

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Клименко Яна Владимировна**

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

1.5.4. Биохимия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Павлюченко Иван Иванович

Краснодар – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>                                                                                                                                                                                                    | <b>5</b>  |
| <b>ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....</b>                                                                                                                                                                                 | <b>15</b> |
| 1.1 Поллиноз, современное состояние проблемы, формы развития<br>заболевания .....                                                                                                                                        | 15        |
| 1.2 Актуальность аэропалинологических исследований .....                                                                                                                                                                 | 19        |
| 1.3 Особенности метаболических сдвигов в организме индивидов,<br>страдающих поллинозом .....                                                                                                                             | 21        |
| 1.4 Генетическая обусловленность биохимических сдвигов при поллинозе .....                                                                                                                                               | 28        |
| 1.4.1 Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков<br>и антиоксидантной защиты при поллинозе .....                                                                                                           | 29        |
| 1.4.2 Полиморфизм определенных генов провоспалительных<br>и противовоспалительных цитокинов при поллинозе .....                                                                                                          | 32        |
| 1.4.3 Полиморфизм гена ММР9 при поллинозе .....                                                                                                                                                                          | 35        |
| <b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....</b>                                                                                                                                                                                 | <b>37</b> |
| 2.1 Дизайн исследования, структура материала .....                                                                                                                                                                       | 37        |
| 2.2 Клиническая характеристика исследуемой группы .....                                                                                                                                                                  | 38        |
| 2.3 Лабораторные исследования .....                                                                                                                                                                                      | 41        |
| 2.4 Аэропалинологические исследования .....                                                                                                                                                                              | 52        |
| 2.5 Статистическая обработка .....                                                                                                                                                                                       | 55        |
| <b>ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СДВИГОВ ПРИ<br/>ПОЛЛИНОЗЕ .....</b>                                                                                                                                               | <b>57</b> |
| 3.1 Особенности изменения активности ферментов системы<br>биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, уровень<br>процессов свободно-радикального окисления и эндогенной<br>интоксикации при поллинозе ..... | 57        |

|                                                                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2 Особенности сдвигов в иммунологических показателях при поллинозе .....                                                                                                                        | 66 |
| 3.3 Выявление взаимосвязи маркера развития аллергии (концентрация общего иммуноглобулина Е) и выраженности перекисного окисления липидов (уровня малонового диальдегида) у лиц с поллинозом ..... | 71 |

#### **ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С БИОХИМИЧЕСКИМИ И ИМУНОЛОГИЧЕСКИМИ СДВИГАМИ ПРИ ПОЛЛИНОЗЕ .....**

|                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1 Обоснование выбора изучаемых полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты и иммунологического надзора при поллинозе .....                                                              | 73 |
| 4.2 Исследование полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты и иммунологического надзора при поллинозе .....                                                                               | 78 |
| 4.3 Особенности изменений изучаемых биохимических и иммунологических показателей у лиц с поллинозом в зависимости от полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты и иммунного надзора ..... | 87 |

#### **ГЛАВА 5. ЗАВИСИМОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СДВИГОВ ОТ УРОВНЯ АЭРОАЛЛЕРГЕНОВ БИОТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ В ВОЗДУШНОМ ПРОСТРАНСТВЕ ТЕРРИТОРИИ НАХОЖДЕНИЯ НАБЛЮДАЕМЫХ ЛИЦ С ПОЛЛИНОЗОМ .....**

|                                                                                                                                                                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.1 Аэропалинологический мониторинг города Краснодар (2022–2025) .....                                                                                                                                                  | 92  |
| 5.2 Уровень метаболических и иммунных сдвигов (малоновый диальдегид, иммуноглобулин Е) в максимальный период пыления аэроаллергена у лиц, имеющих к нему сенсibilизацию, на примере растения рода <i>Ambrosia</i> ..... | 106 |

|                                                                      |                |
|----------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>                                              | <b>109</b>     |
| Выводы .....                                                         | 115            |
| Практические рекомендации .....                                      | 117            |
| Перспективы дальнейшей разработки темы исследования .....            | 119            |
| <br><b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>            | <br><b>120</b> |
| <br><b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>                                   | <br><b>122</b> |
| <br><b>СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА .....</b>                    | <br><b>141</b> |
| <br><b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>                                          | <br><b>145</b> |
| Приложение А. Акты о внедрении .....                                 | 145            |
| Приложение Б. Патент и свидетельство о регистрации базы данных ..... | 149            |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Аллергические заболевания (АЗ), связанные с сенсibilизацией организма к определенным факторам (аллергенам) внешней среды, которые принимаются им за потенциально опасные, являются наиболее распространенной во всем мире нозологической группой болезней. По данным Всемирной организации аллергии, около 30–40 % населения мира страдают различными АЗ [43]. Значительную долю в структуре аллергопатологии занимает пылевая аллергия – поллиноз, которая включает в себя атопическую триаду (аллергический ринит (АР), аллергический конъюнктивит (АК), атопический дерматит (АтД)) и может приводить к отягощению в виде бронхиальной астмы (БА) с преобладанием аллергического компонента, а также иметь коморбидную форму течения заболевания [17]. Поллиноз является причиной нарушения здоровья, оказывая существенное влияние на социальную активность пациентов, учебу, профессиональную деятельность, выступая в качестве фактора снижения качества жизни и дополнительной финансовой нагрузки на органы здравоохранения в связи с возникающей нетрудоспособностью, а также затратами на диагностические и лечебные мероприятия. По данным эпидемиологических исследований, в мире заболеваемость поллинозом неуклонно растет, составляя 15–20 % населения с данной патологией, в стране – 20–30 %, на юге России – более 40 % [33, 79, 102]. Так, на одной из самых аллергенных территорий страны – Краснодарском крае, за последние 20 лет число больных сезонным аллергическим риноконъюнктивитом возросло в 2,5 раза, БА – в 3,0 раза, АР – в 1,8 раза [67]. По данным Краснодарского краевого аллергологического центра ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1» ежегодно по поводу поллиноза обращаются более 40 % пациентов. Установлено, что 2025 году из 11 367 обратившихся человек в аллергоцентр, с поллинозом было 4614 пациентов (41 %), у 3303 пациентов диагноз был установлен впервые. При этом наибольшая сенсibilизация выявлена у лиц с поллинозом к пыльце сорных растений (72 %), значительно меньше – к пыльце луговых трав (24 %) и деревьев (4 %) [67].

Комплексная природа поллиноза реализуется путем сложного взаимодействия между генами или генными группами и проявляется под влиянием факторов внешней среды – пыльцы аллергенных растений [79]. Белковые компоненты в пыльцевых зернах (ПЗ) растений имеют высокую ферментную активность, благодаря чему способны инициировать IgE-опосредованный иммунный ответ в организме разной степени выраженности, что также относится и к полимерным веществам (галактозамины, полисахариды с примесями пептидов и липидов), которые входят в состав клеточной стенки микроскопических грибов и могут приводить к развитию симптомов поллиноза у лиц с гиперчувствительностью к данным веществам – микогенной аллергии [67, 79]. В связи с этим, в России, как и в мире в целом, уделяется повышенное внимание к проведению аэропалинологического мониторинга. Аэропалинологические исследования позволяют изучить особенности пыления и спороношения, количественное содержание аэрополлютантов, установить таксономический состав, характерный для территорий, на которых проводится мониторинг [61]. Помимо этого, данные исследования позволяют также уточнить пороговые концентрации аэроаллергенов различного происхождения, влияющие на формирование и тяжесть течения пыльцевой аллергии [47, 111].

Важно отметить, что при поллинозе, в различных его проявлениях под действием аэрополлютантов, развивается в той или иной мере выраженности воспалительная реакция как на местном, так и на системном организменном уровне, которая сопровождается такими распространенным и общепатологическими состояниями как окислительный стресс (ОС) и эндогенная интоксикация (ЭИ). ОС и ЭИ становятся основной причиной системных метаболических сдвигов в организме и, впоследствии, неблагоприятного течения аллергии [49, 52, 53]. Это особо проблемно при недостаточности функционирования систем детоксикации, антиоксидантной и иммунной защиты, обусловленных эндогенными и экзогенными причинами. Эндогенные компоненты данных систем имеют белковую природу и за счет полиморфизма генов, их кодирующих, каждый организм имеет свой наследственно обусловленный уровень защиты и, как следствие, свою

патобиохимическую и патофизиологическую картину того или иного заболевания, в том числе поллиноза.

Поллиноз характеризуется сложным многофакторным генезом с выраженной наследственной предрасположенностью, в связи с чем ученые разных стран осуществляют активный поиск отдельных генов и генных сетей, полиморфизм которых предполагает развитие и особенности течения данного АЗ [31, 139, 143, 144]. Это связано как с несомненной актуальностью изучения факторов риска развития поллиноза, так и с расширением возможностей прогнозирования и ранней диагностики АЗ. В настоящее время известны результаты ряда иммуногенетических исследований зарубежных ученых по изучению ассоциативных связей поллиноза с полиморфизмом некоторых генов и генных сетей в разных этнических группах [29, 123, 144, 155, 159]. В России также проводилось изучение полиморфных вариантов отдельных генов, в частности генов цитокинов, генов системы биотрансформации и генов бета 2-адренорецепторов у больных АЗ и оценивалась их связь с развитием и характером течения заболевания [2, 7, 10, 19, 31, 36]. Однако, данных явно недостаточно, они разрознены, а в генетические и диагностические панели, представленные на рынке, не включены показатели системы биотрансформации ксенобиотиков (СБТК) и про- /антиоксиданты, которые могут оказывать влияние на развитие и тяжесть течения заболевания. Также необходимо отметить, что несмотря на определенные результаты генетических исследований причин развития и течения поллинозов, полученные данные зачастую противоречивы, плохо воспроизводятся и характеризуются наличием выраженных различий в отдельных популяционных группах [31, 45, 49, 76, 77, 83, 85, 87].

