

На правах рукописи

Клименко Яна Владимировна

**ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОБУСЛОВЛЕННОСТЬ
БИОХИМИЧЕСКИХ СДВИГОВ ПРИ ПОЛЛИНОЗЕ
И ИХ ПОЛЛЮТАНТНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ**

1.5.4. Биохимия

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Павлюченко Иван Иванович.

Официальные оппоненты:

Абаленихина Юлия Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологической химии, заведующий кафедрой;

Синицкий Антон Иванович, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биохимии имени Р.И. Лифшица, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 01 декабря 2026 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.014.02 на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861) 262-50-18).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.02
доктор медицинских наук,
профессор



Лапина Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Аллергия является одним из самых распространенных заболеваний во всем мире [Ильина Н.И., 2022]. Поллиноз относится к аллергическим заболеваниям (АЗ) мультифакторной природы, характеризуется прогрессивным ростом числа лиц, страдающих данной патологией [Княжеская Н.П., Потапова М.О., Яковенко И.В., 2005; Хабибулина Л.Р., 2018]. Важно отметить, что при поллинозе развивается в той или иной мере выраженности воспалительная реакция как на местном, так и на системном организменном уровне, которая сопровождается такими распространенным и общепатологическими процессами как окислительный стресс (ОС) и эндогенная интоксикация (ЭИ). ОС и ЭИ становятся основной причиной системных метаболических сдвигов в организме и, впоследствии, неблагоприятного течения АЗ [Лагутина С.Н., Чижков П.А., 2020]. Это особо проблемно при недостаточности функционирования систем детоксикации, антиоксидантной и иммунной защиты, обусловленных эндогенными и экзогенными причинами.

Широкая вариабельность клинико-лабораторных, патофизиологических и патофизиологических проявлений поллиноза свидетельствует о необходимости изучения характера метаболических сдвигов при различных формах течения заболевания с учетом полиморфизма отдельных генов защитно-адаптационных систем организма, которые в настоящее время недостаточно исследованы при данной патологии. Важным аспектом повышения эффективности диагностики, прогнозирования и профилактики сезонных АЗ является выявление их связи с воздействием экзогенных факторов, так как течение сезонной аллергопатологии имеет особенности относительно периода пыления и характера аэроаллергенов.

В связи с этим актуальной проблемой является уточнение эндогенных и экзогенных аспектов развития и течения сезонной аллергии, позволяющих с достаточно высокой точностью предсказывать вероятность развития заболевания, характер, выраженность ОС и ЭИ, разрабатывать комплекс диагностических мероприятий, направленных на выявление метаболических нарушений с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента и изученных неблагоприятных факторов внешней среды, являющихся частой причиной манифестации поллиноза.

Степень разработанности темы исследования. Дисбаланс в системе про- / антиоксиданты играет ключевую роль в патогенезе АЗ. По данным ранее проводимых исследований, повышение уровня малонового диальдегида (МДА) и изменение активности антиоксидантных ферментов, а также дисбаланс между про- / противовоспалительными цитокинами могут служить биомаркерами тяжести течения болезни [Лагутина С.Н., Чижков П.А., 2020; Csillag A., Boldogh I., Rázmándi K. et al., 2023]. Изучение биологических маркеров системы биотрансформации ксенобиотиков (СБТК), антиоксидантной защиты (АОЗ) и иммунного надзора (ИН) открывает новые перспективы для понимания механизмов развития и течения поллиноза, возможностей дополнительной диагностики и коррекции метаболических нарушений при развитии заболевания. Комплексная природа поллиноза реализуется путем сложного взаимодействия между генами или генными группами и проявляется под влиянием факторов внешней среды – аэрополлютантов. В связи с этим, в России, как и в мире в целом, уделяется повышенное

внимание к проведению аэропалинологического мониторинга [Т.В. Дикарева, В.Ю. Румянцев, 2015]. Однако, аэропалинологические исследования в стране не так широко распространены, как в Европе и осуществляются не регулярно, особенно на одной из наиболее аллергенной территории страны (Краснодарский край). Проблема поллиноза актуальна в связи с его мультифакторностью, проводятся многочисленные исследования на выявление генов-предикторов развития данного АЗ, однако, несмотря на определенные достижения в обосновании наследственной природы, до настоящего времени остается нерешенной задача полноценного прогнозирования риска развития рассматриваемой аллергопатологии с учетом мутаций генов, связанных с факторами СБТК, АОЗ и ИН.

Взаимосвязь эндогенных и экзогенных факторов и их роль в формировании сезонной аллергии на молекулярно-клеточном уровне, с учетом индивидуальных метаболических сдвигов в защитно-адаптационных системах изучены недостаточно, что требует дальнейшего исследования.

Цель исследования – повышение эффективности прогнозирования, диагностики, профилактики сезонной аллергии на основании выявленных особенностей метаболических сдвигов в организме лиц, страдающих поллинозом, в зависимости от эндогенных (генетических) и экзогенных факторов (аэрополлютанты).

Задачи исследования:

1. Изучить характер метаболических сдвигов в организме индивидов с поллинозом на основании показателей системы АОЗ, СБТК и ИН, (активность ферментов каталазы (КАТ, САТ), супероксиддисмутазы (СОД, SOD), глутатионтрансферазы (Г-S-T, GSTs), уровень про- /противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, IL-4; ИЛ-10, IL-10; ФНО α , TNF α), концентрация общего иммуноглобулина Е (IgE).

2. Установить наличие и выраженность ОС и ЭИ при поллинозе по наиболее распространенным биохимическим маркерам (уровень малонового диальдегида (МДА) в гемолизате, сорбционная способность эритроцитов (ССЭ), общая оксидантная активность (ООА) в плазме крови).

3. Определить особенности распределения генотипов полиморфных вариантов генов-кандидатов предикции АЗ – про- /противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-12 β , TNF- α), металлопротеиназы (MMP9), ферментов СБТК и АОЗ (SOD, GSTs, CYP450) при различных вариантах течения поллиноза в отдельной территориальной популяции жителей Краснодарского края.

4. Провести анализ межгенных взаимодействий различных полиморфных форм отдельных изучаемых генов, предрасполагающих к развитию особых метаболических сдвигов (ОС, ЭИ) и различным вариантам течения поллиноза.

5. Изучить характер взаимосвязи между метаболическими сдвигами (показатели системы АОЗ, СБТК и ИН) у лиц, страдающих поллинозом, и уровнем пыления наиболее проблемных таксонов аллергенных растений, регистрируемых аэропалинологическим мониторингом, отражающим уровень поллютантой нагрузки в Краснодарском крае.

6. Разработать проект алгоритма комплексного раннего прогнозирования, диагностики развития, оценки характера течения поллиноза и профилактики метаболических сдвигов на основании полученных результатов генетической предикции и особенностей метаболических сдвигов.

Научная новизна исследования:

1. Впервые проведены комплексные генетико-биохимические исследования лиц с поллинозом (на примере жителей одной из самых аллергенных территорий страны – Краснодарского края) при различных фенотипах заболевания с учетом особенностей средовых факторов и установлена направленность метаболических сдвигов при разной форме развития и тяжести течения заболевания (Поллиноз без бронхиальной астмы (БА), изолированная форма БА с преобладанием аллергического компонента), в том числе с учетом коморбидности (Поллиноз с БА), а также выявлены наиболее проблемные полиморфные варианты генов СБТК, АОЗ и ИН, предрасполагающие к развитию сезонных АЗ и их связь с метаболическими сдвигами в организме лиц с поллинозом, в том числе с учетом региональных особенностей.

2. Обновлено показатели аллергологического фона г. Краснодар при проведении аэропаллинологических исследований с использованием разработанного авторского пылеуловителя (патент № RU220706U1), выявлена связь между внешним фактором, активацией IgE-зависимого иммунного ответа и развитием ОС в организме лиц, в том числе имеющих сенсibilизацию к наиболее проблемным аэроаллергенам региона, в частности, пыльце растений рода *Ambrosia*.

3. Предложены дополнительные генетические и биохимические маркеры раннего прогнозирования, диагностики развития и оценки тяжести течения поллиноза, ассоциированные с характером и выраженностью сдвигов в системе про- / антиоксиданты, СБТК, АОЗ и ИН, способствующие повышению эффективности и информативности генетической и лабораторной диагностики поллиноза.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость выполняемой работы заключается в получении новых данных об особенностях формирования метаболических сдвигов на организменном уровне – развития разной степени выраженности ОС и ЭИ при поллинозе различной степени тяжести и коморбидности заболевания, а также в установлении дополнительных факторов эндогенной и экзогенной природы, влияющих на развитие и течение поллиноза. Полученные результаты являются основой для разработки ДНК-микрочипа, как молекулярно-генетической модели исследования предрасположенности к развитию и оценки характера течения поллиноза. Результаты исследования дают основание рекомендовать дополнительно оценивать направленность патобиохимических сдвигов по уровню ОС и перекисного окисления липидов (ПОЛ), определяя количество образующегося продукта – МДА в эритроцитах, для установления наличия и выраженности аллергических проявлений, а также использование в основных схемах лечения сезонной аллергии в качестве сопутствующей фармакотерапии препаратов антиоксидантного действия для снижения процессов ОС и ЭИ в организме при поллинозе.

