно полученных аналогичных результатов контрольной группы. Нарушение баланса в системе про/антиоксиданты и выраженность оксидативных метаболических сдвигов оценивались по уровню основного маркера ОС — МДА.

Методы измерения целевых показателей

Генотипирование полиморфных локусов *-58 T>C SOD2*, *-308 G>A TNF- α* , *-592 C>A IL-10* проведено в несколько этапов: выделение ДНК из лейкоцитов, полученных образцов крови, которое осуществлялось с помощью набора «ДНК-экспресс-кровь плюс» (НПФ «Литех», Россия); амплификация полиморфных локусов *-58 T>C SOD2*, *-308 G>A TNF- α* , *-592 C>A IL-10* методом полимеразной цепной реакции в амплификаторе «Rotor-Gene Q» (Qiagen, США) в режиме реального времени, где были проведены две параллельные реакции амплификации с полученными образцами ДНК, с двумя парами аллель-специфичных праймеров; анализ полученных данных на основании показателей кривых накопления флуоресцентного сигнала по заданному для ДНК-образцов каналу; полученный результат давал три возможных варианта заключений: гомозиготный вариант по аллели 1, гетерозиготный вариант и гомозиготный вариант по аллели 2.

Генотипирование полиморфного локуса *-313A>G GSTP1* включало следующие этапы: после этапа выделения ДНК, проводилась амплификация полиморфного локуса *-313A>G GSTP1* методом полимеразной цепной реакции на амплификаторе «Терцик» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия); проведение электрофореза с помощью агарозного геля; далее переносили гель на трансиллюминатор, расположив полосы горизонтально лунками вверх, для получения изображения геля на компьютере с помощью специальной видеосистемы; полученный результат давал три возможных варианта заключений: гомозиготный вариант по аллели 1, гетерозиготный вариант и гомозиготный вариант по аллели 2.

Для определения и расчета уровня МДА в крови наблюдаемых лиц использовали методику, основанную на определении МДА с помощью тиобарбитуровой кислоты. Затем полученный результат фиксировался с помощью метода спектрофотометрии. Уровень концентрации МДА измеряли в мкМоль/л¹. Активность СОД определяли с помощью методики, основанной на определении скорости ингибирования окисления адреналина. Измерение скорости реакции проводили с помощью метода спектрофотометрии. Активность СОД рассчитывалась в условных единицах [23]. Активность GST исследовали по методике, описанной А.И. Карпищенко (1997)², где оценивалась способность восстановленного глутатиона связываться с 1-хлор-2,4-динитробензолом, при этом образовывался стойкий хромогенный конъюгат в щелочной среде, имеющий желто-зеленый свет. В результате чем насыщен-

нее получается раствор, тем выше концентрация GST по сравнению с контрольной группой, где вместо субстрата был добавлен дистиллят. Активность GST оценивалась в мМоль/мин/мг Hb [14].

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

За 3–7 дней до проведения исследований у пациентов исключалась симптоматическая терапия, аллерген-специфическая иммунотерапия [22, 25].

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистическая обработка полученных данных выполнена в программе Jamovi (2022) v.2.3 (Jamovi project, Австралия). Статистическая значимость особенности распределения исследуемых генотипов в наблюдаемых группах проверялась с помощью определения показателей отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ). Осуществлялась статистическая обработка результатов генотипирования на соответствие равновесию Харди — Вайнберга. Оценка количественных показателей на соответствие нормальному распределению проводилась с помощью специального критерия Шапиро — Уилка. Количественные показатели с нормальным распределением, описывались с использованием средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1–Q3*).

Статистический анализ количественных показателей в клинических характеристиках пациентов произведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), множественные попарные сравнения выполнены с помощью критерия Тьюки. Статистически значимыми признаны показатели при уровне значимости менее 0,05 ($p < 0,05$). Данные представлены в виде среднего арифметического со стандартной ошибкой. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки (групп) исследования

Выборка сформирована сплошным методом. Разделение по группам осуществлялось в соответствии с результатами анкетирования [21], проводимой лабораторной диагностикой и установленным в аллергологическом центре диагнозом, за счет сбора клинико-anamnestических данных пациентов с учетом критериев включения и исключения. В результате отобрано 90 лиц с выявленным поллинозом,

¹ Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии*. М.: Медицина, 1977; 37: 66–68.

² Карпищенко А. И. Методика определения показателей системы глутатиона в лимфоцитах человека. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1997; 12:41–42.