Широкая вариабельность клинико-лабораторных, патобиохимических и патофизиологических проявлений АЗ свидетельствует о необходимости изучения характера метаболических сдвигов при различных формах течения заболевания, в том числе и выявление конкретных генетических факторов риска развития того или иного АЗ, что важно и для поллиноза, с учетом полиморфизма отдельных генов защитно-адаптационных систем организма. Важным аспектом повышения

эффективности диагностики, прогнозирования и лечения сезонных АЗ является выявление их связи с воздействием экзогенных факторов, так как при одной и той же пылевой нагрузке развитие и течение аллергопатологии имеет особенности у определенных лиц с той или иной наследственной предрасположенностью, также при этом имеются и региональные особенности распространенности поллиноза.

В связи с этим актуальной проблемой является идентификация эндогенных и экзогенных аспектов развития и течения сезонной аллергии, позволяющих с достаточно высокой точностью предсказывать вероятность развития заболевания, характер и выраженность метаболических сдвигов, в частности, таких общепатологических процессов как ОС и ЭИ, а также разрабатывать комплекс лечебно-профилактических мероприятий направленных на коррекцию метаболических нарушений с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, страдающего АЗ, и изученных неблагоприятных факторов внешней среды, являющихся частой причиной манифестации поллиноза.

**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 антиоксидантной защиты (АОЗ), СБТК и иммунологического надзора (ИН), (активность ферментов каталазы (КАТ, САТ), супероксиддисмутазы (СОД, SOD), глутатионтрансферазы (Г-S-T, GSTs), уровень про- / противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-4; ИЛ-10, ИЛ-10; ФНО $\alpha$ , TNF $\alpha$ ), концентрация общего иммуноглобулина E (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 $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-12 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), 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:**

В исследовании впервые:

1) 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 БА, изолированная форма БА), 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) обновлены показатели аллергологического фона г. Краснодар при проведении аэропалинологических исследований с использованием разработанного

авторского пыльцеуловителя (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. На основании выявленных генетических особенностей и метаболических сдвигов в СБТК, АОЗ и ИН у жителей г. Краснодара и Краснодарского края с учетом влияния неблагоприятных региональных экзогенных факторов среды, сформирована система мониторинга, комплексного прогнозирования развития и оценки тяжести течения 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, помимо исследований по определению концентрации общего IgE и специфического иммуноглобулина Е (sIgE) в крови, кожных аллергопроб, также 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, как на местном уровне (слизистые оболочки дыхательных путей), так и организменном уровне (система крови).

**Методология и методы исследования:** сбор данных и обработка полученных результатов проводились в соответствии с разработанной автором схемой исследования, в которой были использованы адекватные поставленным задачам современные биохимические, генетические, аэропаллинологические, 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- $\alpha$ , IL-4, IL-10, а также снижение активности Г-S-T являются отражением напряжения и разбалансирования в функционировании систем АОЗ, БТК и ИН в сторону преобладания прооксидантного и провоспалительного звена, как факторов, отражающих выраженность воспалительного процесса в организме.

2. Показатель основного маркера выраженности ОС и ПОЛ – уровень МДА в эритроцитах можно рекомендовать в целях дополнительной диагностики уровня патобиохимических сдвигов при поллинозе, в том числе для контроля обострений заболеваний и эффективности проводимой терапии.

3. Для выявления риска раннего развития сезонной аллергии целесообразно дополнительно, помимо изученных и доказанных генетических маркерных панелей, рекомендовать исследование полиморфизма следующих генов: -592C > A IL-10, 1188A > C IL-12 $\beta$ , -308G > A TNF $\alpha$ , 58T > C SOD2, 392A > 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 заболеваемости аллергией поллютантной обусловленности.

**Степень достоверности и апробация результатов:** достоверность представленных выводов и результатов в диссертационной работе подтверждается комплексной проработкой исследуемой проблемы в соответствии 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 общих и специфических генов-предикторов заболевания осуществляли поиск и анализ распространенности генетических вариантов в популяции с помощью баз данных (БД) HuGE Navigator, GeneCards, Genotype-Tissue Expression (GTEx), Gene Ontology (GO), онлайн-сервиса 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.

Результаты работы были представлены на российских и международных площадках: I межрегиональная научно-практической конференция молодых ученых с международным участием «Здоровьесберегающие технологии: опыт современности и перспективы будущего» (Краснодар, 16 декабря 2022 г.); XXX Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов-2023» (Москва, 10–21 апреля 2023 г.); IV Ежегодная отчетная конференция грантодержателей Кубанского научного фонда

(Эсто-Садок, 15–17 мая 2023 г.); Международная конференция ученых-биологов «Фундаментальные и прикладные аспекты биологии» (Пермь, 30 октября – 3 ноября 2023 г.); IX Всероссийская конференция с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека», посвященной 35-летию Ульяновского государственного университета (Ульяновск, 17–19 октября 2023 г.); XII Международная научно-практическая конференция «Развитие современной науки и технологий в условиях трансформационных процессов» (Москва, 22 сентября 2023 г.); III Конгресс молодых ученых (Сириус, 28–30 ноября, 2023 г.); IV Всероссийская научно-практическая конференция «Здоровье нации в XXI веке» (Краснодар, 6 октября 2023 г.); XII Международная научно-практическая конференция «Актуальные научные исследования» (Пенза, 5 июня 2023 г.); XXXI Международная конференция и дискуссионный научный клуб «Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Гурзуф, Россия, 28 мая – 7 июня 2023 г.); XXXI Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов-2024» (Москва, 12–26 апреля 2024 г.); V Ежегодная отчетная конференция грантодержателей Кубанского научного фонда (Эсто-Садок, 29–31 мая 2024 г.); XI Всероссийская с международным участием научная конференция молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 23–24 октября 2025 г.); IV Международная научно-практическая конференция молодых учёных «Здоровьесберегающие технологии: опыт современности и перспективы будущего» (Краснодар, 12 декабря 2025 г.); VII Ежегодная отчетная конференция грантодержателей Кубанского научного фонда (Краснодар, 28–29 мая 2026 г.).

**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 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, лаборатории «СЛ МедикалГрупп» (приложение А).

**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:** в соответствии с темой диссертации было 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 БД (приложение Б).

**Структура и объём 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.

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1 Поллиноз, современное состояние проблемы, формы развития заболевания

АЗ занимают лидирующее место по распространенности после онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, а на территориях с неблагоприятными экологическими условиями выходят на первый план [20]. Поллиноз относится к мультифакторным заболеваниям (МФЗ), является наиболее распространенной формой развития IgE-опосредованных АЗ, характеризующейся развитием аллергии немедленного типа [46]. Согласно результатам проводимых эпидемиологических исследований распространенность заболеваемостью сезонными АЗ в настоящее время колеблется от 15 до 30 % по миру, включая Россию, при этом в отдельных регионах страны данный уровень превышает 40 % [32, 35, 78, 101, 142]. Так, за последние 20 лет число больных сезонным аллергическим риноконъюнктивитом в Краснодарском крае возросло в 2,5 раза, БА – в 3,0 раза, АР – в 1,8 раза [13]. При этом наибольшая сенсibilизация выявлена у лиц с поллинозом к пыльце сорных растений (72 %), значительно меньше – к пыльце луговых трав (24 %) и деревьев (4 %) [13]. По данным Краснодарского краевого аллергологического центра ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1» по поводу поллиноза обращаются более 40 % пациентов. В 2025 году из 11367 обратившихся за специализированной помощью в аллергоцентр человек, с поллинозом было 4 614 пациентов (41 %), при этом у 3303 пациентов диагноз был установлен впервые.

Основным фактором развития поллиноза выступает белок, содержащийся в пыльце растений. При контакте аэроаллергена с организмом происходит активация иммунной системы, характеризующаяся выработкой антител – IgE, с последующим образованием комплекса «антиген-антитело» [149]. При повторном попадании

мелкодисперсной пыли, формируется IgE-зависимая активация тканевых базофилов, что приводит к продукции широкого ряда биологически активных соединений – гистамина, лейкотриенов, брадикининов, простагландинов, а также фактора активации тромбоцитов. Результатом является эпителиальное повреждение и высвобождение медиаторов воспаления, а также развитие ОС и интенсификация генерации активных форм кислорода (АФК). Это приводит к повреждению клеток слизистого защитного слоя, облегчает проникновение дополнительных медиаторов воспаления в ткани, усиливает выработку провоспалительных цитокинов, каскад реакций СРО и запускает пагубный цикл, в конечном итоге, способствуя прогрессированию и нарастанию тяжести течения заболевания.

Поллиноз клинически проявляется в виде атопической триады – АР, АК, АД [17, 43]. Тяжелая форма течения заболевания характеризуется развитием аллергической формы БА, а также возможна коморбидность. С прогрессированием стажа данного сезонного АЗ происходит расширение спектра сенсibilизации, с возможным удлинением сезона клинических проявлений и усугублением выраженности симптомов, что проявляется поражением не только респираторной и зрительной системы, но и других анатомических структур организма [105].