Методология и методы исследования. В настоящем обсервационном исследовании «случай-контроль», включающего биохимические и генетические аспекты развития поллиноза с учетом средовых факторов (аэропаллинология), объектом исследования служили биохимические показатели, генетические полиморфизмы систем АОЗ, СБТК, ИН для установления их роли в развитии патобиохимических сдвигов у пациентов с поллинозом различной степени тяжести и комор-

бидности, а также уровень аллергофона воздуха на территории проживания исследуемой группы – г. Краснодар и Краснодарский край. Предметом исследования являлся комплекс взаимосвязанных биохимических изменений, возникающих при дисбалансе между про- / антиоксиданты, особенности полиморфизмов генов исследуемых систем с учетом особенностей аллергофона. Разрешение на исследование получено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 111 от 14.09.2022). Сбор данных и обработка полученных результатов проводились в соответствии с разработанным автором дизайном исследования, в котором были использованы адекватные поставленным задачам современные биохимические, генетические, аэропалинологические, лабораторные и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Для объективной комплексной оценки степени тяжести течения и контроля проводимой терапии поллиноза целесообразно проводить дополнительные биохимические и иммунологические исследования показателей СБТК, АОЗ и ИН – повышение активности СОД, КАТ, уровня общего IgE, TNF- α , IL-4, IL-10, а также снижение активности Г-S-T являются отражением напряжения и разбалансирования в функционировании систем АОЗ, СБТК и ИН в сторону преобладания прооксидантного и провоспалительного звена, как факторов, отражающих выраженность воспалительного процесса в организме.

2. Показатель основного маркера выраженности ОС и перекисного окисления липидов (ПОЛ) – уровень МДА в эритроцитах, можно рекомендовать в целях дополнительной диагностики уровня патобиохимических сдвигов при поллинозе.

3. Для выявления риска раннего развития сезонной аллергии целесообразно дополнительно, помимо изученных и доказанных генетических маркерных панелей, рекомендовать исследование полиморфизма следующих генов: –592С > А IL-10, 1188А > С IL-12 β , –308G > А TNF α , 58T > С SOD2, 392А > G CYP3A4(1A/1B).

4. С целью своевременной оценки аллергологического фона, лицам, страдающим аллергией, следует обращаться к данным по пылению, предоставляемых на интернет-порталах для заблаговременного осуществления лечебно-профилактических мероприятий (проект создан).

5. Создание прогностических моделей (в том числе ДНК-микрочипов) на основании полученной целостной интегративной модели, связывающей генетические полиморфизмы с метаболическими сдвигами, переход от унифицированных схем лечения к индивидуализированному прогнозированию, профилактике и ведению пациентов, в том числе применение антиоксидантной и детоксикационной терапии при выявлении «проблемных» генетических профилей системы АОЗ и СБТК позволит достичь лучшего терапевтического эффекта и может служить дополнительным компонентом повышения качества жизни лиц, страдающих АЗ, а также способствовать снижению нагрузки на органы здравоохранения в сезон обострения заболеваемостью аллергией поллютантной обусловленности.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность представленных выводов и результатов в диссертационной работе подтверждается комплексной проработкой исследуемой проблемы в соответ-

ствии с определяемыми задачами, подтверждаемыми исследованиями крови 269 лиц (154 человек – исследуемая группа (3 подгруппы: поллиноз без БА; БА; поллиноз+БА), 115 человек – контрольная группа), а также использованием адекватных систем статистической обработки данных. Статистические расчеты проводились в среде R v. 4.3.2. Для выявления генов-предикторов АЗ осуществляли поиск и анализ распространенности генетических вариантов с помощью баз данных (БД): HuGE Navigator, GeneCards, Genotype-Tissue Expression (GTEx), Gene Ontology (GO), Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING). Для анализа данных аллергофона и составления календарей пыления применялась программа «AeRobiology» v. 4.2.2.

Основные положения диссертационной работы были представлены и обсуждены на: I межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Здоровьесберегающие технологии: опыт современности и перспективы будущего» (Краснодар, 2022 г.); XXX Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов-2023» (Москва, 2023 г.); IV Ежегодной отчетной конференции грантодержателей Кубанского научного фонда (Эсто-Садок, 2023 г.); Международной конференции ученых-биологов «Фундаментальные и прикладные аспекты биологии» (Пермь, 2023 г.); IX Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека», посвященной 35-летию Ульяновского государственного университета (Ульяновск, 2023 г.); XII Международной научно-практической конференции «Развитие современной науки и технологий в условиях трансформационных процессов» (Москва, 2023 г.); III Конгрессе молодых ученых (Сириус, 2023 г.); IV Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье нации в XXI веке» (Краснодар, 2023 г.); XII Международной научно-практической конференция «Актуальные научные исследования» (Пенза, 2023 г.); XXXI Международной конференции и дискуссионном научном клубе «Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Гурзуф, Россия, 2023 г.); XXXI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов-2024» (Москва, 2024 г.); V Ежегодной отчетной конференции грантодержателей Кубанского научного фонда (Эсто-Садок, 2024 г.); XI Всероссийской с международным участием научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине» (Рязань, 2025 г.); IV Международной научно-практической конференции молодых учёных «Здоровьесберегающие технологии: опыт современности и перспективы будущего» (Краснодар, 2025 г.); VII Ежегодной отчетной конференции грантодержателей Кубанского научного фонда (Краснодар, 2026 г.).

Обсуждение диссертационного исследования в формате апробации проведено на совместном заседании кафедр нормальной физиологии, фундаментальной и клинической биохимии, клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Соответствие диссертации научной специальности. Основные научные положения диссертации соответствуют п. 12 «Механизмы и закономерности обмена веществ в организме человека, животных, растений и микроорганизмов.

Клиническая биохимия человека и животных. Биохимия питания человека, животных, растений и микроорганизмов. Изучение химической и микробиологической безопасности продуктов биологического происхождения» и п. 13 «Проблемы превращения и обезвреживания ксенобиотиков. Молекулярные основы превращений искусственных материалов под влиянием живых организмов. Биохимические проблемы экологии» паспорта специальности 1.5.4. Биохимия.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования применяются для осуществления практических занятий на кафедрах нормальной физиологии, фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также внедрены в практику краевого аллергологического центра ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ КК (г. Краснодар), лаборатории «СЛ МедикалГрупп» (г. Краснодар).

Личный вклад автора. Автором диссертационной работы была осуществлена разработка дизайна исследования (95 %), поиск научной литературы по теме исследования (90 %), выполнены все лабораторные исследования, проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов (97 %). Диссертант принимал непосредственное участие в формировании иллюстраций и таблиц, написания введения, основной части, заключения, вывода и практических положений (95 %), а также публикации научных статей в журналах (85 %) и выступлении на конференциях (90 %).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, из них 8 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, и издания, приравненные к ним, также получен патент и свидетельство о регистрации базы данных.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 150 страницах, состоит из введения, литературного обзора, методической части, результатов собственно проводимых исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями. Данные отражены наглядно в виде 30 рисунков и 15 таблиц, содержит 9 формул. Список литературы включает 166 источников, из них 109 – отечественные, 57 – зарубежные авторы. Имеются список сокращений, список иллюстративного материала и приложений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленной цели проведен поиск и анализ данных распространенности генетических вариантов исследуемых систем, современного состояния аэропалинологических исследований и метаболических нарушений при полинозе с помощью баз данных (БД) HuGE Navigator (<https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/hNHome.action>), GeneCards (<https://www.genecards.org>), GTEx (<http://www.gtexportal.org>), GO (<https://geneontology.org>), онлайн-сервиса STRING (<https://string-db.org>), а также путем изучения научной литературы. Согласно разработанному

дизайну осуществлялись следующие исследования: биохимическое исследование – оценка показателей системы про- / антиоксиданты в плазме крови (активность CAT, SOD, GSTs, общая оксидантная активность (ООА), уровень МДА в эритроцитах), уровень ССЭ, а также иммуноферментный анализ (ИФА) цитокинов IL-4, IL-10, TNF α и общего IgE; молекулярно-генетические методы – выделение геномной ДНК, проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) для амплификации (в реальном времени/с электрофоретической детекцией), с последующим исследованием полиморфизмов генов СБТК, АОЗ и ИН (–511T > C IL-1 β , –589C > T IL-4, –592C > A IL-10, 1188A > C IL-12 β , –308G > A TNF α , 105Ile > Val GSTP1, 58T > C SOD2, –392A > G CYP3A4(1A/1B), –8202A > G MMP9); аэропаллинологическое исследование – мониторинг воздушной среды г. Краснодар за 2022–2025 гг. с определением основных аэроаллергенов и формированием календарей пыления, исследование взаимосвязи пыления с метаболическими сдвигами.