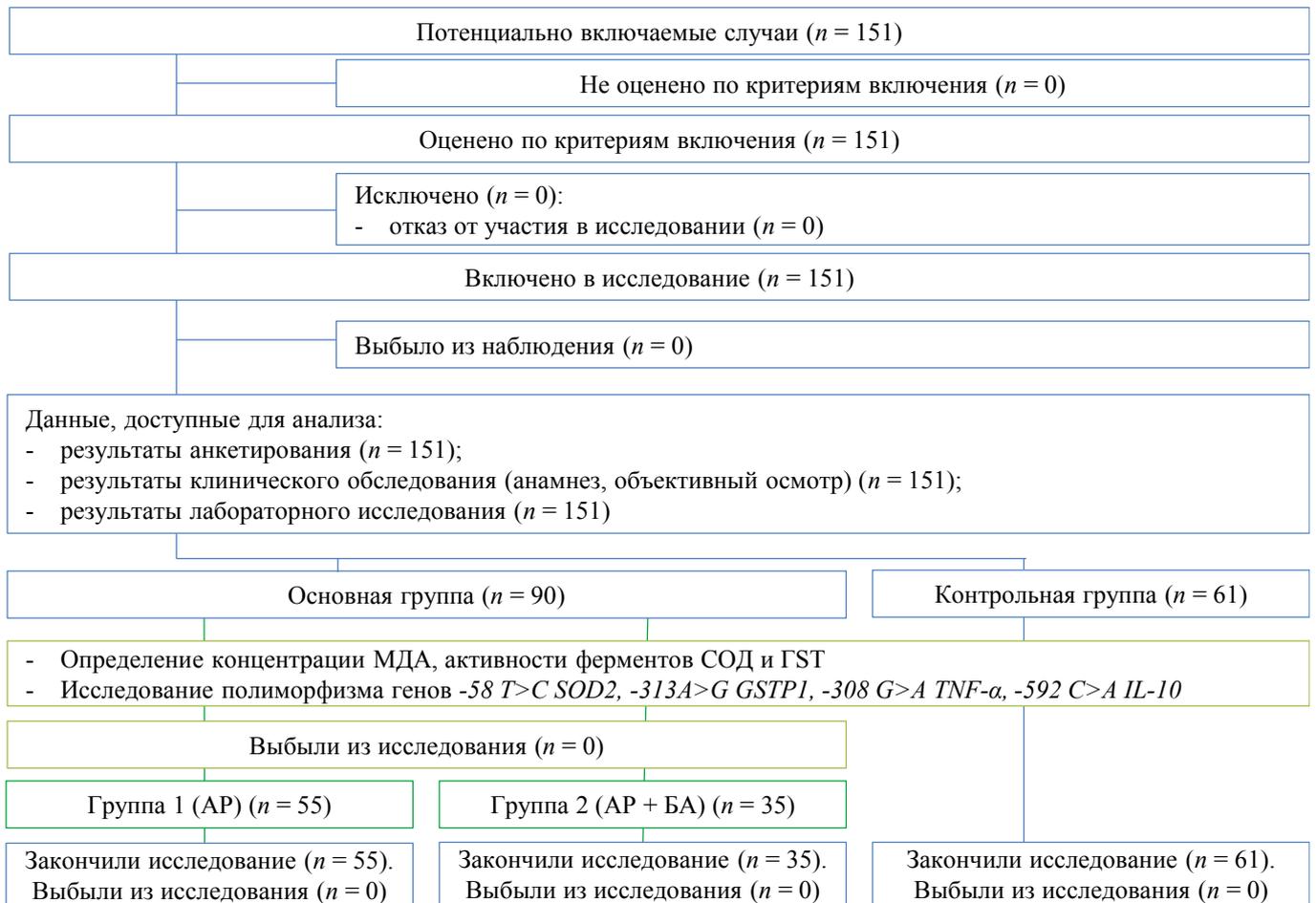


Рис. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращения: МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; GST — глутатионтрансфераза; АР — аллергический ринит, вызванный пылью растений; БА — бронхиальная астма; SOD2 — супероксиддисмутаза 2; GSTP1 — глутатион-S-трансфераза пи-1; TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа; IL-10 — интерлейкин-10.

Fig. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations). Abbreviations: МДА — malondialdehyde; СОД — superoxide dismutase; GST — glutathione transferase; АР — allergic rhinitis caused by plant pollen; БА — bronchial asthma; SOD2 — superoxide dismutase 2; GSTP1 — glutathione S-transferase P1; TNF-α — tumor necrosis factor-alpha; IL-10 — interleukin-10.

которые были разделены на две группы в зависимости от характера течения и тяжести заболевания (рис.). Все испытуемые в полном объеме выполняли рекомендации, исключенных из исследования не было.

Характеристики выборки (групп) исследования

Проведено исследование среди трех групп лиц. В зависимости от характера течения заболевания, его тяжести, наличия коморбидности были выделены две группы исследования, а также контрольная группа (табл. 1).

В первую группу вошли пациенты с диагнозом «аллергический ринит» в количестве 55 человек, в возрастном диапазоне от 18 до 75 лет, средний возраст составил 23 года (19–33), 34,5% — мужчины, 65,5% — женщины, $p < 0,001$. Во вторую группу вошли пациенты с диагнозами «аллергический ринит» + «бронхиальная астма» в количестве 35 человек, возрастной диапазон от 18 до 75 лет, средний возраст составил 26 лет (19–70), 37,1% — мужчи-

ны, 62,9% — женщины, $p > 0,05$. Третья группа — контрольная (61 человек), относительно здоровые люди в возрасте от 18 до 75 лет.

Основные результаты исследования

Для выявления роли исследуемых полиморфных локусов генов системы АОЗ, биотрансформации ксенобиотиков и цитокиновой регуляции в развитии аллергических заболеваний, в частности, наиболее распространенной патологии — поллиноза, проведено изучение и анализ распределения частот аллелей и генотипов ферментов СОД (-58 T>C SOD2) и GST (-313A>G GSTP1), интерлейкинов (-308 G>A TNF-α, -592 C>A IL-10) (табл. 2).