Наиболее распространенным клиническим проявлением поллиноза является АР [142]. Данная патология относится к сезонным аллергическим реакциям немедленного типа, характеризующаяся IgE-опосредованным воспалением, возникающим в результате контакта аллергенов с слизистой оболочкой носа [107, 124]. При попадании белка, содержащегося в пыльце растений, в организме наступает активация Th2-клеток, которые, в свою очередь, продуцируют повышенный уровень цитокинов, прежде всего, провоспалительной направленности (таких как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13) как компонента инициирования продукции В-лимфоцитами IgE [4, 56]. Медиаторы воспаления, высвобождающиеся при связывании белка аэроаллергена с IgE сенсibilизированного к нему организма, при воздействии на нейрорецепторы, приводят к усилению проницаемости сосудов носа, секреции слизи, сокращению гладкой мускулатуры [150]. Это проявляется в виде зуда, ринореи, заложенности

носа, а также чихания. Поздняя фаза аллергической реакции характеризуется активной выработкой эозинофилов, базофилов, лимфоцитов, а также нейтрофилов, что приводит к развитию аллергического воспаления, ответственного за гиперреактивность слизистой оболочки носа в ответ на действие различных факторов внешней среды. При этом, снижение функциональной активности эпителиального барьера способствует более легкому проникновению аэроаллергенов в организм, что повышает риск развития данного заболевания [25, 147]. Распространенность заболеваемости сезонным АР вариабельна, в мировых масштабах достигает более 40 % среди населения. В пределах страны этот показатель колеблется от 10 до 40 % в зависимости от региона. Наибольшая заболеваемость наблюдается в областях с климато-географическими условиями, благоприятствующими произрастанию и распространению растений-аллергенов. При этом отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости, в том числе среди лиц все более молодого возраста [59, 105, 124]. Чаще всего АР проявляется в совокупности с АК и ассоциирован в 15–38 % случаев с БА [4]. Данные заболевания имеют одинаковые патогенетические и патофизиологические механизмы, их коморбидность отягощает состояние пациентов и требует комплексной терапии [126, 141].

Как указано выше, АР и АК – взаимосвязанные между собой АЗ, часто трансформирующихся между собой и сопутствующие друг другу. В более 90 % случаев АР сопровождается АК – заболеванием, характеризующимся аллергическим воспалением конъюнктивы глаз, вызванным этиологически значимым аллергеном [5, 60]. Проявление АК возможно как при прямом воздействии на конъюнктиву глаза – механическое раздражение, приводящее к местной аллергической реакции, так и под влиянием медиаторов воспаления на нейрорецепторы с проявлением назо-окуляторного рефлекса в виде острой формы воспаления, характерного для поллинозной формы конъюнктивита – слезотечения, отека и гиперемии конъюнктивы, зуда и ощущения песка в глазах [20]. Согласно проведенным зарубежным эпидемиологическим исследованиям, распространенность АК ежегодно возрастает и составляет в мире – 15–20 %, в стране – 12–30 % [5, 35, 94, 99].

АтД является системным АЗ, как АР и АК распространенным проявлением поллиноза, поражая более 20 % населения и приводя к развитию атопического марша [119]. Являясь МФЗ, АтД формируется при взаимодействии трех факторов: снижении функции кожного барьера, за счет полиморфизма генов, отвечающих за выработку компонентов (ИЛ-4, ИЛ-10, филлаггрин и пр.), участвующих в формировании рогового слоя эпидермиса и клеточного иммунитета в целом; неадекватной реакции иммунной системы, формирующей каскад реакций, направленных на усиление адаптивного ИН; воздействие факторов окружающей среды. Проведенными ранее международными исследованиями установлено, что при коморбидной форме течения поллиноза, АтД может сопровождаться БА в 24,1 %, АР и АК – в 48,4 % случаев развития заболевания [158].

Тяжелая форма течения рассматриваемого АЗ приводит к развитию БА. БА является одним из самых распространенных и социально-значимых МФЗ во всем мире. Заболеваемость БА составляет более 6 % населения страны и прогрессирует с каждым годом [21, 112]. Данный процесс является каскадным и многоуровневым, вовлекающим сложное взаимодействие клеток врожденного и адаптивного иммунитета, структурных элементов дыхательных путей и широкого спектра медиаторов воспаления. Ключевыми этапами развития БА выступают фаза сенсibilизации, инициация раннего аллергического ответа и формирование хронического эозинофильного воспаления с элементами ремоделирования бронхиальной стенки [22, 34, 109]. Согласно опубликованному метаанализу, обострения БА в 60–80 % случаев наблюдаются при пылении аллергенных растений, данная форма развития заболевания при поллинозе является наиболее тяжелой, сопровождается специфической гиперреактивностью бронхов, а также способна приводить к развитию атопического марша в детском возрасте [80].

Вышеперечисленные клинические проявления рассматриваемого сезонного АЗ отрицательно сказываются на качестве жизни населения, что является возможным результатом признания данной патологии как болезни за последние десятилетия. Поллиноз оказывает существенно негативное влияние на работоспособность населения, его социальную активность в целом, тем самым

повышаются экономические затраты на использование ресурсов здравоохранения, возрастает количество нетрудоспособных лиц в период обострения заболевания. Важно также отметить, что заболеваемость поллинозом неуклонно растет с каждым годом и, в основном, связана с прогрессивной урбанизацией в регионах, увеличением нагрузки на генетический аппарат и полиморфизма генов, приводящих к наследственной обусловленности развития заболевания, а также экологической загрязненности аэрополлютантами воздуха, что требует дополнительных комплексных исследований [115].

## **1.2 Актуальность аэропалинологических исследований**

В связи с прогрессированием заболеваемости поллинозом во всем мире все большую актуальность получает и активно развивается в рамках экологической медицины такая область биологических наук, как аэропалинология, которая изучает пассивно циркулирующие в атмосфере пыльцевые зерна и споры растений [38, 78]. Аэропалинологические исследования позволяют изучить особенности пыления и спороношения, количественное содержание аэрополлютантов, установить таксономический состав, характерный для территорий, на которых проводится мониторинг [61]. Кроме того, динамический аэропалинологический мониторинг позволяет также уточнить пороговые концентрации пыльцы различного происхождения, влияющие на формирование и тяжесть течения пыльцевой аллергии, что отражается и в метаболических сдвигах пациента [47, 111].

В конце 1970 г. в странах Западной Европы начал осуществляться аэропалинологический мониторинг, а в 1980 г. была учреждена международная служба и разработана система единого банка аэропалинологических данных, что позволило сформировать карты распространения пыльцы и послужило основой для составления прогнозов пыления таксонов аллергенных растений. В настоящее время современная европейская сеть включает более 500 станций мониторинга. В

России аэропалинологические исследования начали проводиться с 1960 г. В настоящее время, согласно проводимой Мюнхенским техническим университетом инвентаризации станций мониторинга пыльцы в мире (ZAUM), в России функционирует около 20 станций аэропалинологического мониторинга (Москва, Санкт-Петербург, Тюмень, Рязань и пр.) [37]. Опубликовано порядка 200 научных работ по данной тематике [23, 89, 111, 122, 125, 132].

История аэропалинологических исследований на одной из самых аллергенных территорий страны – Краснодарском крае берет начало с 1966 г. [62]. Однако существует значительный перерыв в мониторинге воздушной среды, что диктует необходимость возобновления исследований на постоянной основе региона, так как эколого-аллергологическая обстановка в крае, стране и мире в целом не улучшилась [129]. Последние аэропалинологические исследования были проведены Ханферяном Р.А. в 2002 г. и Аббасовым А.Г. в 2003 г., где были статистически обработаны и представлены данные по уровню заболеваемости населения Краснодарского края, выявлены аллергенные свойства пыльцы, а также охарактеризован аэропалинологический режим города и сформирован календарь пыления из представителей анемофильной флоры, установлены преобладающие таксоны аллергенных растений для данной территории [1, 103]. Однако, многообразные экологические трансформации, связанные с перераспределением агрохозяйственных наделов и изменением климата, по последним данным, значительно повлияли на характер и периоды пыления аллергенных растений, а также концентрацию пыльцевых зерен в атмосфере региона [23, 47]. С 2018 г. на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России была зарегистрирована станция мониторинга в интерактивной карте мира центра аллергии и окружающей среды (ZAUM) при Мюнхенском техническом университете и возобновились аэропалинологические исследования в г. Краснодар [37, 44].

Аэроаллергены, являющиеся факторами формирования и развития поллиноза, при попадании в организм инициируют запуск сложного каскада биохимических реакций, который ведет к повреждению клеток, воспалению и развитию респираторных заболеваний. Проведение непрерывного аэропалинологического

мониторинга является необходимым условием для разработки системы информирования населения и медицинских учреждений о концентрации пылицы и спор в воздухе для своевременной объективной оценки аллергенной обстановки, что позволит лицам с сезонной аллергией или имеющих отягощенный аллергоанамнез, избежать или снизить тяжесть течения болезни, а специалистам проводить профилактические и терапевтические мероприятия. Для южных регионов страны, в том числе Краснодарского края, это особенно актуально, прежде всего, из-за широкого распространения амброзийных поллинозов, на профилактику и лечение которых затрачиваются огромные средства.

### **1.3 Особенности метаболических сдвигов в организме индивидов, страдающих поллинозом**

Ключевым звеном в патогенезе поллиноза, как и большинства МФЗ, выступает ОС, обуславливающий целый каскад патобиохимических реакций СРО, прежде всего, реакций ПОЛ [64, 113, 116]. ОС определяется как дисбаланс между антиоксидантами и прооксидантами в пользу последних и признан ключевым механизмом, который нарушает молекулярные сигнальные пути и активность ферментов, приводя к повреждению тканей [73]. В результате этих процессов образуется большое количество высокотоксичных продуктов, участвующих в развитии ЭИ [73]. Также, в результате СРО генерируются различные АФК, которые инициируют каскадные реакции ПОЛ, из-за чего нарушается структура и барьерная функция клеточных мембран, изменяется текучесть и ионная проницаемость, изменяется ССЭ, нарушается работа мембраносвязанных рецепторов и ферментов, а также самих клеток всего организма [69, 107, 151].