В исследуемую группу было включено 154 лиц (средний возраст – 36 лет, 40 % – мужчины, 60 % – женщины), постоянно проживающих и относящихся к популяции жителей Краснодарского края, стоящих на учете и наблюдающихся в период обострения сезонных АЗ (с февраля 2022 по июнь 2025 гг.) в краевом аллергологическом центре ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1» МЗ КК (n = 109), в аллергологическом центре Поликлиника СКАЛ ГБУЗ ККБ № 2 (n = 12), а также студенты ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, страдающие поллинозом, отобранные на основании данных анкетирования (n = 33) и имеющих установленный диагноз сезонной аллергии. Все участники подтвердили письменно добровольное информированное согласие на проведение исследования. Формирование исследуемой группы осуществлялось на основании результатов комплексного клинико-анамнестического и инструментального обследования, которое включало осмотр профильными специалистами, сбор анамнеза, а также проведение диагностическо-лабораторных исследований. Из исследуемой группы были выделены три подгруппы с учетом фенотипа АЗ, его тяжести и коморбидности: *1-я подгруппа* – лица, страдающие поллинозом, без отягчения БА (n = 76, средний возраст – 34 года, 33 % – мужчины и 67 % – женщины), *2-я подгруппа* – лица с БА (n = 39, средний возраст – 39 лет, 54 % – мужчины и 46 % – женщины), *3-я подгруппа* – сочетание поллиноз+БА (n = 39, средний возраст – 36 лет, 41 % – мужчины и 59 % – женщины). Также была сформирована *группа контроля* – условно здоровые добровольцы (n = 115, средний возраст – 37 лет, 39 % – мужчины и 61 % – женщины), в которую вошли лица, проходящие ежегодный профилактический медицинский осмотр в тот же период, что и исследуемая группа, в клинической больнице «РЖД-медицина» г. Краснодар.

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 5–10 мл. Забор крови проводился в специализированных лабораториях лечебных учреждений с использованием одноразового инструментария в пластиковые пробирки с консервантом, содержащим КЗ ЭДТА / активатор свертывания. Генетико-биохимические исследования проведены на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований, а также лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Биохимические исследования. Определение активности СОД, КАТ, GSTs, ССЭ, уровня МДА, ООА в крови осуществлялось спектрофотометрическим способом. Активность СОД устанавливали по методике Сирота Т.В. (2000 г.) – определение скорости ингибирования реакции аутоокисления адреналина. Активность КАТ оценивалась согласно методу, основанном на измерении оставшегося количества перекиси водорода после инкубации фермент-содержащего образца с субстратом [Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е., 1998]. Определение активности Г-S-T оценивалось по образованию продукта при взаимодействии фермента с восстановленным глутатионом и 1-хлор-2,4-динитробензолом [Карпищенко А.И., 1977]. Оценка ООА проводилась согласно методике, основанной на образовании окрашенного продукта – МДА, при реакции плазмы крови с твин-80 [Лукьянов П.А., Потапов В.Н., Лупач Н.М. и др., 2010]. Определение ССЭ оценивалось по способности эритроцитов сорбировать мителеновый синий [Павлюченко И.И., Басов А.А., Федосов С.Р., 2004]. Уровень МДА в крови определялся по методике, основанной на реакции этого метаболита с тиобарбитуровой кислотой [Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977]. Для проведения ИФА использовалась сыворотка, отобранная из крови, заранее собранной в пробирки с консервантом, содержащим активатор свертывания. ИФА исследуемых цитокинов базировался на твердофазном «сэндвич»-варианте определения концентраций цитокинов в плазме («Вектор-Бест», Россия).

Генетические исследования. Осуществлялось выделение геномной ДНК из крови сорбентным методом с использованием набора реактивов «ДНК-экспресс кровь плюс» («Литех», Россия). Проводился ПЦР в режиме реального времени (–592С > А IL-10; 58Т > С SOD2; –392А > G CYP3A4(1A/1B); –308G > А TNFα), а также методом ПЦР SNP-экспресс с электрофоретической детекцией в 3 % агарозном геле (–511Т > С IL-1β, –589С > Т IL-4, 1188А > С IL-12β, 105Ile > Val GSTP1, –8202А > G MMP9), с использованием соответствующих наборов реагентов для анализа однонуклеотидного полиморфизма методом ПЦР («Литех», Россия).

Аэропалинологические исследования. Аэропалинологический мониторинг проводился в г. Краснодар с 2022 г. по 2025 г. в фазу активного пыления аллергенных растений и спор грибов (28.03.2022–12.12.2022; 24.01.2023–21.11.2023; 11.03.2024–10.11.2024; 10.02.2025–30.11.2025). Сбор пыльцы осуществлялся с помощью волюметрического пыльцеуловителя VPPS 2000 «Lanzoni» (Италия) (2022–2025), а также авторской установки, разработанной в ходе выполнения научной работы – «ПКР-БИО» (Россия, патент № 220706 от 28.09.2023) (2025), установленных в центральной части города на высоте 12,5 м от уровня земли. Идентификацию спор микромицетов и пыльцы аллергенных растений выполняли на световом микроскопе. За весь период исследования было изготовлено и проанализировано 1101 фиксированных микропрепарата. Выполнялся расчет концентрации в соответствии с рекомендациями М.Р. Мейер-Меликян и соавт. [Мейер-Меликян М.Р., Северова Е.Э., Гапочка Г.И. и др., 1999]. Полученные значения заносились в бланки, на основе которых были составлены календари пыления аллергенных растений и спороношения микромицетов.

Статистическая обработка результатов проведенных биохимических и генетических исследований осуществлялась в среде R v. 4.3.2 (<https://cran.rproject.org/>). Количественные переменные описывали с помощью ме-

дианы и интерквартильного размаха (Me (Q1, Q3)). Данные проверялись на соответствие нормальному распределению – критерий Колмогорова-Смирнова (более 50 пациентов) и Шапиро-Уилка (менее 50 пациентов). Использовался непараметрический тест Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса. При наличии статистически значимых результатов проводились попарные сравнения с помощью критерия Геймса-Хоуэла с поправкой Холма. Корреляционный анализ осуществлялся с расчетом коэффициента Спирмена. Анализ частот генотипов выполняли с использованием таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 или точного критерия Фишера, вводили поправку Бонферрони. Для проверки соответствия распределения генотипов анализировалось по закону Харди-Вайнберга. Вычислялось отношение шансов с указанием 95 % доверительного интервала (95 %). Статистически значимым считали различия при значении $p \leq 0,05$. Для оформления результатов аэропаллинологического исследования использовали программу «AeRobiology» v. 4.2.2 с применением языка программирования R v. 4.3.2 (<https://cran.rproject.org/>), а также MS Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведены исследования биохимических показателей крови, отражающие степень оксидативной нагрузки и параметры функционирования ферментного звена системы АОЗ и СБТК (СОД, КАТ, Г-S-T); выраженность процессов СРО и ЭИ (МДА, ООА, ССЭ) в группах наблюдения (лица, страдающие сезонными АЗ различной тяжестью и коморбидностью) относительно контрольной группы (таблица 1).

В рассматриваемой группе сезонных АЗ в целом, наблюдался дисбаланс в системе АОЗ, БТК (повышение уровня СОД (на 17,7 %), КАТ (лиц на 12,0 %), МДА (в 3,1 раза), ООА (в 12,4 раза) и снижение уровня Г-S-T (на 47,9 %), ССЭ (на 27,5 %)) относительно контроля ($p < 0,001$), что свидетельствует о развитии стойкого ОС. В подгруппе лиц с БА и Поллиноз+БА рассматриваемые показатели имеют наибольший сдвиг. Активность СОД у лиц с БА и Поллиноз+БА на 22,3 % и 21,8 % превышала данные показатели группы контроля и на 7,15 % была выше подгруппы лиц с Поллинозом ($p < 0,01$). Активность КАТ в подгруппах БА на 21,8 % и Поллиноз+БА на 23,3 % превышала показатели контрольной группы ($p < 0,001$) и на 21,0-22,5 % показатели были выше медианного значения подгруппы Поллиноз без БА ($p < 0,001$). Концентрация МДА в подгруппе лиц с БА в 3,3 раза превышала показатели контроля ($p < 0,05$), при этом только на 10,6 % была выше медианного значения в подгруппе Поллиноз без БА ($p < 0,05$). У пациентов Поллиноз+БА уровень МДА в 3,1 раз превышал медианные значения группы здоровых лиц ($p < 0,05$).

Проведено определение количественного содержания общего IgE и наиболее важных в динамике развития аллергии про- /противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО α) методом ИФА (таблица 2).