При анализе распределения генотипов полиморфизма локуса гена -58 T>C SOD2 у исследуемых групп пациентов и контрольной группы выявлено, что гетерозиготный генотип TC значительно чаще встречался у наблюдаемых пациентов (для группы с диагнозом АР ($p < 0,001$, ОШ =

Таблица 1. Сравнительная характеристика возраста (Me (Q1–Q3)) и массы тела ($M \pm SD$) исследуемых групп
Table 1. Comparative analysis of age (Me (Q1–Q3)) and body weight ($M \pm SD$) of the study groups

Показатели		Группы			p-уровень значимости
		Группа 1	Группа 2	Контрольная группа	
Возраст (лет), Me (Q1–Q3)		23 (19–33)	26 (19–70)	38 (20–73)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Пол	Мужской (абс./отн. (%))	19 (34,5%)	13 (37,1%)	12 (19,7%)	$p_1 = 0,024$ $p_2 = 0,612$ $p_3 = 0,148$
	Женский (абс./отн. (%))	36 (65,5%)	22 (62,9%)	49 (80,3%)	
Индекс массы тела (кг), $M \pm SD$		$69,8 \pm 11,5$	$76,3 \pm 12,2$	$71,8 \pm 10,6$	$p_1 = 0,105$ $p_2 = 0,098$ $p_3 = 0,101$

Примечания: таблица составлена авторами; Me (Q1–Q3) — медиана (интерквартильный интервал); $M \pm SD$ — средние арифметические величины (M) и стандартные отклонения (SD); p_1 — сравнение между группой 1 и группой 2, p_2 — сравнение между группой 1 и контрольной группой, p_3 — сравнение между группой 2 и контрольной группой.

Notes: compiled by the authors; Me (Q1–Q3) — median (interquartile range); $M \pm SD$ — mean values (M) and standard deviations (SD); p_1 — comparison between group 1 and group 2, p_2 — comparison between group 1 and control group, p_3 — comparison between group 2 and control group.

8,636; 95% ДИ: 2,994–24,910) и БА + АР ($p < 0,05$, ОШ = 3,75; 95% ДИ: 1,296–10,855) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). У пациентов в группе с АР статистически значимо превалировал генотип СС (мутантный) по сравнению с другими группами наблюдения ($p < 0,05$).

Данные по анализу частоты распределения генотипов полиморфного локуса гена $-308 G>A TNF-\alpha$ показали, что превалирование генотипа GA характерно для всех групп пациентов с аллергическими заболеваниями относительно наблюдаемых условно здоровых доноров контрольной группы ($p < 0,001$, ОШ = 22,531; 95% ДИ: 8,344–60,830 (АР); ОШ = 15,881; 95% ДИ: 5,484–45,991 (БА + АР)).

Присутствие мутантного гомозиготного генотипа GG полиморфного варианта гена $-313A>G GSTP1$ характерно для пациентов наблюдаемых групп и является отличительной характеристикой относительно генотипа лиц контрольной группы ($p < 0,05$, ОШ = 5,250; 95% ДИ: 1,261–21,860). Мутантный генотип GG у пациентов с АР в 3 раза чаще встречался по сравнению с контрольной группой и в 1,75 чаще у пациентов с БА + АР.

При анализе распределения генотипов противовоспалительного $IL-10 -592 C>A$ явных различий по сравнению с контрольной группой не выявлено, но, тем не менее, можно отметить, что гомозиготный генотип AA наиболее часто встречался у пациентов с АР + БА (в 2,7 раза чаще, чем в группе контроля), в группе пациентов с АР данный генотип отмечен, практически в 2 раза чаще относительно группы контроля. Проведя дополнительно анализ моделей наследования, выявили, что генотип AA полиморфного локуса $IL-10 -592 C>A$ при рецессивной модели наследования достоверно чаще встречается у пациентов во 2-й группе исследования, по сравнению с 1-й группой (ОШ = 5,250; 95% ДИ: 1,261–21,860) и контрольной группой (ОШ = 5,250; 95% ДИ: 1,261–21,860). Таким

образом, можно предположить, что носительство мутантного генотипа AA полиморфного локуса $IL-10 -592 C>A$ может выступать в качестве неблагоприятного предиктора развития осложненной формы аллергического поллиноза в сочетании с бронхиальной астмой (табл. 3).

Дополнительный анализ моделей наследования полиморфного локуса гена $-58 T>C SOD2$ выявил, что при доминантной модели наследования генотипы ТС+СС достоверно чаще встречались у пациентов в группе с АР по сравнению с группой АР + БА ($p < 0,05$, $\chi^2 4,26$, ОШ = 2,66; 95% ДИ: 1,030–6,860) и группой контроля ($p < 0,001$, $\chi^2 70,2$, ОШ = 81,33; 95% ДИ: 21,420–308,810), что может свидетельствовать о более выраженной активации окислительного стресса у данной группы пациентов и являться прогностическим маркером развития аллергического ринита (табл. 3).