Ключевым вторичным продуктом и одновременно активным медиатором повреждения в реакциях ПОЛ выступает МДА, который образуется в результате окисления полиненасыщенных жирных кислот, содержащих три и более двойных

связей, в липидные гидропероксиды, которые распадаются до высокореактивного дикарбонильного соединения (рисунок 1) [63, 64]:

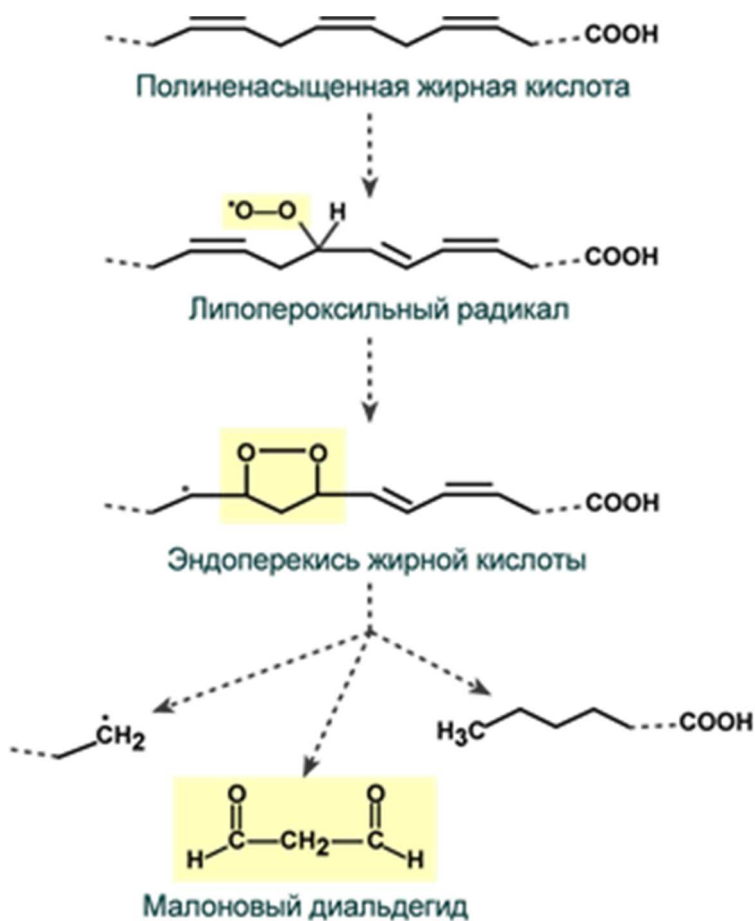


Рисунок 1 – Схема реакции образования малонового диальдегида (<https://biokhimija.ru/oxidative-stress/perekisnoe-okislenie-lipidov.html>)

Данный высокотоксичный альдегид является маркером интенсивности ПОЛ и выраженности ОС, а также ЭИ, которые имеют место и при полинозах [63, 68, 144]. МДА обладает выраженной протеин- и ДНК-реакционной способностью и выступает в роли вторичного посредника ОС, расширяющего и закрепляющего первоначальное свободнорадикальное повреждение за счет способности образовывать шиффовы основания и продвинутые продукты гликирования, что приводит к инактивации ферментов (в частности, антиоксидантных и биотрансформации ксенобиотиков (БТК)), нарушению функций рецепторов и структурных белков цитоскелета, а взаимодействие МДА с нуклеиновыми основаниями обладает мутагенным потенциалом, способствуя долгосрочным негативным эффектам в пролиферирующем эпителии [48].

Важно также отметить, что в патогенез АЗ респираторного тракта и кожи вовлечены различные субпопуляции лимфоцитов, при этом Т-лимфоциты, в частности Th2, ассоциированы с аллергическими фенотипами БА и АР, а также острой фазой БА [140]. В свою очередь, субпопуляции лимфоцитов Th1 и Th17 способствуют проявлению других фенотипов БА и хронизации поражений АД [140]. По данным проводимых ранее исследований установлено, что конечные продукты ОС, такие как МДА, могут влиять на направленность лимфоцитарной дифференцировки в сторону субпопуляций Th2 и Th17, что еще раз подтверждает критическую значимость ОС в иммунопатогенезе рассматриваемых заболеваний [64, 116].

По мере повышения уровня ОС ферментные и неферментные антиоксидантные факторы усиливают свою активность или изменяется их уровень, противодействуя клеточному стрессу (рисунок 2).



Рисунок 2 – Схема действия ферментных и естественных антиоксидантов в условиях окислительного стресса  
(<https://delphanto.ru/specialistam/Oxidative-stress-and-pathology>)

В качестве ключевых ферментов, принимающих участие в защите от ОС, можно отметить СОД и КАТ [73, 107]. Ферментом первой линии защиты, ответственным за обезвреживание первичных АФК, выступает СОД. Поскольку супероксид является основной АФК, вырабатываемой из различных источников, его дисмутация с помощью СОД имеет первостепенное значение для каждой клетки,

предотвращая тем самым образование более агрессивных радикалов в организме (рисунок 2) [150]. Дисфункция или недостаточность СОД-системы напрямую способствует накоплению супероксидного аниона, что усиливает хемотаксис эозинофилов, повышает проницаемость сосудов и гиперреактивность слизистых оболочек, усугубляя основные симптомы сезонного риноконъюнктивита [26].

КАТ является металлопротеиновым ферментом и основным поглотителем перекиси водорода, образуемой в результате реакций при ОС. Выступает частью интегрированной антиоксидантной сети, где первичная детоксикация супероксид-анион радикала осуществляется СОД, а образующаяся перекись утилизируется КАТ и глутатионпероксидазой (рисунок 2). При поллинозе происходит системное поражение и возможная дисфункция каталазной защиты. С одной стороны, аллергическое воспаление слизистой и конъюнктивы сопровождается пероксисомальной пролиферацией и компенсаторным увеличением продукции, а также активности КАТ, как адаптивного ответа на избыточное образование перекиси водорода. Однако, длительное воздействие высоких концентраций пероксида водорода и других АФК может приводить к посттрансляционной модификации и инактивации самого фермента. Окислительное повреждение активного центра, нитрозилирование или карбонилирование белковой молекулы КАТ снижает ее каталитическую эффективность, создавая порочный круг: снижение активности фермента → накопление перекиси водорода → усиление ОС → дальнейшая инактивация антиоксидантных ферментов. Также важно помнить, что перекись водорода выполняет роль сигнальной молекулы в регуляции аллергического воспаления, участвуя в активации транскрипционных факторов, усиливающих экспрессию провоспалительных цитокинов [160]. При этом, недостаточность каталазной активности может приводить не только к прямому оксидативному повреждению тканей, но и к гиперстимуляции провоспалительных сигнальных путей, усугубляя тяжесть симптомов болезни, за счет повышенной экспрессии цитокинов и хемокинов (ринорея, отек, гиперемия), что характеризует рассматриваемый фермент не только утилизатором метаболита, но и как ключевым регулятором воспаления.

В реализации аллергенных свойств ксенобиотиков и эндогенных субстратов, в том числе медиаторов воспаления, задействованных в патогенезе АЗ, также участвуют ферменты второй фазы биотрансформации ксенобиотиков, в том числе глутатион-S-трансфераза (Г-S-T) [107, 116] (рисунок 3).



Рисунок 3 – Реакция конъюгации с участием глутатион-S-трансферазы  
(<https://biokhimija.ru/oxidative-stress/kontrol-okisleniya.html>)

Существенную роль для поддержания жизнедеятельности клетки играет контроль метаболизма и процессов развития, осуществляемый преимущественно за счет тиол-дисульфидного обмена. Ключевым элементом клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза, с помощью которого может поддерживаться редокс-состояние тиольных групп белков, составляет отношение восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона [39]. Фермент Г-S-T конъюгирует электрофильные соединения с глутатионом, что облегчает выведение молекул ксенобиотика, способствуя снижению количества потенциально опасных аллергенных молекул, а также участвует в реакциях образования обширного ряда эндогенных субстратов, определяющих регуляцию воспаления в организме.

Многочисленные исследования подтверждают связь между ОС и реакций ПОЛ с полинозом [53, 121, 153]. Так, в проводимых за последние годы зарубежных и российских исследованиях было выявлено статистически достоверное значительное увеличение уровня МДА и активности СОД, а также снижение

активности Г-S-T в сыворотке крови и слюне пациентов с БА, что отражает наличие дисбаланса в системе про- / антиоксиданты организма при развитии рассматриваемого заболевания и расценивается авторами как следствие компенсаторной активации антиоксидантного ферментативного звена на фоне воспалительного процесса [52, 110, 134, 138, 154]. В отношении АР, по результатам проводимых экспериментальных исследований, также отмечено повышение уровня МДА, однако у лиц с хронической формой заболевания наблюдалось снижение активности КАТ и СОД [93]. Интересно, что активность Г-S-T в этой группе не демонстрирует статистически значимых отличий, что может свидетельствовать о фенотипической специфичности нарушений в системе АОЗ. Важным аспектом является коморбидность аллергических патологий. Описано проведение крупного зарубежного исследования, где показано, что в крови лиц, страдающих АР с отягощением БА, наблюдаются более высокие показатели уровня МДА, чем у пациентов с изолированными формами развития и течения АЗ, позволяя предположить, что сочетанная патология сопровождается усилением ОС вследствие синергетического эффекта воспалительных процессов в респираторном тракте [145].