При сравнении показателей исследуемой группы с контролем были выявлены статистически значимые различия в показателях общего IgE (в 27,5 раза, $p < 0,001$), ИЛ-4 (в 3,4 раза, $p < 0,001$), TNF- α (на 32,4 %, $p < 0,001$) и ИЛ-10 (в 4,4 раза, $p < 0,001$) в сторону повышения уровня цитокинов у лиц с сезонными

Таблица 1 – Сравнительная характеристика группы контроля с группой исследования по биохимическим показателям

Показатель	Исследуемая группа (n = 154)	Подгруппа Поллиноз без БА (n = 76)	Подгруппа БА (n = 39)	Подгруппа Поллиноз + БА (n = 39)	Контрольная группа
СОД (усл. ед.)	84,09 (76,51;94,96)''	81,35 (73,63;89,16)**\$\$^^^	87,37 (80,15;103,16) **\$\$	87,01 (78,74;103,43) **^^^	71,42 (62,87;77,18)
КАТ (нмоль Н ₂ O ₂ /мг Нб)	43,52 (37,52;50,79)''	39,11 (34,57;43,56)*\$^	47,34 (41,76;52,29)*\$	47,93 (42,80;51,86)*^	38,87 (35,67;41,72)
МДА (мкМоль/л)	25,51 (19,69;35,06)''	24,22 (17,43;31,06)***\$\$	26,79 (22,28;37,58)***\$\$	25,66 (22,59;38,88)***	8,17 (4,93;11,78)
ССЭ (усл. ед.)	38,03 (30,20;50,62)''	35,11 (29,96;44,23)***^^	42,88 (30,39;48,71)***	43,76 (32,86;66,93) ***^^^	48,50 (42,01;58,55)
Г-S-T (мкМоль/мин/мг Нб)	26,94 (21,71;30,71)''	29,47 (24,94;31,68)*\$^	22,59 (17,80;26,87)*\$	21,39 (17,48;25,09)*^	39,86 (36,29;43,06)
ОДА (%)	73,24 (55,92;84,64)''	70,74 (57,67;82,18)	72,99 (55,69;84,45)	80,52 (48,38;86,69)	5,91 (0,00;20,14)

Примечание – «''» – различия между исследуемой и контрольной группами при $p < 0,001$; «*» – различия между исследуемой подгруппой и контрольной группой при $p < 0,001$ («**» – при $p < 0,01$; «***» – при $p < 0,05$); «^» – различия между подгруппой Поллиноз без БА и Поллиноз+БА при $p < 0,001$ («^^» – при $p < 0,01$; «^^^» – при $p < 0,05$); «\$» – различия между подгруппой Поллиноз без БА и БА при $p < 0,001$ («\$\$» – при $p < 0,01$; «\$\$\$» – при $p < 0,05$); «#» – различия между подгруппой БА и Поллиноз+БА при $p < 0,001$ («##» – при $p < 0,01$; «###» – при $p < 0,05$).

Таблица 2 – Сравнение пациентов с сезонной аллергией и контрольной группой по иммунологическим показателям

Показатель	Исследуемая группа (n = 154)	Подгруппа Поллиноз без БА (n = 76)	Подгруппа БА (n = 39)	Подгруппа Поллиноз + БА (n = 39)	Контрольная группа (n = 115)
IgE (МЕ/мл)	278,34 (141,06;552,20)**	208,01 (110,97;543,41)**\$	300,85 (183,82;510,30)**	373,56 (206,5;574,90)**\$	10,12 (0,00;21,74)
IL-4 (пг/мл)	6,33 (2,44;12,88)**	5,39 (1,27;11,86)***	9,70 (3,08;14,07)***	11,09 (4,65;13,98)*	1,85 (1,00;3,38)
TNF- α (пг/мл)	3,18 (2,13;5,08)**	2,42 (1,41;3,25)*\$\$\$^	4,01 (2,54;5,64)**^	5,14 (3,44;6,69)***\$\$\$	2,15 (0,90;2,73)
IL-10 (пг/мл)	12,18 (4,52;14,54)**	11,48 (1,66;14,50)**	11,74 (5,35;13,93)**	13,26 (4,8;15,00)**	2,77 (1,30;4,43)

Примечание – «''» – различия между исследуемой и контрольной группами при $p < 0,001$; «*» – различия между исследуемой подгруппой и контрольной группой при $p < 0,001$ («**» – при $p < 0,01$; «***» – при $p < 0,05$); «^» – различия между подгруппами Поллиноз без БА и БА при $p < 0,001$; «\$» – различия между подгруппами Поллиноз без БА и Поллиноз+БА при $p < 0,05$ («\$\$» – при $p < 0,01$; «\$\$\$» – при $p < 0,001$).

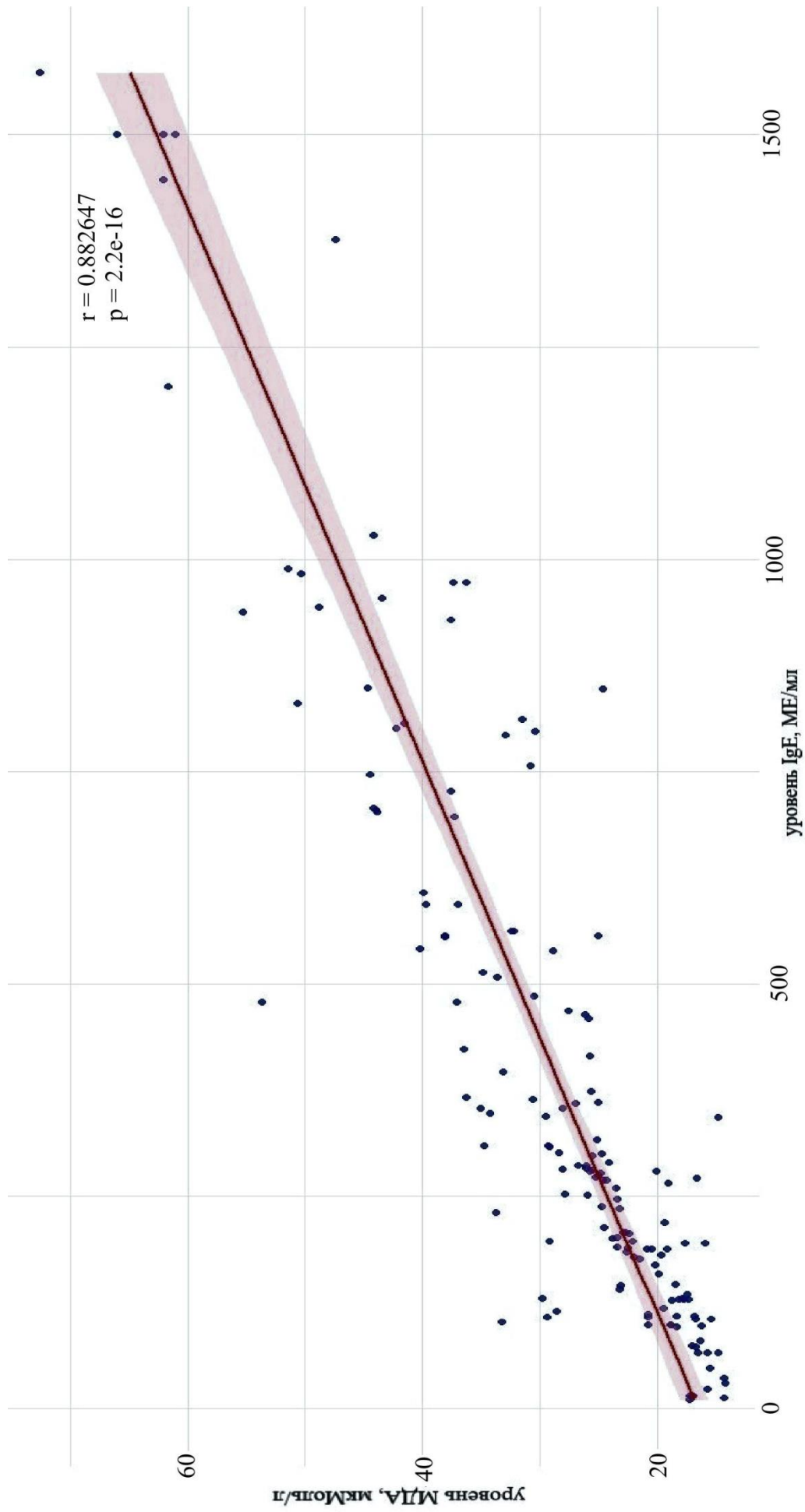


Рисунок – График корреляционной связи уровня малонового диальдегида с общим иммуноглобулином E в крови у лиц с сезонной аллергией

АЗ, что свидетельствует о стойком, системном воспалении аллергического генеза в организме и наглядно демонстрируется в подгруппе с коморбидной формой течения заболевания. Так, в подгруппе Поллиноз+БА наблюдалось повышение показателей содержания общего IgE (в 36,9 раза $p < 0,001$), уровня IL-4 (в 6,0 раз, $p < 0,001$), TNF- α (в 2,4 раза, $p < 0,001$) и IL-10 (в 4,8 раза, $p < 0,001$) относительно контроля.