Так же анализ моделей наследования полиморфного локуса гена $-308 G>A TNF-\alpha$ показал, что генотипы GA+AA статистически значимо более характерны для 1-й группы (АР), ($p < 0,001$, $\chi^2 63,52$, ОШ = 63,086; 95% ДИ: 18,680–213,006) и 2-й группы (АР + БА), ($p < 0,001$, $\chi^2 46,33$, ОШ = 44,46; 95% ДИ: 12,430–159,067) по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Дополнительные результаты исследования

Известно, что при заболеваниях и патологических состояниях различной этиологии, ведущую патогенетическую роль в развитии и течении болезни играет ОС, связанный с активацией процессов генерации активных форм кислорода и накоплением избыточного количества промежуточных и конечных продуктов СРО и ПОЛ, прежде всего МДА. Характер патобиохимических сдвигов в зависимости от генетических и фенотипических особенностей течения аллергии имеет важное значение для прогноза развития и течения заболевания, а также назначения эффективной терапии.

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов в исследуемых группах
Table 2. Frequency distribution of alleles and genotypes in the study groups

Ген	Генотип	Группа 1 (n = 55)		Группа 2 (n = 35)		Контрольная группа (n = 61)		p-уровень значимости
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
-58 T>C SOD2	ТТ	11	20	14	40	61	100	
	ТС	38	69,1	21	60	0	0	$p_1 = 0,083^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
	СС	6	10,9	0	0	0	0	$p_1 < 0,05^{**}$ $p_2 < 0,05^{**}$ $p_3 = 1,0^{**}$
	pHWE	0,0035		0,0112		0,0112		
-313A>G GSTP1	АА	8	14,5	9	25,7	14	23	
	АG	35	63,6	19	54,3	43	70,5	$p_1 = 0,192^*$ $p_2 = 0,477^*$ $p_3 = 0,460^*$
	GG	12	21,8	7	20	4	6,6	$p_1 = 0,332^*$ $p_2 < 0,05^{**}$ $p_3 > 0,05^{**}$
	pHWE	0,0382		0,5974		0,0005		
-308 G>A TNF- α	GG	7	12,7	6	17,1	46	69	
	GA	48	87,3	29	82,9	14	23	$p_1 = 0,562^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
	AA	0	0	0	0	1	1,6	$p_1 > 0,05^{**}$ $p_2 > 0,05^{**}$ $p_3 > 0,05^{**}$
	pHWE	0,0009		0		0,9559		
-592 C>A IL-10	CC	18	32,7	12	34,3	17	27,9	
	CA	32	58,2	15	42,9	41	67,2	$p_1 = 0,469^*$ $p_2 = 0,459^*$ $p_3 = 0,171^*$
	AA	5	9,1	8	22,9	3	4,9	$p_1 > 0,05^{**}$ $p_2 > 0,05^{**}$ $p_3 > 0,05^{**}$
	pHWE	0,0847		0,4365		0,0011		

Примечания: таблица составлена авторами; p_1 — сравнение между группой 1 и группой 2, p_2 — сравнение между группой 1 и контрольной группой, p_3 — сравнение между группой 2 и контрольной группой. * — критерий хи-квадрат, ** — точный критерий Фишера; pHWE — уровень значимости критерия χ^2 Пирсона при проверке гипотезы на соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при соблюдении равновесия Харди — Вайнберга. Сокращения: AP — аллергический ринит, вызванный пылью растений; БА — бронхиальная астма; SOD2 — супероксиддисмутаза 2; GSTP1 — глутатион-S-трансфераза пи-1; TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа; IL-10 — интерлейкин-10.

Notes: compiled by the authors; p_1 — comparison between group 1 and group 2, p_2 — comparison between group 1 and control group, p_3 — comparison between group 2 and control group. * — Chi-square test, ** — Fisher's exact test; pHWE — significance level of the Pearson χ^2 test when assessing the hypothesis in terms of conformity of the observed genotype distribution to the expected distribution under Hardy — Weinberg equilibrium. Abbreviations: AP — allergic rhinitis caused by plant pollen; БА — bronchial asthma; SOD2 — superoxide dismutase 2; GSTP1 — glutathione S-transferase pi-1; TNF- α — tumor necrosis factor-alpha; IL-10 — interleukin-10.

Для выявления особенностей баланса в системе про/антиоксиданты в группах наблюдаемых пациентов с заболеваниями аллергической природы (АР и АР + БА) и здоровых лиц контрольной группы проведено изучение и осуществлен сравнительный анализ активности основных ферментов системы АОЗ и биотрансформации ксенобиотиков — СОД и GST, а также уровня МДА (табл. 4).