Современные исследования позволяют выявлять взаимосвязь между ЭИ и ОС при АЗ. Наиболее выраженное повреждающее действие АФК направлено на эритроциты, основная физиологическая роль которых заключается в транспортировке кислорода [107, 140]. Активация ПОЛ сопровождается деструкцией фосфолипидного бислоя мембран клеток, в состав которых входят основные мишени АФК – полиненасыщенные жирные кислоты, что приводит к модификации текучести мембраны эритроцитов, тем самым затрудняется их транскапиллярный переход через ретикуло-эндотелиальный барьер, и, как следствие, образуется тканевая гипоксия [107, 140]. При этом компоненты фосфолипидов эритроцитов сами могут становиться токсичными при вовлечении в неконтролируемые реакции ПОЛ, что является фактором образования дефектов в плазмолемме, нарушающих избирательную проницаемость данных клеток крови [64, 140]. Выраженность данных изменений в мембранных комплексах клеток крови можно отследить по уровню ССЭ, который отражает наличие в организме ОС и ЭИ [64, 71]. Определение уровня ССЭ позволяет также оценить

резервные возможности системы детоксикации организма, что имеет ключевое значение для мониторинга тяжести состояния, прогнозирования исхода и контроля эффективности проводимой терапии у пациентов с АЗ.

Так, в проводимых за последние годы исследованиях российскими учеными отмечено, что у пациентов с АтД наблюдается разной степени выраженности ЭИ, характеризующаяся повышенным уровнем ССЭ [101]. Лаврентьев А. А. и соавт. (2006) отмечают, что динамика ССЭ коррелирует с клинической картиной – при подостром течении с положительной динамикой отмечается нормализация ССЭ и снижение гипоосмотического гемолиза, а в острых случаях, напротив, наблюдается снижение ССЭ на фоне прогрессирования симптомов [54].

Важно также отметить, что в ходе ответных иммунных реакций при АЗ в организме происходит выброс большого количества медиаторов развития аллергического воспаления – цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-33, ФНО- $\alpha$  и пр.), которые запускают каскад реакций Th2-иммунного ответа с выработкой IgE.

ИЛ-4 выступает ключевым проаллергическим цитокином, инициирующим реакцию синтеза IgE в В-лимфоцитах при попадании аэроаллергена, повышая экспрессию высокоафинного рецептора Fc $\epsilon$ RI IgE на тучных клетках и базофилах, увеличивая их чувствительность к активации аллергеном [77]. При повторном контакте с аллергеном внутри сенсibilизированного организма происходит запуск мгновенной дегрануляции – выброс медиаторов воспаления, которые вызывают вышеперечисленные симптомы. ФНО $\alpha$  выделяется одним из первых, приводя к системной воспалительной реакции, активируя еще больше иммунных клеток (нейтрофилы, моноциты, макрофаги), усиливая реактивность бронхов при БА [3]. Дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными механизмами лежит в основе развития и тяжести проявления заболеваний аллергической природы. Так, ИЛ-10 является иммунорегуляторным, противовоспалительным цитокином, который ограничивает аллергическую реакцию организма, путем ингибирования процессов активации и синтеза медиаторов воспаления (в том числе ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-12 и ФНО $\alpha$ ) клетками иммунной системы [49]. Современные исследования подтверждают высокую

значимость рассматриваемых цитокинов в патогенезе поллиноза. При исследовании биологических жидкостей у детей, подростков и взрослых, страдающих поллинозом (АР, АК, АтД) в сочетании с БА, выявлено достоверное повышение уровня ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО $\alpha$  относительно здоровых лиц [14, 15, 50, 97]. А препараты на основе моноклональных антител к рецепторам ИЛ-4 используется в лечении пациентов со средней и тяжелой степенью АтД [49].

Вышеперечисленные показатели требуют внимательного изучения для понимания механизмов развития и тяжести течения заболевания. Так как количественное содержание цитокинов в биологических жидкостях отражает текущее состояние иммунной системы и локальной защиты, имеет патогенетическую значимость – диагностическую ценность в определении локализации, тяжести и степени активности аллергического воспаления.

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что дисбаланс в системе ПОЛ/АОЗ играет ключевую роль в патогенезе АЗ. Повышение МДА и изменение активности антиоксидантных ферментов (СОД, КАТ, Г-S-T), а также дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО $\alpha$  и пр.) могут служить биомаркерами тяжести состояния, особенно при коморбидных формах. Изучение биологических маркеров СБТК, АОЗ и ИН открывает новые перспективы для понимания механизмов развития и течения поллиноза, возможностей дополнительной диагностики и коррекции метаболических нарушений при развитии заболевания [107, 116].

#### **1.4 Генетическая обусловленность биохимических сдвигов при поллинозе**

Полноценное функционирование системы АОЗ, регулирующей метаболические процессы в организме, в том числе контроль процессов СРО и ПОЛ, зависит, прежде всего, от количества и активности специфических ферментов, продукция которых имеет определенную наследственную предрасположенность [75, 116, 137]. Нарушения в нуклеотидной

последовательности генов, кодирующих ферменты системы АОЗ и СБТК, могут сопровождаться снижением продукции и активности катализаторов, что приводит к ухудшению антиоксидантного и детоксикационного потенциала как на клеточном, так и на тканевом уровнях, а также реорганизации индивидуальной чувствительности организма в ответ на повреждающие факторы в целом.

Важно отметить, проблема поллиноза актуальна, проводятся многочисленные исследования на выявление генов-предикторов развития данного МФЗ, однако, несмотря на определенные достижения в обосновании наследственной природы АЗ, до настоящего времени остается нерешенной задача полноценного прогнозирования риска развития рассматриваемой аллергопатологии с учетом мутаций как отдельных генов, так и генных сетей, связанных с факторами систем БТК, АОЗ и ИН, что имело бы существенное значение для повышения эффективности и информативности генетической диагностики наследственной предрасположенности к сезонным АЗ [135]. Опубликованные в доступной научной литературе результаты генетических исследований сезонных АЗ нередко отличаются противоречивостью, плохой воспроизводимостью и выраженной межпопуляционной вариабельностью. В частности, особенно мало изучена популяция жителей одного из наиболее аллергенных регионов страны – Краснодарского края, что послужило основанием для дальнейшего прицельного изучения роли полиморфизма генов ферментов систем АОЗ, БТК и про- / противовоспалительных цитокинов в развитии и патогенезе поллиноза.

#### **1.4.1 Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты при поллинозе**

Существенная роль в инициации аллергических реакций отводится экзогенным факторам, в частности ксенобиотикам, обладающих токсико-аллергенной активностью, однако выраженность их патогенетического

потенциала находится в прямой зависимости от эффективности работы СБТК [75, 131, 138, 139]. В реализации аллергенных свойств ксенобиотиков существенное значение имеют ферменты перовой и второй фазы биотрансформации – цитохром P450 (CYP450) и Г-S-T.

Группа ферментов CYP450 являются не только мишенью для повреждения, но и одним из значимых эндогенных источников АФК, создавая прооксидантную нагрузку в клетке. Полиморфизмы генов CYP450 являются основой межиндивидуальной вариабельности в скорости метаболизма огромного количества ксенобиотиков (лекарств, токсинов) и эндогенных соединений (гормонов, желчных кислот). Так, фермент CYP 3A4 катализирует реакции монооксигеназного окисления, метаболизирует большое количество лекарственных веществ, а том числе антигистаминных лекарственных препаратов второго и третьего поколения [32]. Полиморфизм A-392G (rs2740574) гена CYP3A4\*1A/1B, характеризуется заменой аллеля A (аллель \*1A) на G (аллель \*1B) в промоторной области гена в позиции -392. По данным ряда публикаций вышеуказанная мутация в ферменте приводит к накоплению АФК, изменению баланса эйкозаноидов и других медиаторов воспаления, что может приводить к усилению аллергической реакции и это подтверждается результатами проводимых ранее исследований [19, 100, 127].

Биологическая роль Г-S-T реализуется через ее участие не только в детоксикационных процессах, но и АОЗ. Генетический полиморфизм данного фермента обуславливает вариабельность каталитической активности соответствующих белковых продуктов [7]. Нарушения синтеза и функциональной активности фермента Г-S-T сопровождается модификацией реактивности организма, уменьшением его защитного потенциала и снижением порога сенсibilизации к аллергенам [163]. В настоящее время выделяют гены GSTP, GSTM, GSTT фермента Г-S-T, которые участвуют в регуляции метаболизма многих эндогенных и экзогенных веществ в организме [7]. Так, ген GSTP1 кодирует фермент Г-S-T пи-1, его олигонуклеотидная замена изолейцина (Ile) на валин (Val) в 105-й позиции белка в активном центре приводит к изменению специфичности и снижению каталитической активности фермента. Полиморфизм

Ile105Val (313A > G, rs1695) гена GSTP1 влияет на способность нейтрализовать реактивные альдегиды и продукты ПОЛ, образующиеся при аллергическом воспалении, что подтверждается проводимыми ранее исследованиями на различных популяциях и представляет особый интерес при изучении влияния его на развитие и течение БА и поллиноза [36, 85, 128].