С целью выявления зависимости степени тяжести развития поллиноза (уровень общего IgE в сыворотке) и нарастанием ОС (уровень МДА в гемолизате) в организме, осуществлен корреляционный анализ (рисунок).

Имеется прямая положительная сильная связь между уровнем МДА и общего IgE у лиц с сезонной аллергией ($r = 0,88$; $p < 0,001$), свидетельствуя о том, что при повышении уровня общего IgE возрастает уровень МДА – соответственно тяжести аллергии, при этом усиливаются процессы СРО и ПОЛ в организме отягчая течение заболевания.

Выполнен информационный поиск и анализ данных, в том числе *in silico*, для оценки характера мутаций на основании международных БД. Вследствие этого были выделены следующие полиморфизмы генов: –511Т > С IL-1 β , –589С > Т IL-4, –592С > А IL-10, 1188А > С IL-12 β , –308G > А TNF α , –8202А > G MMP9, 313 А > G (105Ile > Val) GSTP1, 58Т > С SOD2, 392А > G CYP3A4(1A/1B).

Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости генотипов отобранных полиморфизмов генов системы АОЗ, СБТК и ИН в контрольной и исследуемой группах (с различной степенью тяжести и коморбидности АЗ) (таблица 3).

Таблица 3 – Частота встречаемости генотипов полиморфизмов генов системы АОЗ, СБТК и ИН в исследуемой и контрольных группах

SNP гена	Генотип	Исследуемая группа (n = 154)	Подгруппа Поллиноз без БА (n = 76)	Подгруппа БА (n = 39)	Подгруппа Поллиноз + БА (n = 39)	Контрольная группа (n = 115)
1	2	3	4	5	6	7
511-Т > С IL-1 β	ТТ	13,0 (20)	13,2 (10)	15,4 (6)	10,2 (4)	8,7 (10)
	ТС	47,4 (73)	46,0 (35)	46,2 (18)	51,3 (20)	51,3 (59)
	СС	39,6 (61)	40,8 (31)	38,5 (15)	38,5 (15)	40,0 (46)
	pHWE	0.8319	0.98044	0.87593	0.47540	0.2692
589-С > Т IL-4	СС	20,1 (31)	18,4 (14)	23,1 (9)	20,5 (8)	32,2 (37)
	СТ	74,1 (114)	72,4 (55)	74,3 (29)	76,9 (30)	63,5 (73)
	ТТ	5,8 (9)	9,2 (7)	2,6 (1)	2,6 (1)	4,3 (5)
	pHWE	0.0000	0.00006	0.00056	0.00023	0.0005
592-С > А IL-10	СС	35,1 (54)	38,2 (29)	23,1 (9)	38,5 (15)	38,3 (44)
	СА	48,7 (75)	51,3 (39)	51,3 (20)	41,0 (16)	59,1 (68)
	АА	16,2 (25)""	10,5 (8)*	25,6 (10) ***	20,5 (8)***	2,6 (3)
	pHWE	0.90285	0.33254	0.86946	0.34195	0.00014

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7
1188A > C IL-12 β	AA	16,2 (25)''	19,7 (15)*	10,3 (4)**	15,4 (6)*	34,8 (40)
	AC	78,6 (121)'''	73,7 (56)*	84,6 (33)**	82,0 (32)*	57,4 (66)
	CC	5,2 (8)	6,6 (5)	5,1 (2)	2,6 (1)	7,8 (9)
	pHWE	0.0000	0.00001	0.00001	0.00003	0.01078
308-G > A TNF α	GG	18,2 (28)''	13,2 (10)***	20,5 (8)*	25,6 (10)	41,7 (48)
	GA	72,7 (112)''	85,5 (65) ***^^^	46,2 (18) ^^\$	74,4 (29)*\$	54,8 (63)
	AA	9,1 (14)	1,3 (1)^^	33,3 (13) ***^^\$	0,0 (0)\$\$\$	3,5 (4)
	pHWE	0.00000	0.00000	0.70094	0.00022	0.00236
105Ile > Val (313A > G) GSTP1	AA	20,1 (31)	21,0 (16)	7,7 (3)	30,8 (12)	26,1 (30)
	AG	63,7 (98)	58,0 (44)	82,0 (32)	56,4 (22)	65,2 (75)
	GG	16,2 (25)	21, 0 (16)	10,3 (4)	12,8 (5)	8,7 (10)
	pHWE	0.00065	0.16867	0.00006	0.30059	0.00022
58T > C SOD2	TT	28,6 (44)'''	21,0 (16)***	38,5 (15)	33,3 (13)	52,2 (60)
	TC	67,5 (104)''	71,1 (54)**	61,5 (24)	66,7 (26)	47,8 (55)
	CC	3,9 (6)	7,9 (6)*	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)
	pHWE	0.0000	0.00010	0.00551	0.00179	0.0008
392A > G CYP3A4 (1A/1B)	AA	20,8 (32)'''	15,8 (12)***	28,2 (11)	23,1 (9)**	56,5 (65)
	AG	74,0 (114)'''	78,9 (60)***	69,2 (27)	69,2 (27)	41,7 (48)
	GG	5,2 (8)	5,3 (4)	2,6 (1)	7,7 (3)	1,7 (2)
	pHWE	0.00000	0.00000	0.00261	0.00901	0.03874
8202-A > G MMP9	AA	24,0 (37)	23,7 (18)	23,1 (9)	25,6 (10)	20,0 (23)
	AG	51,3 (79)	52,6 (40)	48,7 (19)	51,3 (20)	62,6 (72)
	GG	24,7 (38)	23,7 (18)	28,2 (11)	23,1 (9)	17,4 (20)
	pHWE	0.7468	0.64636	0.88543	0.86946	0.00666
Примечание – «''» – различия между исследуемой и контрольной группами при p < 0,01 («'''» – при p < 0,001); «*» – различия между исследуемой подгруппой и контрольной группой при p < 0,05 («**» – при p < 0,01, «***» – p < 0,001); «^^^» – различия между Поллиноз без БА и БА при p < 0,001; «\$» – различия между БА и Поллиноз+БА при p < 0,05 («\$\$\$» – p < 0,001).						

Между исследуемой группой и подгруппами в сопоставлении с контролем выявлены статистически значимые изменения в генотипах полиморфизма 592-C > A гена IL-10, 1188A > C гена IL-12 β , 308-G > A гена TNF α , 58T > C гена SOD2, 392A > G гена CYP3A4 (1A/1B). Наиболее проблемными генотипами, установлены следующие: генотип AA-592 гена IL-10, генотип AC1188 гена IL-12 β , генотип GA-308 и AA-308 гена TNF α , генотип TC58 гена SOD2, генотип AG392 гена CYP3A4.

Проведен анализ взаимосвязи биохимических сдвигов с изучаемыми полиморфизмами генов СБТК, АОЗ и ИН. Результаты биохимических показателей крови в зависимости от генотипов полиморфизма 308-G > А гена TNF α в исследуемой группе представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Биохимические показатели крови в зависимости от генотипов полиморфизма 308-G > А гена TNF α в исследуемой группе

308-G > А TNF α	МДА, мкМоль/л	КАТ, нМоль H ₂ O ₂ /мг Hb	Г-S-T, мМоль/мин/мг Hb	СОД, усл. ед.	ССЭ, усл. ед.
GG (28)	24,44 (19,32; 32,12)	47,77 (41,19; 51,84) [^]	24,14 (20,73; 26,86)	90,33 (76,72; 96,47)	38,25 (30,3; 50,4)
GA (112)	25,95 (19,06; 35,47)	41,01 (36,36; 48,11)* [^]	26,73 (21,17; 30,42)	82,31 (75,75; 92,56)	37,55 (29,96; 50,96)
AA (14)	25,67 (24,09; 32,19)	47,16 (45,22; 49,57)*	22,56 (17,91; 25,03)	86,25 (82,66; 90,17)	43,02 (32,67; 46,55)
Примечание – «*» – различия между генотипами GA и AA при p < 0,05; « [^] » – различия между генотипами GG и GA при p < 0,05.					

Установлено, при генотипе GA полиморфизма 308-G > А гена TNF α статистически достоверно снижался показатель активности КАТ относительно генотипов AA и GG (на 15,0 %, p < 0,05).