На основании проведенного анализа полученных результатов показателей системы про/антиоксиданты у пациентов и группы контроля, выявлено, что у всех пациентов наблюдаемых групп присутствует нарушение баланса в системе про/антиоксиданты в сторону первого звена с формированием в той или иной мере выраженности состояния ОС, который проявлялся нарушениями в работе

Таблица 3. Модели наследования в исследуемых группах
Table 3. Inheritance models in the study groups

Ген	Модель наследования	Группа 1 (n = 55)		Группа 2 (n = 35)		Контрольная группа (n = 61)		p-уровень значимости
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
-58 T>C SOD2	Доминантная (ТТ/ТС+СС)	11/44	20/80	14/21	40/60	61/3	100/0	$p_1 = 0,039^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
	Рецессивная (ТТ+ТС/СС)	49/6	89,1/10,9	35/0	100/0	61/0	100/0	$p_1 = 0,044^*$ $p_2 = 0,009^*$ $p_3 = 1,000^*$
-313A>G GSTP1	Доминантная (АА/АГ+ГГ)	8/47	14,5/85,5	9/26	25,7/74,3	14/47	23/77	$p_1 = 0,187^*$ $p_2 = 0,249^*$ $p_3 = 0,761^*$
	Рецессивная (АА+АГ/ГГ)	43/12	78,2/21,8	28/7	80/20	57/4	93,4/6,6	$p_1 = 0,837^*$ $p_2 = 0,018^*$ $p_3 = 0,047^*$
-308 G>A TNF- α	Доминантная (ГГ/ГА+АА)	7/48	12,7/87,3	6/29	17,1/82,9	46/15	75,4/24,6	$p_1 = 0,562^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
	Рецессивная (ГГ+ГА/АА)	55/0	100/0	35/0	100/0	60/1	98,4/1,6	$p_1 = 1,000^*$ $p_2 = 0,345^*$ $p_3 = 0,451^*$
-592 C>A IL-0	Доминантная (СС/СА+АА)	18/37	32,7/67,3	12*23	34,3/65,7	17/44	27,9/72,1	$p_1 = 0,879^*$ $p_2 = 0,570^*$ $p_3 = 0,510^*$
	Рецессивная (СС+СА/АА)	50/5	90,9/9,1	27/8	77,1/22,9	58/3	95,1//4,9	$p_1 = 0,071^*$ $p_2 = 0,376^*$ $p_3 = 0,008^*$

Примечания: таблица составлена авторами; p_1 — сравнение между группой 1 и группой 2, p_2 — сравнение между группой 1 и контрольной группой, p_3 — сравнение между группой 2 и контрольной группой. * — критерий хи-квадрат, ** — точный критерий Фишера. Сокращения: АР — аллергический ринит, вызванный пылью растений; БА — бронхиальная астма; SOD2 — супероксиддисмутаза 2; GSTP1 — глутатион-S-трансфераза пи-1; TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа; IL-10 — интерлейкин-10.

Notes: compiled by the authors; p_1 — comparison between group 1 and group 2, p_2 — comparison between group 1 and control group, p_3 — comparison between group 2 and control group. * Chi-square test, ** Fisher's exact test. Abbreviations: AP — allergic rhinitis caused by plant pollen; BA — bronchial asthma; SOD2 — superoxide dismutase 2; GSTP1 — glutathione S-transferase pi-1; TNF- α — tumor necrosis factor-alpha; IL-10 — interleukin-10.

системы АОЗ (дисбаланс в работе ферментного звена) и активацией процессов ПОЛ.

Полученные показатели представлены в виде таблицы сравнения исследуемых и контрольной групп (табл. 4).

Исследование уровня реакций СРО и ПОЛ у всех групп наблюдаемых пациентов выявило значительное повышение в крови основного маркера данных процессов — МДА (в группе с АР ($p < 0,001$) и БА + АР ($p < 0,001$)) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). В группе пациентов с АР уровень МДА повышен в 2,5 раза, у пациентов с АР + БА — в 2,3 раза по отношению к группе контроля. Данные показатели свидетельствуют о том, что у наблюдаемых пациентов уровень ПОЛ находится на высоком уровне и имеет место наличие выраженного ОС. Несколько более низкие показатели у пациентов с БА могут быть связаны с проводимым курсовым патогенетическим лечением, ко-

торое оказывает корректирующий эффект относительно оксидативных метаболических сдвигов, связанный с антиоксидантным действием используемых лекарственных средств и адаптацией организма к имеющейся патологии.

На фоне высокого уровня СРО и ПОЛ отмечается не столь выраженное повышение активности СОД в группе пациентов с АР на 10,1% и БА + АР на 13,6% относительно контрольной группы, при этом изменения активности носят статистически значимый характер. Эти показатели свидетельствуют о том, что у рассматриваемых групп пациентов имеет место активация данного компонента АОЗ (относительно группы контроля), но не в такой степени, как индукция процессов ПОЛ, что может быть недостаточным для гашения избыточных процессов СРО.

При изучении активности GST у наблюдаемых пациентов не выявлено статистически значимых различий данно-

Таблица 4. Показатели системы про/антиоксиданты в группах исследования и контрольной группе
Table 4. Indicators of pro- and antioxidants in the study groups and the control group

Показатель	Группа 1 (n = 55)	Группа 2 (n = 35)	Контрольная группа (n = 61)	p-уровень значимости
МДА, (мкМоль/л), $M \pm SE$	25,90 \pm 1,88	82,80 \pm 2,04	41,10 \pm 1,83	$p_1 = 0,494$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
СОД, (усл. ед.), $M \pm SE$	22,90 \pm 2,48	85,40 \pm 2,21	43,00 \pm 2,89	$p_1 = 0,039$ $p_2 = 0,494$ $p_3 = 0,494$
ГСТ, (мМоль/мин/мг Hb), $M \pm SE$	10,20 \pm 1,10	75,20 \pm 2,07	39,00 \pm 1,68	$p_1 = 0,705$ $p_2 = 0,021$ $p_3 = 0,005$

Примечания: таблица составлена авторами; p_1 — сравнение между группой 1 и группой 2, p_2 — сравнение между группой 1 и контрольной группой, p_3 — сравнение между группой 2 и контрольной группой. Сокращения: МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; ГСТ — глутатионтрансфераза.