Одним из основных ферментов первой линии системы АОЗ, как было указано выше, является СОД, количество и активность которой в различных тканях также зависит от экспрессии кодирующих ее генов. Полиморфизмы генов SOD приводят к возникновению индивидуальных различий в работе антиоксидантной системы (АОС) организма, изменяя экспрессию, стабильность, внутриклеточную локализацию и каталитическую активность ферментов, тем самым формируя устойчивость к ОС и предрасположенность к широкому спектру заболеваний, в том числе АЗ. Выделяют ключевые изоформы полиморфизма генов рассматриваемого фермента: SOD1 (Cu,Zn-СОД, цитозольная), SOD2 (Mn-СОД, митохондриальная), SOD3 (EC-СОД, внеклеточная). Определенную роль в развитии и тяжести течения поллиноза играет SOD2, так как сниженная митохондриальная защита делает клетки дыхательных путей более уязвимыми к повреждению. Полиморфизм T58C (Ile58Thr, rs1141718) гена SOD2, характеризуется заменой тимина (Т) в позиции 58 на цитозин (С), что приводит к изменению аминокислоты изолейцина (Ile) на треонин (Thr) в синтезируемом ферменте и способствует снижению его активности. Так как митохондрии являются источником эндогенного супероксида, то при аллергическом воспалении в дыхательных путях данный процесс усиливается, при этом, дефектный фермент не справляется с нагрузкой, что ведет к накоплению супероксид-анион радикала в митохондриях эпителиальных клеток, макрофагов и лимфоцитов. Митохондриальный ОС активирует ключевые транскрипционные факторы, усиливая выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, привлекающих эозинофилы и нейтрофилы, что приводит к нарастанию ОС в организме [84]. Полиморфизм гена хорошо изучен при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, сахарном диабете, однако, данные по влиянию рассматриваемого полиморфизма на поллиноз очень ограничены, исследований при

АЗ практически не проводилось, что представляет особый интерес в данной работе [24, 86, 88].

#### **1.4.2 Полиморфизм определенных генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при поллинозе**

В иммунопатогенезе аллергии одним из ключевых факторов выступает особый вариант изменения синтеза ряда цитокинов – главных молекулярных медиаторов запуска, развития и регуляции аллергического воспаления [91]. Клеточный иммунный ответ слизистых генетически детерминирован. Мутации в генах системы иммунитета может являться одной причин развития АЗ. По данным научной литературы выявлены полиморфизмы генов ИН, которые могут приводить к формированию выраженной ответной реакции организма, в том числе выработке IgE на определенный белок, а также повышение активности Th-2 лимфоцитов, приводя к развитию БА, АР и атопии в целом [65].

Ключевыми элементами в механизме развития и проявлении поллиноза, как указывалось выше, выступают цитокины, в том числе интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) [142, 143]. Данная молекула представляет собой белок, вырабатываемый преимущественно макрофагами и моноцитами, который является одним из центральных медиаторов воспаления в организме человека в ответ на повреждение тканей и вторжение патогенов. Полиморфизм С-511Т (rs16944) гена IL-1 $\beta$  характеризуется заменой цитозина (С) на тимин (Т) в позиции –511 промоторной области рассматриваемого гена. Наличие аллеля Т связывают с повышенной транскрипционной активностью гена и, как следствие, с более высоким уровнем синтеза IL-1 $\beta$ , что приводит к избыточной иммунной реакции организма [159]. Происходит активация системной воспалительной реакции, при этом, также в организме развивается ОС с образованием избытка АФК, которые являются одним из самых мощных триггеров активации белкового комплекса внутри макрофагов,

через фермент – каспазу-1, преобразующего неактивный предшественник про-IL-1 $\beta$  в его активную, зрелую и провоспалительную форму – IL-1 $\beta$ . В свою очередь, IL-1 $\beta$ , связываясь со своими рецепторами на поверхности клеток, активирует в них ферменты NADPH-оксидазы, которые способны генерировать большое количество АФК (в частности, супероксид-анионы), тем самым образуется порочный круг и ухудшается состояние больного [159].

Полиморфизм C-589T (rs2243250) гена IL-4 является одним из наиболее изученных генетических маркеров атопии. Мутация формируется путем замены цитозина (C) на тимин (T) в позиции –589 промоторной области гена. Метаанализ китайских ученых показал, что T-аллель, особенно в гомозиготном состоянии (TT), выступает в качестве фактора риска развития АР и аллергической БА, а также ассоциирован с более высоким уровнем общего и специфических IgE в сыворотке крови, что также подтверждается исследованиями российских ученых [31, 144]. Важно отметить, что в международных базах данных влияние рассматриваемого полиморфизма на БА неоднозначно и зависит от этнической принадлежности. Так, в популяции жителей Китая, ЮАР, Ирака, Филиппин, Нидерландов, Пакистана, а также России установлена определенная взаимосвязь влияния полиморфизма на развитие и течение БА [87]. При этом, «мутантная» аллель могла чаще встречаться в группе здоровых добровольцев, что говорит об этногенетических различиях и требует большего анализа. В исследованиях российских ученых, проводимых в 2023 г., ассоциации полиморфизма C-589T (rs2243250) гена IL-4 с заболеванием БА в популяции жителей Республики Адыгея не было выявлено, что требует дальнейшего изучения в комплексе с другими полиморфизмами генов в популяции жителей южных территорий страны – Краснодарского края [87].

Полиморфизм C-592A (rs1800872) гена IL-10 является функционально значимым, влияющим на уровень экспрессии цитокина, приводя к ослаблению естественных противовоспалительных механизмов, а также к опосредованному усилению ОС. Замена цитозина (C) на аденин (A) в промоторной области гена IL-10 в позиции –592 нарушает сайты связывания для транскрипционных факторов и влияет на метилирование промотора, что в совокупности снижает

базальный и индуцированный уровни синтеза цитокина. Так как ИЛ-10 обладает мощными антиоксидантными и цитопротективными свойствами, то его дефицит, обусловленный мутациями, связанными с А-аллелем, напрямую способствует формированию порочного круга и усилению ОС. Это подтверждается рядом исследований, утверждающих, что у носителей А-аллеля, в особенности гомозиготного генотипа (АА), имеется предрасположенность к более тяжелому, хроническому течению АЗ [2, 104]. Таким образом, определение данного полиморфизма, особенно в комбинации с другими неблагоприятными генетическими вариантами, может способствовать раннему установлению риска, прогнозированию ответа на аллерген-специфическую иммунотерапию и разработке персонализированных комплексных схем лечения, направленных на преодоление конкретного дефицита – как иммуносупрессии, так и АОЗ.

Представителями важной группы цитокинов, регулирующих иммунные реакции, являются ИЛ-12 и ИЛ-23 (принадлежит к семейству ИЛ-12), которые продуцируются, в основном, дендритными клетками и макрофагами. Ген IL-12 $\beta$  кодирует р40-субъединицу рассматриваемых ИЛ. Замена аденина (А) на цитозин (С) в позиции 1188 нетранслируемой области (3'-UTR) гена приводит к сниженной продукции ИЛ-12. При поллинозе наблюдается сдвиг баланса в сторону Th2-ответа. Снижение активности Th1-звена (в том числе из-за недостаточной продукции ИЛ-12) ослабляет естественный противовес Th2-ответу, путем снижения выработки IFN- $\gamma$ , способствуя развитию и поддержанию аллергического воспаления, а также формируется более интенсивная клеточная инфильтрация и, как следствие, развитие оксидативного повреждения тканей при поллинозе. Исследования рассматриваемого полиморфизма гена при АЗ немногочисленны, и они достаточно противоречивы, что требует дальнейшего изучения [45, 118, 136]. Анализ полиморфизма A1188C (rs3212227) гена IL-12 $\beta$  в комплексе с другими генетическими и иммунологическими маркерами могут способствовать лучшему пониманию индивидуальных особенностей патогенеза АЗ и служить основой при разработке персонализированных стратегий иммуномодулирующей и антиоксидантной терапии.

Полиморфизм G-308A (rs1800629) гена TNF- $\alpha$  ассоциирован с повышенной транскрипционной активностью промотора, что может приводить к более тяжелым формам развития полиноза. Замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции –308 относительно старта транскрипции в промоторной области гена TNF- $\alpha$  приводит к формированию порочного круга развития воспаления, за счет гиперпродукции медиатора, с последующей активацией NADPH-оксидазы и повреждением митохондрий, которая способствует накоплению АФК и, как следствие, активации NF- $\kappa$ B/AP-1, дальнейшей гиперэкспрессии гена TNF- $\alpha$  (эффект усилен при A-аллеле), приводящей к новой продукции TNF- $\alpha$ . A-аллель служит маркером предрасположенности к более тяжелому, персистирующему течению АЗ с высоким риском системного распространения (БА) [165]. Однако, данных исследований проведено очень мало и они противоречивы, что диктует необходимость дальнейшего анализа [28, 162, 164]. Определение данного полиморфизма, особенно в комбинации с другими неблагоприятными вариантами (например, IL4), позволяет не только прогнозировать течение болезни, но и обосновывать персонализированные стратегии лечения, включающие более мощную противовоспалительную терапию и обязательный антиоксидантный компонент.