Особенности биохимических показателей в исследуемой группе с полиморфизмом 58T > С гена SOD2 представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Биохимические показатели крови в зависимости от генотипов полиморфизма 58T > С гена SOD2 в исследуемой группе

58T > С SOD2	МДА, мкМоль/л	КАТ, нМоль H ₂ O ₂ /мг Hb	Г-S-T, мМоль/мин/мг Hb	СОД, усл. ед.	ССЭ, усл. ед.
ТТ (44)	26,09 (20,85; 37,18)	42,59 (35,46; 48,36)	26,62 (21,6; 28,67)	84,33 (76,85; 91,29)	33,8 (27,96; 46,47)
ТС (104)	24,92 (18,88; 33,73)	44,01 (38,29; 49,75)*	25,05 (20,68; 30,24)	84,42 (76,47; 94,03)	39,94 (31,51; 51,55)*
СС (6)	32,61 (21,95; 41,91)	36,06 (32,64; 39,22)*	28,49 (27,07; 29,31)	80,16 (76,45; 91,65)	30,09 (13,21; 31,13)*
Примечание – «*» – различия при p < 0,05.					

Наличие генотипа СС полиморфизма 58T > С гена SOD2 у лиц с поллинозом статистически достоверно приводило к уменьшению активности ферментов АОЗ, в частности КАТ, относительно генотипа ТС (на 22,0 %, p < 0,05), а также уровня ССЭ, относительно генотипа ТС (на 32,7 %, p < 0,05).

Выявленные особенности биохимических сдвигов в группе пациентов с поллинозом в зависимости от генотипов полиморфного локуса 392A > G гена CYP3A4(1A/1B) отражены в таблице 6.

При генотипе AG полиморфизма 392A > G гена CYP3A4(1A/1B) наблюдается статистически достоверное снижение активности фермента АОЗ – СОД относительно генотипа AA (на 11,7 %, p < 0,05). При этом фиксируется повышение уровня ССЭ при генотипе AG относительно генотипа GG (в 2,5 раза, p < 0,001). При наличии гомозиготного генотипа GG наблюдается снижение уровня ССЭ относительно генотипов AA (на 92,5 %, p < 0,001) и AG (в 2,5 раза, p < 0,001).

Таблица 6 – Биохимические показатели крови в зависимости от генотипов полиморфизма 392A > G гена CYP3A4(1A/1B) в исследуемой группе

392A > G CYP3A4(1A/1B)	МДА, мкМоль/л	КАТ, нМоль Н ₂ O ₂ / мг Hb	Г-S-T, мМоль/ мин/мг Hb	СОД, усл. ед.	ССЭ, усл. ед.
AA (32)	27,22 (22,26;34,06)	44,28 (39,66;49,87)	26,4 (22,0;30,15)	91,68 (83,36;101,44)*	39,02 (29,57;50,96)^
AG (114)	25,03 (18,95;34,13)	41,91 (36,96;49,47)	24,05 (18,69;30,22)	82,09 (76,37;90,67)*	50,52 (44,99;68,75)**
GG (8)	26,41 (18,6;40,35)	45,23 (40,81;50,82)	20,27 (18,72;26,52)	101,44 (73,6;110,4)	20,27 (18,72;26,52)^**
Примечание – «*» – различия между гомозиготным и гетерозиготным генотипами при $p < 0,05$ («**» – при $p < 0,001$); «^» – различия между гомозиготными генотипами при $p < 0,001$.					

Осуществлялся мониторинг состояния окружающей среды г. Краснодар в период 2022–2025 гг. Наиболее пылящим аллергеном исследуемой территории из числа сорных трав выявлен род *Ambrosia*. На основании проводимых кожных аллергопроб и определения специфического IgE (sIgE) к роду *Ambrosia* проведен анализ показателей ОС у лиц, имеющих амброзийный поллиноз, обратившихся в краевой аллергологический центр в основной период пыления данного сорного растения (июль-сентябрь). Также выделена и исследована группа лиц, с весенним поллинозом (на пыльцу деревьев, злаков и луговых трав) (таблица 7).

Таблица 7 – Показатели метаболических сдвигов в максимальный период пыления аэроаллергена у лиц, имеющих к нему сенсibilизацию

	Группа 1 Амброзийный поллиноз (n = 109)	Группа 2 Не амброзийный поллиноз (n = 46)	Контрольная группа (n = 115)
sIgE (kUA/l)	12,90 (5,90; 63,30)*^	7,90 (5,90;12,20)*^	0,02 (0,00; 0,14)
МДА (мкМоль/л)	25,80 (20,52; 37,02)*	24,80 (18,90; 30,88)*	7,69 (3,92; 11,14)
Примечание – «*» – различия между исследуемой подгруппой и контрольной группой при $p < 0,001$; «^» – различия между Группой 1 и Группой 2 при $p < 0,05$.			

Так, у лиц, имеющих аллергическую реакцию на белок в пыльце растения рода *Ambrosia*, концентрация sIgE значительно превышала контрольную группу (в 645 раз, $p < 0,001$), и группу пациентов, имеющих поллиноз, но не амброзийный (в 1,6 раз, $p < 0,05$). В Группе 1 уровень МДА в гемолизате был выше контроля в 3,4 раза, а в Группе 2 – в 3,2 раза превышая данные контрольной группы ($p < 0,001$). Вследствие этого, значительное повышение рассматриваемых показателей в пик сезона пыления демонстрирует прямую корреляцию между внешним фактором (высокой концентрацией аэроаллергена в воздухе), активацией IgE-зависимого иммунного ответа (рост концентрации sIgE) и на фоне этого развитие ОС в организме (рост уровня МДА).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты диссертационной работы позволили улучшить понимание роли ОС и ЭИ в патогенезе поллиноза, а также при исследовании генетических и средовых факторов, влияющих на развитие данного мультифакториального заболевания, установить количественные связи между генетическими особенностями и нарушениями метаболических параметров. В основной период пыления аэрополлютантов организм, подверженный аллергии, работает в режиме острого стресса и активно реагирует на имеющийся в воздухе раздражитель, и чем сильнее он, тем больше ответной реакции, что проявляется, в том числе, развитием клеточного стресса как на локальном, так и на организменном уровне в виде интенсификации реакций СРО и ПОЛ, а также формированием ОС. Выявленные комбинации проблемных полиморфных вариантов изучаемых генов СБТК, АОЗ и ИН имеют определенную связь с развитием и течением заболевания, выраженностью метаболических сдвигов, проявляющихся ОС и ЭИ организма, а их раннее выявление может стать основой прогнозирования риска развития заболеваний аллергической природы, а также разработки персонализированных комплексных схем лечения, направленных на преодоление конкретного дефицита защитных и регуляторных систем.

ВЫВОДЫ

1. Повышение активности супероксиддисмутазы и каталазы, уровня общего иммуноглобулина Е, фактора некроза опухоли-альфа, уровня интерлейкина 4 и 10, а также снижение активности глутатион-S-трансферазы в крови свидетельствуют о напряжении и дисбалансе в работе защитно-адаптационных систем организма (антиоксидантной защиты, биотрансформации ксенобиотиков и иммунного надзора) на фоне развития стойкого воспалительного процесса в организме лиц с сезонной аллергией, при этом наиболее выраженные сдвиги отмечены в подгруппах лиц с аллергической формой бронхиальной астмы как в индивидуальной, так и коморбидной форме – в сочетании с поллинозом.

2. В организме лиц, страдающих поллинозом, наблюдается дисбаланс в системе про- / антиоксиданты с развитием в разной степени выраженности окислительного стресса и эндогенной интоксикации, в зависимости от тяжести течения и коморбидности патологии, проявляющихся повышением уровня малонового диальдегида (более чем в 3 раза), общей прооксидантной активности (в 12,4 раз), снижением уровня сорбционной способности эритроцитов, в особенности в подгруппах с более тяжелым течением заболевания (бронхиальная астма) и коморбидностью (поллиноз с отягощением бронхиальной астмой), при этом установлена прямая положительная сильная корреляционная связь между уровнем общего иммуноглобулина Е и малонового диальдегида в крови.

3. У наблюдаемых пациентов с АЗ – жителей Краснодарского края выявлены особенности в следующих полиморфизмах генов: $-592C > A$ IL-10, $1188A > C$ IL-12 β для всех лиц, страдающих поллинозом (в особенности с тяжелой формой – бронхиальная астма, ее коморбидность с поллинозом); $-308G > A$ TNF α для лиц с поллинозом, в том числе с отягощением бронхиальной астмой; $58T > C$ SOD2 и $-392A > G$ CYP3A4(1A/1B) для лиц с поллинозом без отягощения бронхиальной астмой.

4. Носительство генотипа GA полиморфизма -308G > A гена TNF α , CC полиморфизма 58T > C гена SOD2, AG и GG полиморфизма -392A > G гена CYP3A4(1A/1B) у лиц с поллинозом ассоциировано с развитием более значимых сдвигов в системе про- /антиоксиданты в сторону первого звена, являющихся основой формированием стойкого окислительного стресса и выраженной эндогенной интоксикации в организме пациентов с сезонной аллергией.