Notes: compiled by the authors; p_1 — comparison between group 1 and group 2, p_2 — comparison between group 1 and control group, p_3 — comparison between group 2 and control group. Abbreviations: МДА — malondialdehyde; СОД — superoxide dismutase; ГСТ — glutathione transferase.

го показателя относительно контрольной группы условно здоровых. Данная тенденция имеет как положительную, так и отрицательную сторону, что связано с участием рассматриваемого фермента в метаболизме лекарственных средств, относящихся к ксенобиотикам. При купировании активированных процессов СРО необходимо повышение активности фермента, так как он является важной составной частью многоуровневой системы АОЗ, но при метаболизации лекарственных средств, повышение активности данного фермента второй линии биотрансформации ксенобиотиков, может привести к снижению их эффективности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследования показало, что у исследуемых групп пациентов имеются различия в распределении генотипов полиморфных локусов $-58 T > C SOD2$, $-313A > G GSTP1$, $-308 G > A TNF-\alpha$ и $592 C > A IL10$ по сравнению с контрольной группой исследования. Так же установлено, что у наблюдаемых лиц, страдающих аллергическими заболеваниями, фиксируется значительная активация процессов СРО и ПОЛ, что свидетельствует о выраженной прооксидантной нагрузке на организм пациентов с данной патологией и высоком риске развития ОС.

Ограничения исследования

Результаты проводимых ранее исследований определили взаимосвязь некоторых полиморфных вариантов генов ферментов АОЗ, системы биотрансформации ксенобиотиков и про/противовоспалительных цитокинов с развитием аллергических заболеваний или реакций. Однако, вопреки имеющимся научным данным о взаимосвязи выработки IL-10 и развитием аллергии, в данном исследовании не удалось достоверно определить прямую связь рассматриваемого цитокина с распространенностью сенной лихорадки в данной группе лиц, что, возможно, связано с недостаточной выборкой и требует более масштабного исследования.

Интерпретация результатов исследования

Несмотря на то, что имеются определенные успехи в научном обосновании наследственной обусловленности аллергопатологии на основании полиморфизма генов адаптационно-защитных систем организма, до настоящего времени не решена проблема прогнозирования риска развития поллиноза на основании особенностей генотипа лиц, страдающих аллергическими заболеваниями. Данные генетических исследований поллиноза, имеющиеся в доступной литературе, зачастую противоречивы [9, 24], плохо воспроизводятся и характеризуются наличием выраженных различий в отдельных популяционных группах, что явилось основанием для дальнейшего прицельного изучения роли полиморфизма генов ферментов систем АОЗ, биотрансформации ксенобиотиков и про/противовоспалительных цитокинов в развитии и особенностях патогенеза заболеваний аллергической природы [6–10].

Данное исследование показало, что выраженность ОС имеет прямую связь с тяжестью, стадией, длительностью заболевания [25–28]. Данные результаты согласуются с ранее проводимыми исследованиями. Наиболее наглядными маркерами ОС являются продукты ПОЛ, в частности МДА, определение которого не требует сложного оборудования, особой подготовки, экономично. Так, в проведенном исследовании, в группе пациентов с АР уровень МДА был повышен в 2,5 раза, у пациентов с АР + БР — в 2,3 раза по отношению к группе контроля. Данные показатели свидетельствуют о том, что у наблюдаемых пациентов уровень ПОЛ находится на высоком уровне и имеет место наличие выраженного ОС.

Изменение активности отдельных ферментов системы АОЗ при патологии, зачастую, носит разнонаправленный характер, что может быть обусловлено полиморфизмом кодирующих генов. В отношении поллиноза проведенное нами исследование подтвердило ранее установленные и представленные в открытом доступе ассоциации гене-