#### **1.4.3 Полиморфизм гена MMP9 при полинозе**

Матриксные металлопротеиназы (MMP), являясь цинк-зависимыми эндопептидазами, выполняют одну из основополагающих ролей в регуляции воспаления. Полиморфизмы генов MMP могут существенно влиять на экспрессию и активность цитокинов, что определяет индивидуальный риск развития и тяжесть течения различных патологий, включая аллергические, сердечно-сосудистые, онкологические и аутоиммунные заболевания [81]. Полиморфизм A-8202G (rs11697325) гена MMP9 характеризуется гиперактивацией MMP, что приводит к развитию деструктивных процессов в

тканях, хронизации воспаления и является одним из факторов повышения риска перехода АР в БА с ремоделированием респираторного тракта. Данный процесс реализуется через деградацию базальной мембраны, повышением сосудисто-тканевой проницаемости, а также активацией выработки широкого спектра провоспалительных цитокинов. Именно замена аденина (А) на гуанин (G) в позиции –8202 промоторной области гена приводит к повышенной экспрессии/активности ММР, что подтверждается рядом исследований [42, 82]. Важно отметить, что данный полиморфизм изучался преимущественно в контексте сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых онкологических процессов, прямых исследований по поллинозу или БА недостаточно [16]. Комплексный генетический анализ, включающий сочетание рассматриваемых выше полиморфизмов генов, в том числе генов воспаления и антиоксидантной защиты, с ММР9 способствует формированию целостного генетического профиля индивидуального риска развития и раннего прогнозирования при поллинозе. Для этого необходимы дальнейшие популяционные комплексные исследования.

## ГЛАВА 2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### 2.1 Дизайн исследования, структура материала

Для решения поставленной цели и выполнения запланированных задач в работе использовались следующие методы:

1. Для выявления общих и специфических генов-предикторов заболевания осуществляли поиск и анализ распространенности генетических вариантов в популяции с помощью баз данных (БД) HuGE Navigator (<https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/hNHome.action>), GeneCards (<https://www.genecards.org>), Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>), Gene Ontology (GO) (<https://geneontology.org>), онлайн-сервиса Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING) (<https://string-db.org/>), а также путем изучения научной литературы.

2. Для оценки метаболических сдвигов у выявленных и взятых в исследование лиц, страдающих сезонными АЗ, проведены специальные лабораторные исследования, которые имеют проспективный, популяционный характер. Данное направление основано на исследовании биохимико-генетических сдвигов ферментов СБТК, АОЗ, про- /противовоспалительных цитокинов в крови лиц, страдающих поллинозом, в сопоставлении с группой контроля – условно здоровых доноров сопоставимого пола и возраста.

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); оценка уровня ЭИ по общепринятым методикам (ССЭ).
- Методы иммуноферментного анализа (ИФА) – определение уровня про- /противовоспалительных цитокинов в крови (IL-4, IL-10, TNFα), общий IgE.

- Молекулярно-генетические методы:

(а) Выделение геномной ДНК из цельной крови сорбционным методом и определение ее концентрации.

(b) Проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) для амплификации интересующих генов (в реальном времени/с электрофоретической детекцией).

(с) Исследование полиморфизмов генов СБТК, АОЗ и ИН (полиморфизм генов  $-511T > C$  IL-1 $\beta$ ,  $-589C > T$  IL-4,  $-592C > A$  IL-10,  $1188A > C$  IL-12 $\beta$ ,  $-308G > A$  TNF $\alpha$ ,  $105Ile > Val$  GSTP1,  $58T > C$  SOD2,  $-392A > G$  CYP3A4(1A/1B),  $-8202A > G$  MMP9).

3) Аэропалеонтологическое исследование – проведение аэропалеонтологического мониторинга воздушной среды г. Краснодар за 2022–2025 гг. с определением основных возможных аэроаллергенов и формирование календарей пыления, исследование взаимосвязи с метаболическими сдвигами.

Дизайн исследования отображен на рисунке 4.

## 2.2 Клиническая характеристика исследуемой группы

В исследование было включено 154 лиц (средний возраст – 36 (20–75) 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 – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» МЗ КК (n = 109), в аллергологическом центре Поликлиника СКАЛ ГБУЗ ККБ № 2 (n = 12)), а также студенты ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, страдающие поллинозом, отобранные на основании данных анкетирования (n = 33) и имеющих установленный диагноз сезонной аллергии [15]. Все участники подтвердили письменно добровольное информированное согласие на

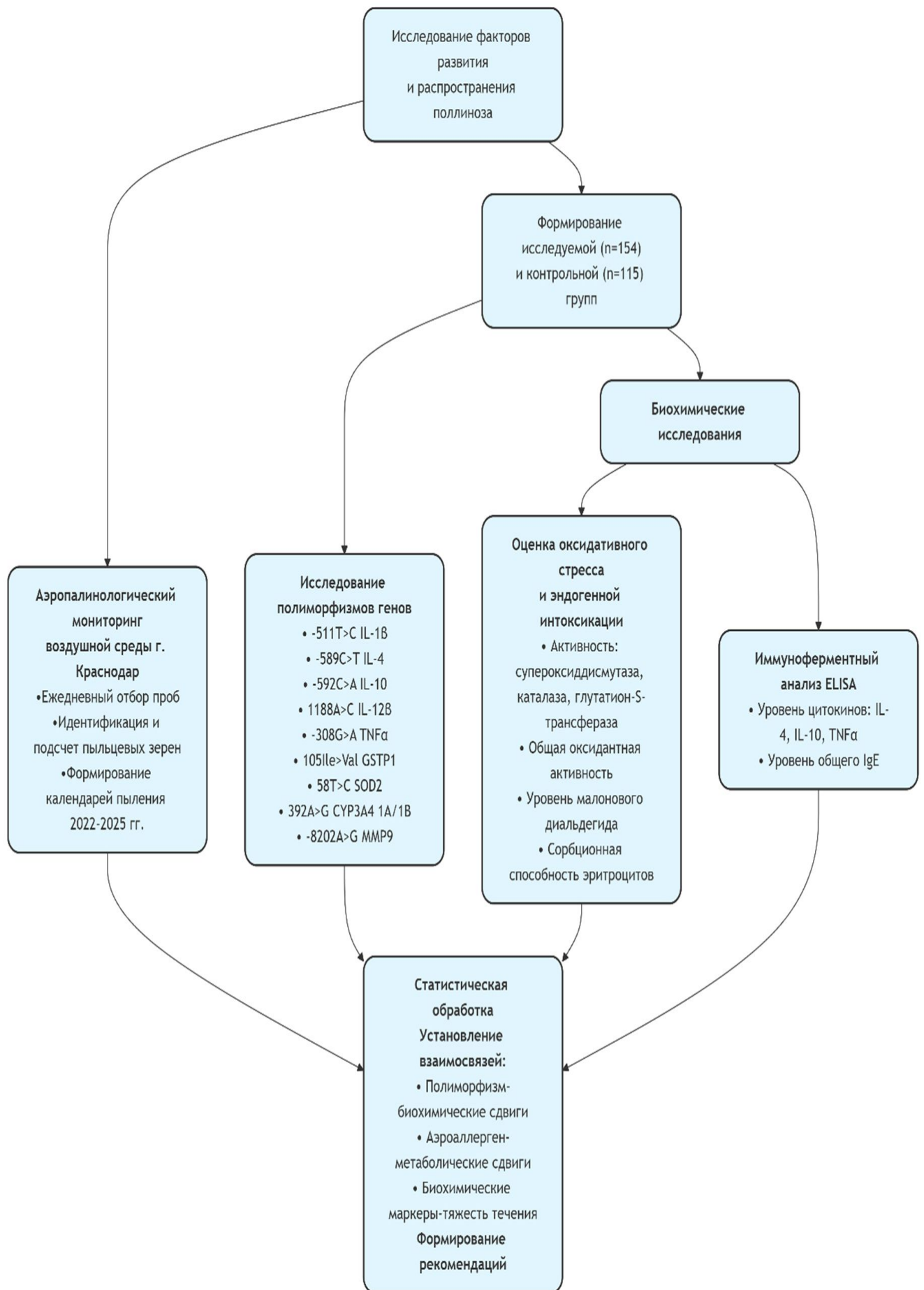


Рисунок 4 – Дизайн исследования

проведение исследования. Формирование исследуемой группы лиц с аллергопатологией осуществлялось на основании результатов комплексного клинико-анамнестического и инструментального обследования, которое включало осмотр профильными специалистами, сбор анамнеза, анкетирование, а также проведение диагностическо-лабораторных исследований (положительный прик-тест и/или специфический IgE как минимум к одному сезонному аллергену, характерному для региона, оценка функций внешнего дыхания (для лиц с БА), клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, С-реактивный белок). Из исследуемой группы были выделены три подгруппы с учетом фенотипа АЗ, его тяжести и коморбидности: 1-я подгруппа – лица, страдающие поллинозом (АР, АК, АтД и их сочетания) ( $n = 76$ , средний возраст – 34 (20-72) года, 33 % – мужчины и 67 % – женщины), 2-я подгруппа – лица с БА ( $n = 39$ , средний возраст – 39 (21–75) лет, 54 % – мужчины и 46 % – женщины), 3-я подгруппа – сочетание поллиноз+БА ( $n = 39$ , средний возраст – 36 (20–69) лет, 41 % – мужчины и 59 % – женщины). Также была сформирована группа сравнения (контроля) – условно здоровые добровольцы, 1 и 2 группы здоровья ( $n = 115$ , средний возраст – 37 (19–67) 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.

Статистически значимых различий между исследуемой и контрольной группами относительно показателя неравенства полового состава не было выявлено ( $p > 0,05$ ), что позволило считать группы сопоставимыми по основным характеристикам.

Сравнительный анализ выделенных подгрупп по клинико-лабораторным показателям представлен в таблице 1.