5. В воздушном бассейне города Краснодара в 2022–2025 годах зарегистрировано 24 таксона аллергенных растений и 2 рода спор микромицетов, фиксируется три волны пыления и одна спороношения, при этом наиболее пылящим и высокоаллергенным таксоном исследуемой территории из числа сорных трав является род *Ambrosia*, в основной период пыления которого установлены характерные метаболические сдвиги в организме лиц, сенсibilизированных к данной пыльце растения: значительное повышение показателей уровня специфического иммуноглобулина E и уровня малонового диальдегида в крови в пик сезона пыления демонстрирует наличие характерной взаимосвязи в иммунологических и оксидативных сдвигах.

6. Выявленные особенности полиморфизмов генов -592C > A IL-10, 1188A > C IL-12 β , -308G > A TNF α , 58T > C SOD2, -392A > G CYP3A4(1A/1B), а также показателей оксидативных сдвигов (высокий уровень малонового диальдегида в крови) является важным фактором раннего прогнозирования развития и характера течения АЗ, что может быть положено в основу формирования программы ДНК-микрочипа для экспресс диагностики риска развития сезонных АЗ, а дополнительная патобиохимическая оценка метаболических сдвигов (определение параллельно уровня IgE и МДА) позволит оценить тяжесть заболевания и корректировать лечебные схемы с возможным дополнительным включением средств антиоксидантной направленности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки степени тяжести развития и контроля проводимой терапии поллиноза следует проводить биохимические и иммунологические исследования показателей системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты и иммунологического надзора. Повышение активности супероксиддисмутазы, каталазы, уровня общего иммуноглобулина E, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-10, а также снижение активности глутатион-S-трансферазы будет свидетельствовать о напряжении в работе ферментативного звена, вследствие развития воспалительного процесса в организме.

2. Использование показателей окислительного стресса, перекисного окисления липидов (уровень малонового диальдегида, общая оксидантная активность) и эндогенной интоксикации (уровень сорбционной способности эритроцитов) можно рекомендовать в целях дополнительной диагностики уровня патобиохимических сдвигов при поллинозе, в том числе для контроля обострений заболеваний и эффективности проводимых профилактических и лечебных мероприятий. В этом плане перспективно определение уровня малонового диальдегида в эритроцитах, как легко выполняемого и недорогого метода.

3. Для выявления риска развития поллиноза имеет смысл дополнительно, помимо изученных и доказанных генетических маркеров, рекомендовать

исследование полиморфизмов следующих генов: $-592C > A$ IL-10, $1188A > C$ IL-12 β , $-308G > A$ TNF α , $58T > C$ SOD2, $-392A > G$ CYP3A4(1A/1B). Для установления степени тяжести развития поллиноза можно дополнительно, помимо изученных и доказанных генетических маркеров, рекомендовать исследование полиморфизмов следующих генов с выявлением генотипов: генотип AA при полиморфизме $592-C > A$ гена IL-10 и генотипа AC при полиморфизме $1188-A > C$ гена IL-12 β – сезонной аллергии в целом (поллиноз без отягощения бронхиальной астмой, бронхиальная астма, поллиноз с отягощением бронхиальной астмой); генотип AA при полиморфизме $308G > A$ гена TNF α – изолированная форма бронхиальной астмы; генотип GA при полиморфизме $308G > A$ гена TNF α – поллиноза, в том числе с бронхиальной астмой; генотип TC и CC при полиморфизме $58-T > C$ гена SOD2 и генотипа AG при полиморфизме $-392A > G$ гена CYP3A4(1A/1B) предрасполагает к развитию поллиноза без отягощения бронхиальной астмой.

4. Пациентам с носительством генотипов GA полиморфизма $-308G > A$ гена TNF α , CC полиморфизма $58T > C$ гена SOD2, AG и GG полиморфизма $-392A > G$ гена CYP3A4(1A/1B) дополнительно проводить направленную антиоксидантную терапию, поскольку данный генотип ассоциирован с высоким уровнем оксидативных сдвигов в организме больных за счет выраженного изменения показателей системы про- / антиоксиданты.

5. С целью своевременной оценки аллергологического фона лицам с сезонной аллергией следует обращаться к данным по пылению, предоставляемых на интернет-порталах для заблаговременного осуществления лечебно-профилактических мероприятий (проект создан). Для установления факта развития и тяжести аллергических проявлений помимо исследований на специфический и общий иммуноглобулин E, кожных аллергопроб рекомендуется оценивать уровень окислительного стресса и перекисного окисления липидов по основному маркеру – уровню малонового диальдегида в гемолизате крови.

6. Создание прогностических и диагностических моделей (в том числе ДНК-микрочипов) на основании полученной целостной интегративной модели, связывающей генетические полиморфизмы с метаболическими сдвигами, переход от унифицированных схем лечения к индивидуализированному прогнозированию, профилактике и ведению пациентов, в том числе применение антиоксидантной и детоксикационной терапии при «проблемных» генетических профилях факторов защитно-адаптационных систем.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением является увеличение выборки и проведение полногеномного исследования в разных популяциях для установления ключевых генотип-фенотипических ассоциаций при данном АЗ, в том числе возможного создания программы ДНК-микрочипов мультигенного определения профиля генетической предрасположенности к поллинозу на основе выявленных полиморфных вариантов изучаемых генов. Проведение исследований антиоксидантной активности препаратов и включения их в терапию при поллинозе, а также переход на персонифицированное лечение болезни. Необходимо расширить проведение аэропаллинологических исследований, создать южно-

российскую аэропалинологическую сеть станций мониторинга. Проведение исследований для выявления изменений на клеточном уровне – использование биофизических методов (биоимпедансного метода и хемилюминисцентного анализа) для количественной характеристики метаболического статуса при поллинозе, позволит установить диагностическую значимость параметров в качестве объективных маркеров тяжести течения заболевания для формирования целостной патогенетической модели заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аэропалинологический мониторинг, заболеваемость аллергологическим ринитом и состояние фармацевтического рынка противоаллергических лекарственных средств г. Краснодара в 2020–2021 гг. / И.И. Павлюченко, **Я.В. Клименко**, Н.М. Бат [и др.] // *International Journal of Medicine and Psychology*. – 2022. – № 5. – С. 152–159.
2. Сравнительный анализ пыления травянистых аллергенных растений и обращаемости населения за аллергологической помощью в период 2020–2021 гг. в г. Краснодаре / И.И. Павлюченко, **Я.В. Клименко**, А.Н. Мороз [и др.] // *Аллергология и иммунология*. – 2022. – № 2 (23). – С. 14–19.
3. Павлюченко, И.И. Особенности динамики аэробиологического спектра г. Краснодар в осенне-летний период 2021 г. / И.И. Павлюченко, **Я.В. Клименко**, А.Н. Мороз // *Бюллетень Московского общества испытателей природы. Отдел биологический*. – 2022. – № 5. – С. 66–77.
4. Использование микроядерного теста в аэропалинологических исследованиях / Е.В. Сапсай, **Я.В. Клименко** // *Здоровьесберегающие технологии: опыт современности и перспективы будущего : Материалы I межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, Краснодар, 16 декабря 2022 года.* – Краснодар : Типография КубГМУ, 2022. – С. 521–526.
5. Аэропалинологический мониторинг пыльцы рода *Quercus* в г. Краснодаре / **Я.В. Клименко**, А.П. Столярова, А.Н. Мороз [и др.] // *Здоровьесберегающие технологии: опыт современности и перспективы будущего : Материалы I межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, Краснодар, 16 декабря 2022 года.* – Краснодар : Типография КубГМУ, 2022. – С. 503–508.
6. Патент на полезную модель № 220706 U1 Российская Федерация, МПК G01N 1/02, G01N 1/24. Волнометрический споро-пыльцевой уловитель аллергенов : № 2023107332 : заявлено 27.03.2023 : опубликовано 28.09.2023 / И.И. Павлюченко, В.С. Рубан, **Я.В. Клименко**, А.Н. Мороз; заявители и патентообладатели Павлюченко И.И., Рубан В.С., Клименко Я.В. – 2023. – Бюл. № 28. – 7 с.
7. Исследование зависимости влияния абиотических и антропогенных факторов на уровень пыления аллергенных растений в г. Краснодар / А.Д. Баутина, А.П. Столярова, **Я.В. Клименко** [и др.] // *Здоровьесберегающие технологии: опыт современности и перспективы будущего : Материалы международной научно-практической конференции молодых ученых, Краснодар, 15 декабря 2023 года.* – Краснодар : Типография КубГМУ, 2023. – С. 463–468.
8. Особенности сдвигов в системе про- /антиоксиданты у пациентов с мультифакториальными заболеваниями и коморбидными состояниями / И.И. Павлюченко, Ю.И. Прозоровская, **Я.В. Клименко** [и др.] // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. – 2023. – № 2. – С. 32–38. (**Перечень ВАК, КЗ**).
9. Аэропалинологический мониторинг рода *Ambrosia* в отдельно взятом регионе в летний период 2018–2023 гг. // И.И. Павлюченко, **Я.В. Клименко**, В.С. Рубан, И.А. Куликова // *Медико-физиологические проблемы экологии человека: Материалы IX Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 35-летию Ульяновского государственного университета (17–19 октября 2023 г.)*. – Ульяновск : УлГУ, 2023. – С. 271–274.
10. Особенности пыления рода *Chenopodiaceae* в г. Краснодаре / **Я.В. Клименко**, К.С. Сухомлинова, Л.Г. Аюбян, Д.В. Кушнир // *Актуальные научные исследования : сбор-*

ник статей XII Международной научно-практической конференции (05 июня 2023 г.). – Пенза : Наука и Просвещение, 2023. – С. 41–44.