тических вариаций генов цитокина *TNF-α*, а также генов ферментов АОЗ — *SOD2*, *GSTP1* с фенотипами данного аллергического заболевания [6–10, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам проводимого исследования можно констатировать, что у пациентов с АР, АР + БА отмечается сдвиг системы про/антиоксиданты в сторону первого звена с формированием такого распространенного общепатологического процесса, как ОС. Данный факт важно учитывать при оценке оксидативных сдвигов при различных заболеваниях. Терапевтические вмешательства, снижающие неблагоприятное воздействие активных форм кислорода и прооксидантных факторов окружающей среды, антиоксидантной направленности могут быть полезны в качестве дополнительной терапии сезонных аллергических ринитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Falcon RMG, Caoili SEC. Immunologic, genetic, and ecological interplay of factors involved in allergic diseases. *Front Allergy*. 2023;4:1215616. <https://doi.org/10.3389/falgy.2023.1215616>
- Sánchez-Borges M, Martin BL, Muraro AM, Wood RA, Agache IO, Ansotegui IJ, Casale TB, Fleisher TA, Hellings PW, Papadopoulos NG, Peden DB, Sublett JL, Tilles SA, Rosenwasser L. The importance of allergic disease in public health: an iCAALL statement. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):8. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0187-2>
- Pointner L, Bethanis A, Thaler M, Traidl-Hoffmann C, Gilles S, Ferreira F, Aglas L. Initiating pollen sensitization — complex source, complex mechanisms. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:36. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00341-y>
- Michaeloudes C, Abubakar-Waziri H, Lakhdar R, Raby K, Dixey P, Adcock IM, Mumby S, Bhavsar PK, Chung KF. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma. *Mol Aspects Med*. 2022;85:101026. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.101026>
- Kruk J, Aboul-Enein BH, Duchnik E, Marchlewicz M. Antioxidative properties of phenolic compounds and their effect on oxidative stress induced by severe physical exercise. *J Physiol Sci*. 2022;72(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12576-022-00845-1>
- Wang M, Li Y, Yang J, Wang X, Zhang L. Genes related to allergen exposure in allergic rhinitis: a gene-chip-based study in a mouse model. *BMC Med Genomics*. 2022;15(1):243. <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01389-4>
- Laulajainen-Hongisto A, Lyly A, Hanif T, Dhaygude K, Kankainen M, Renkonen R, Donner K, Mattila P, Jartti T, Bousquet J, Kauppi P, Toppi-Salmi S. Genomics of asthma, allergy and chronic rhinosinusitis: novel concepts and relevance in airway mucosa. *Clin Transl Allergy*. 2020;10(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00347-6>
- Clark H, Granell R, Curtin JA, Belgrave D, Simpson A, Murray C, Henderson AJ, Custovic A, Paternoster L. Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheeze and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(11):1475–1486. <https://doi.org/10.1111/cea.13485>
- Zhang Y, Zhang H, Lin P, Zhang G. Glutathione S-transferase gene polymorphisms and risk of nasal or colorectal polyposis. *Biosci Rep*. 2019;39(1):BSR20181226. <https://doi.org/10.1042/BSR20181226>
- Амромина А.М., Ситников И.А., Шаихова Д.Р. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* с риском развития заболеваний (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2021;100(12):1385–1390. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1385-1390>
- Amromina AM, Sitnikov IA, Shaikhova DR. The relationship of polymorphic variants of genes *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* with the risk of developing diseases (literature review). *Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2021;100(12):1385–1390 (In Russ.). <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1385-1390>
- Czerska M, Mikołajewska K, Zieliński M, Gromadzińska J, Wąsowicz W. Today's oxidative stress markers. *Med Pr*. 2015;66(3):393–405. <https://doi.org/10.13075/mp.5893.00137>
- Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Воронцова А.С. Генетические предикторы оксидативного стресса у коренного этноса Арктики. *Экология человека*. 2022;29(11):793–806. <https://doi.org/10.17816/humeco109591>
- Vorobyeva NA, Vorobyeva AI, Vorontsova AS. Genetic predictors of oxidative stress in the indigenous ethnoses of the Arctic. *Human Ecology*. 2022;29(11):793–806. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/humeco109591>
- Martusevich A., Kovaleva L., Karuzin K., Feofilova M., Bocharin I., Surovegina A., Nazarov V., Kashirina A. Digital technology for processing dried drops of biofluids. *Archiv Euromedica*. 2022;12(2):9–11. <http://dx.doi.org/10.35630/2199-885X/2022/12/2.2>
- Мартусевич А.К., Давыдюк А.В., Мартусевич А.А., Ковалева Л.К. Влияние физиологического донора оксида азота на окислительный метаболизм крови крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;163(5):602–604. <https://doi.org/10.1007/s10517-0173858-z>
- Martusevich AK, Davydyuk AV, Martusevich AA, Kovaleva LK. Effects of Physiological Nitric Oxide Donor on Oxidative Metabolism in Rat Blood. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(5):602–604 (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3858-z>
- Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021; 5(1):32–37. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>
- Simbirteev A.S. Cytokines in the immunopathogenesis of allergy. *Russian Medical Journal. Medical review*. 2021;5(1):32–37 (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>
- Савченко О.А., Павлинова Е.Б., Полянская Н.А., Киришина И.А., Курмашева Е.И., Губич А.А. Роль полиморфизмов генов антиоксидантной активности в формировании инвалидирующей патологии центральной нервной системы у недоношенных новорожденных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):42–46. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-42-46>
- Savchenko OA, Pavlinova EB, Polyanskaya NA, Kirshina IA, Kurmashева EI, Gubich AA. The role of polymorphism of antioxidative activity genes in the formation of disabling pathology of the central nervous system in preterm newborns. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2020; 65(5): 42–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-42-46>
- Павлюченко И. И., Прозоровская Ю. И., Клименко Я. В., Плотникова Е. Ю., Сторожук А. П. Особенности сдвигов в системе про/антиоксиданты у пациентов с мультифакториальными заболеваниями и коморбидными состояниями. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2023;13(2):32–38. <https://doi.org/10.29039/2224-6444-2023-13-2-32-38>
- Pavlyuchenko II, Prozorovskaya YuI., Klimenko YaV, Plotnikova EYu, Storozhuk AP. Features of shifts in the pro/antioxidants system in patients with multifactorial diseases and comorbid conditions. *Krymskii Zhurnal Eksperimental'noi i Klinicheskoi Meditsiny*. 2023;13(2):32–38 (In Russ.). <https://doi.org/10.29039/2224-6444-2023-13-2-32-38>

18. Dubois-Deruy E, Peugnet V, Turkieh A, Pinet F. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(9):864. <https://doi.org/10.3390/antiox9090864>
19. Sri Iswari R, Dafir M, Purwanto E. Malondialdehyde (MDA) Production in Atherosclerosis Supplemented with Steamed Tomato. *Pak J Biol Sci*. 2021;24(3):319–325. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2021.319.325>
20. Казакова А. В., Уварова Е. В., Лимарева Л. В., Линева О. И., Светлова Г. Н., Трупакова А. А. Особенности полиморфизма генов провоспалительных цитокинов у девочек, предрасположенных к частым респираторным заболеваниям. Вестник РГМУ. 2019;1(6):61–66. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.087>
Kazakova AV, Uvarova EV, Limareva LV, Lineva OI, Svetlova GN, Trupakova AA. Features of polymorphism of proinflammatory cytokine genes in girls predisposed to frequent respiratory diseases. *Bulletin of RSMU*. 2019;1(6):61–66 (In Russ.). <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.087>
21. Клименко Я.В., Павлюченко И.И., Куликова И.А., Коков Е.А., Федотова Н.В. Распространенность аллергических заболеваний среди студентов медицинского университета в отдельно взятом регионе. *Профилактическая медицина*. 2024;27(4):60–64. <https://doi.org/10.17116/profmed20242704160>
Klimentko YaV, Pavlyuchenko II, Kulikova IA, Kokov EA, Fedotova NV. The prevalence of allergy diseases among medical university students in a particular region. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024;27(4):60–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20242704160>
22. Насунова А.Ю., Ненашева Н.М. Сравнительная эффективность разных методов аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с поллинозом: открытое рандомизированное испытание. *Российский Аллергологический Журнал*. 2019;16(3):35–45. <http://dx.doi.org/10.36691/rja1208>
Nasunova AY, Nenashева NM. A comparison of different methods of the allergen-specific immunotherapy in patients with pollinosis: the results of open randomized study. *Russian Journal of Allergy*. 2019;16(3):35–45 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.36691/rja1208>
23. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase. *Biochimie*. 1975;57(5):657–660. [https://doi.org/10.1016/s0300-9084\(75\)80147-7](https://doi.org/10.1016/s0300-9084(75)80147-7)
24. Fruth K, Best N, Amro M, Ingel K, Gosepath J, Mann WJ, Brieger J. No evidence for a correlation of glutathione S-transferase polymorphisms and chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2011;49(2):180–184. <https://doi.org/10.4193/Rhino10.064>. PMID: 21743873.
25. Панкова В.Б., Федина И.Н., Гришина Т.И., Волохов Л.Л. Современные аспекты профессиональных аллергических заболеваний верхних дыхательных путей. *Российская ринология*. 2018;26(4):31–34. <https://doi.org/10.17116/rostrino20182604131>
Pankova VB, Fedina IN, Grishina TI, Volokhov LL. The modern aspects of occupational allergic diseases of upper respiratory tract. *Russian Rhinology*. 2018;26(4):31–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rostrino20182604131>
26. Mazurek JM, Weissman DN. Occupational Respiratory Allergic Diseases in Healthcare Workers. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(11):77. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0657-y>
27. Clark H, Granell R, Curtin JA, Belgrave D, Simpson A, Murray C, Henderson AJ, Custovic A, Paternoster L. Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheeze and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(11):1475–1486. <https://doi.org/10.1111/cea.13485>
28. Ziska LH, Makra L, Harry SK, Bruffaerts N, Hendrickx M, Coates F, Saarto A, Thibaudon M, Oliver G, Damialis A, Charalampopoulos A, Vokou D, Heidmarsson S, Gudjohnsen E, Bonini M, Oh JW, Sullivan K, Ford L, Brooks GD, Myszkowska D, Severova E, Gehrig R, Ramón GD, Beggs PJ, Knowlton K, Crimmins AR. Temperature-related changes in airborne allergenic pollen abundance and seasonality across the northern hemisphere: a retrospective data analysis. *Lancet Planet Health*. 2019;3(3):e124–e131. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(19\)30015-4](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(19)30015-4)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иван Иванович Павлюченко — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0001-0001-7080-7641>

Яна Владимировна Клименко — аспирант кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

го образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1470-239>

Юлия Игоревна Прозоровская — ассистент кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9328-8741>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ivan I. Pavlyuchenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Biology with a course of medical genetics, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0001-0001-7080-7641>

Yana V. Klimentko — Postgraduate Student, Department of Biology with a course of medical genetics, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-1470-239>

Yuliya I. Prozorovskaya — Assistant, Department of Biology with a course of medical genetics, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-9328-8741>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author