11. Аэропалинологический мониторинг рода *Acer* в г. Краснодаре / И.И. Павлюченко, **Я.В. Клименко**, А.П. Столярова [и др.] // Здоровье нации в XXI веке : материалы IV Всероссийской научно-практической конференции, Краснодар, 06 октября 2023 года. – Краснодар : ФГБУ «Российское энергетическое агентство» Минэнерго России Краснодарский ЦНТИ – филиал ФГБУ «РЭА» Минэнерго России, 2023. – С. 71–75.

12. Совершенствование системы аэропалинологического мониторинга в аспекте здоровьесбережения / И.И. Павлюченко, **Я.В. Клименко**, В.С. Рубан, И.А. Куликова // Передовые исследования Кубани : сборник материалов Ежегодной отчетной конференции грантодержателей Кубанского научного фонда, Сочи, 15–17 мая 2023 года. – Краснодар : Кубанский научный фонд, 2023. – С. 272–275.

13. Рождаемость и распространенность заболеваемости поллинозом и гипербилирубинемией новорожденных в г. Краснодаре по данным ГБУЗ Родильный дом г. Краснодара МЗ КК в динамике 5 лет / **Я.В. Клименко**, Е.Ю. Плотникова, И.И. Павлюченко [и др.] // Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии : материалы Международной конференции, Ялта – Гурзуф, 28 мая – 07 июня 2023 года. – Москва, 2023. – С. 201–205.

14. Современное состояние вопроса разработки и использования пыльцеуловителей для аэропалинологического мониторинга / И.И. Павлюченко, **Я.В. Клименко**, В.С. Рубан, И.А. Куликова // Развитие современной науки и технологий в условиях трансформационных процессов : Сборник материалов XIV Международной научно-практической конференции, Москва, 22 сентября 2023 года. – Санкт-Петербург : Печатный цех, 2023. – С. 155–159.

15. Аэропалинологический мониторинг состояния окружающей среды в отдельно взятом регионе как фактор профилактики поллиноза / И.И. Павлюченко, **Я.В. Клименко**, Н.В. Федотова [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2023. – № 3. – С. 62–70. (**МДБ Scopus**).

16. Проблема поллиноза и направления его профилактики в Краснодарском крае / **Я.В. Клименко**, К.А. Михайленко, И.И. Павлюченко, Е.В. Сапсай // Инновации в образовании : Материалы XIV международной учебно-методической конференции, Краснодар, 11 апреля 2024 года. Том 14. – Краснодар : Кубанский государственный медицинский университет, 2024. – С. 219–222.

17. Особенности сдвигов в системе про-/антиоксиданты у пациентов с коморбидной формой артериальной гипертензии на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от полиморфизма гена – 308G > A TNF / Ю.И. Прозоровская, Е.Ю. Плотникова, **Я.В. Клименко**, И.И. Павлюченко // Здоровьесберегающие технологии: опыт современности и перспективы будущего : Материалы III международной научно-практической конференции молодых ученых, Краснодар, 18 декабря 2024 года. – Краснодар : Кубанский государственный медицинский университет, 2025. – С. 362–367.

18. Аэропалинологический мониторинг спор микромицетов в отдельно взятом регионе / И.И. Павлюченко, **Я.В. Клименко**, И.А. Куликова, В.С. Рубан // Фундаментальные и прикладные аспекты биологии : Сборник статей Международной конференции ученых-биологов, Пермь, 30 октября – 03 ноября 2023 года. – Пермь : Пермский государственный национальный исследовательский университет, 2024. – С. 215–219.

19. Система аэропалинологического мониторинга аллергенной обстановки в Краснодарском крае / И. И. Павлюченко, **Я.В. Клименко**, В.С. Рубан, И.А. Куликова // Передовые исследования Кубани : Сборник материалов Ежегодной отчетной конференции грантодержателей Кубанского научного фонда, Сочи, 29–31 мая 2024 года. – Краснодар : Кубанский научный фонд, 2024. – С. 160–162.

20. **Клименко Я.В.** Аэропалинологические исследования / Я.В. Клименко // National academy of scientific and innovative research «Science and education: modern time». – 2024. – № 11. – С. 208–210.

21. Распространенность аллергических заболеваний среди студентов медицинского университета в отдельно взятом регионе / **Я.В. Клименко**, И.И. Павлюченко, И.А. Куликова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2024. – № 4. – С. 60–64. (**МБД Scopus**).

22. Павлюченко И.И. Полиморфизм генов факторов систем антиоксидантной защиты, биотрансформации ксенобиотиков и иммунной регуляции при аллергических заболева-

ниях: обсервационное исследование «случай – контроль» / И.И. Павлюченко, **Я.В. Клименко**, Ю.И. Прозоровская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2024. – Т. 31. – № 6. – С. 28–39. (**МБД Scopus**).

23. Состояние аллергологической обстановки в Краснодарском крае в весенний (март-апрель) период 2024 года / **Я.В. Клименко**, А.П. Столярова, Е.А. Коков [и др.] // Здоровьесберегающие технологии: опыт современности и перспективы будущего : Материалы III международной научно-практической конференции молодых ученых, Краснодар, 18 декабря 2024 года. – Краснодар : Кубанский государственный медицинский университет, 2025. – С. 368–372.

24. Динамический аэропаллинологический мониторинг семейства Roaceae в Краснодаре / **Я.В. Клименко**, А.П. Столярова, И.И. Павлюченко [и др.] // Врач. – 2025. – № 2. – С. 67–70.

25. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025624234 Российская Федерация. База данных информационного хранилища полиморфизмов генов цитокинов, металлопротеиназы, систем биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты при различных формах поллиноза : заявлено 15.09.2025 : опубликовано 03.10.2025 / **Я.В. Клименко**, И.И. Павлюченко ; заявитель и патентообладатель Я.В. Клименко – 2025. – Бюл. № 10 – 1 с.

26. Оценка степени развития окислительного стресса и эндогенной интоксикации при поллинозе у жителей Краснодарского края / И.И. Павлюченко, **Я.В. Клименко**, М.Н. Мартыненко [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2025. – № 4. – С. 35–40. (**Перечень ВАК, КЗ**).

27. Биохимические и генетические особенности развития и течения поллиноза / И.И. Павлюченко, **Я.В. Клименко**, А.С. Голанцев [и др.] // Передовые исследования Кубани : сборник материалов Ежегодной отчетной конференции грантодержателей Кубанского научного фонда, Краснодар, 28–29 мая 2026 года. – Краснодар : Унитарная некоммерческая организация «Кубанский научный фонд», 2026. – С. 127–132.

28. Особенности сдвигов показателей иммуно-, антиоксидантного статуса у жителей Краснодарского края, страдающих поллинозом / И.И. Павлюченко, **Я.В. Клименко**, А.С. Голанцев [и др.] // Молекулярная медицина. – 2026. – № 2. – С. 39–46. (**Перечень ВАК, К1**).

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЗ – аллергическое заболевание
 АОЗ – антиоксидантная защита
 БА – бронхиальная астма
 ГСТ/Г-S-T/GST – глутатион-S-трансфераза
 ИГ/Ig – иммуноглобулин
 ИЛ/IL – интерлейкин
 ИН – иммунологический надзор
 КАТ/САТ – каталаза
 МДА – малоновый диальдегид
 ООА – общая оксидантная активность
 ОС – окислительный стресс
 ПОЛ – перекисное окисление липидов
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 СБТК – система биотрансформации ксенобиотиков
 СОД/SOD – супероксиддисмутаза
 ССЭ – сорбционная способность эритроцитов
 ФНО α /TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа
 ЭИ – эндогенная интоксикация
 sIg – специфический иммуноглобулин

Научное издание

Клименко Яна Владимировна

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 25.09.2026.

Печать трафаретная. Формат 60×84 ¹/₁₆

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 2688

Отпечатано в ООО «Издательский Дом – Юг».

350010, г. Краснодар, ул. Зиповская, 9, литер «Г», оф. 41/3,

Тел. +7(918) 41-50-571

e-mail: id-yug@id-yug.com

Сайт: <https://id-yug.com>