Критерии включения в исследуемую группу: возраст от 18 до 75 лет, добровольное информированное согласие, наличие верифицированного диагноза «Аллергический ринит, вызванный пылью растений», «Аллергический конъюнктивит», «Атопический дерматит» и «Астма с преобладанием

Таблица 1 – Основные клинико-лабораторные показатели исследуемой и контрольной групп пациентов

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Исследуемая группа (n = 154) |                       |                         | Контрольная группа<br>(n = 115) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Поллиноз без БА<br>(n = 76)  | БА<br>(n = 39)        | Поллиноз+БА<br>(n = 39) |                                 |
| лейкоциты<br>(WBS, 10E9/л)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 7,04 (6,11; 9,12)*           |                       |                         | 5,03 (4,31;5,62)                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 6,57 (5,58; 8,46)*\$^        | 7,87 (6,38; 9,86)*\$  | 7,88 (7,11; 9,59)*^     |                                 |
| эозинофилы<br>(E <sub>0</sub> abs, 10E9/л)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0,64 (0,56;0,81)*            |                       |                         | 0,41 (0,34;0,48)                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0,61 (0,56;0,66)*^           | 0,61 (9,54;0,82)*#    | 0,92 (0,79;0,98)*#^     |                                 |
| эозинофилы<br>(E <sub>0</sub> , %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 6 (5,3; 7,97)*               |                       |                         | 4,00 (3,25; 4,7)                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 5,65 (5,20;6,10)*\$\$^       | 6,2 (5,35;8,00)*\$\$# | 8,8 (7,90;9,60)*^#      |                                 |
| Примечание – «*» – различия между исследуемой группой/подгруппой и контрольной группой при p < 0,001; «^» – различия между подгруппой Поллиноз без БА и Поллиноз+БА при p < 0,001; «\$» – различия между подгруппой Поллиноз без БА и БА при p < 0,001 («\$\$» – при p < 0,05); «#» – различия между подгруппой БА и Поллиноз+БА при p < 0,001. |                              |                       |                         |                                 |

аллергического компонента». Критерии исключения исследуемой группы: возраст младше 18 и старше 75 лет; наличие активной симптоматики поллиноза вне сезона цветения аллергенных растений; проведение симптоматической и/или аллергенспецифической, глюкокортикостероидной терапии на момент исследования; отсутствие добровольного информированного согласия; инфекционные, онкологические заболевания на момент исследования.

### 2.3 Лабораторные исследования

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. Далее образцы транспортировались в термоконтейнерах с хладоэлементами и хранились в холодильнике при +4...+8 °С в течении суток до момента исследования.

Генетико-биохимические исследования были проведены на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований, а также специализированной лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, оснащенных соответствующим оборудованием. Разрешение на исследование получено на основании экспертизы работы этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 111 от 14.09.2022).

Для получения гемолизата эритроцитов, необходимого для последующих биохимических исследований, образцы крови центрифугировали (3 000 об/мин, 10 минут). Отделив плазму, эритроцитарный осадок промывали трехкратно физиологическим раствором с последующим центрифугированием (3 000 об/мин, 5 минут). Очищенную эритроцитарную массу разбавляли дистиллированной водой (1 : 1), добавляли 0,4 мл объема тетрахлорида углерода, перемешивали (10 минут) и охлаждали (60 минут). Далее осуществлялось финальное центрифугирование (10 000 об/мин, 30 минут) для осаждения стромы, полученный гемолизат отбирали и использовали в дальнейшем.

Определение активности СОД, КАТ, GSTs, ССЭ, уровня МДА, ООА в крови осуществлялось спектрофотометрическим способом с использованием прибора «PICODROP» (США).

Для расчета исследуемых показателей учитывался уровень гемоглобина в эритроцитах исследуемых групп лиц, методика определения которого основана на образовании гемиглобинцианида, интенсивность окраски которого прямо пропорциональна количеству гемоглобина [52, 114]. Измеряли оптическую плотность раствора при 540 нм против раствора трансформирующего реагента, входящего в набор для определения гемоглобина в крови гемиглобинцианидным методом (ООО «Агат-Мед», Россия). Концентрацию рассчитывали по формуле (1):

$$\text{Chb(г/л)} = \frac{E_{\text{оп}}}{E_{\text{к}}} \times C, \quad (1)$$

где  $E_{\text{оп}}$  – оптическая плотность опыта;

$E_k$  – оптическая плотность контроля;

$C$  – концентрация гемоглобина в калибровочном растворе (г/л).

Активность КАТ в гемолизате оценивалась по методу М.А. Королюк и соавт., основанном на измерении количества перекиси водорода, оставшейся после инкубации фермент-содержащего образца с субстратом [55]. Каталаза в опытной пробе разлагает определенное количество пероксида водорода (0,03 %), а не прореагировавшая часть связывается с 4 % молибдатом аммония. Результат реакции оценивался по окраске – чем активнее фермент, тем меньше перекиси водорода и, соответственно, снижена интенсивность окраски раствора по сравнению с контрольным образцом (перекись и молибдат аммония добавлялись до внесения гемолизата). Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре при 410 нм и рассчитывали активность фермента по формуле (2):

$$C(\text{нмоль H}_2\text{O}_2/\text{мг Hb}) = (E_k - E_o) \times V_{\text{пр}} / \epsilon_o \times l \times t \times V_b \times Chb, \quad (2)$$

где  $E_o$  – оптическая плотность опытной пробы;

$E_k$  – оптическая плотность контрольной пробы;

$V_{\text{пр}}$  – объем всей пробы (л);

$\epsilon_o$  – коэффициент миллимолярной экстинкции комплекса перекись водорода + молибдат аммония  $2,22 \text{ (мМ}^{-1} \cdot \text{см}^{-1})$ ;

$l$  – длина оптического пути (см);

$t$  – время термостатирования пробы (мин);

$V_b$  – объем биосубстрата (л);

$Chb$  – конц. гемоглобина (г/л).

Определение активности фермента СОД осуществлялось по методике Т.В. Сирота [92]. Принцип данного метода базируется на способности прекращения самостоятельного окисления адреналина в щелочной среде в присутствии исследуемого фермента, вследствие диспропорционирования супероксидных анион-радикалов. Определяли оптическую плотность контрольной пробы (без гемолизата) равного объёма с опытной пробой в течении

3 минут и шаге детекции каждые 30 секунд при длине волны равной 347 нм, результат выражали в условных единицах. Для оценки опытной пробы в буферный раствор добавляли 10 % гемолизат.

Расчет активности СОД осуществлялся по формуле (3):

$$C \text{ (усл.ед.)} = D1 - D2/D1 \times 100 \%, \quad (3)$$

где  $D1$  – оптическая плотность опытной пробы;

$D2$  – оптическая плотность контрольной пробы.

Определение активности GSTs осуществлялось согласно методике А.И. Карпищенко по образованию продукта при взаимодействии фермента с GSH и 1-хлор-2,4-динитробензолом с максимум поглощения при длине волны равной 340 нм [41]. Расчет активности GSTs осуществлялся по формуле (4):

$$C \left( \frac{\text{мкмоль}}{\text{мин}} \text{ Нб} \right) = \left( \frac{\Delta E}{t} \right) \times V_1 \times 21 \times \frac{10^3}{9\,600} \times V_2 \times \text{Нб}, \quad (4)$$

где  $\Delta E$  – разница оптических плотностей исследуемого и контрольного опыта;

$t$  – время измерения, мин;

$V_1$  – общий объем реакционной смеси, мл;

21 – коэффициент разведения эритроцитов в пробе;

$10^3$  – коэффициент для пересчета активности фермента Моль в мМоль;

9 600 – коэффициент молярной экстинкции глутатион-S-конъюгатов;

$V_2$  – объем вносимой пробы плазмы, мл;

Нб – концентрация гемоглобина, г/л.

Основной продукт ПОЛ – уровень МДА рассчитывался согласно методике И.Д. Стальной, Т.Г. Гаришви в модификации Л.И. Андреевой и соавт. [9, 96]. Реакция основывается на образовании окрашенного продукта при взаимодействии МДА с тиобрабитуровой кислотой при 532 нм в определенных условиях. В контрольной пробе вместо 1 % гемолизата добавлялась дистиллированная вода. Определялась оптическая плотность растворов и рассчитывалась концентрация образовавшегося продукта по формуле (5):

$$C \left( \frac{\text{моль}}{\text{л}} \right) = \Delta E \times 10^6 \times \frac{3}{1,56} \times 10^5 \quad (5)$$

где  $\Delta E$  – разница оптических плотностей исследуемого и контрольного опыта;  
 $10^6$  – коэффициент пересчета в мкМ;  
 $3$  – фактор разведения;  
 $1,56 \times 10^5$  – коэффициент молярной экстинкции триметинового комплекса МДА с тиобарбитуровой кислотой.

Оценка ООА проводилась согласно методике П.А. Лукьянова и соавт., основанной на образовании окрашенного продукта – МДА, при реакции плазмы крови с твин-80, который регистрируют при длине волны 532 нм [72]. Вычислялась ООА по ниже приведенной формуле (6):

$$\text{ООА}(\%) = (E_o - E_k) / E_o \times 100, \quad (6)$$

где  $E_o$  и  $E_k$  – экстинкции исследуемой и контрольной проб.

В рамках проводимого исследования для оценки уровня токсической нагрузки сред организма определялся также показатель ССЭ, как один из основных маркеров ЭИ. Определение ССЭ осуществлялось по методике И.И. Павлюченко и соавт., основанной на способности эритроцитов сорбировать мителеновый синий [67]. Оптическую плотность инкубируемой смеси с эритроцитарной массой определяли при длине волны 670 нм относительно контрольного (матричного) раствора. Степень ЭИ оценивалась согласно уравнению (7):

$$A(\text{усл. ед.}) = 100 - (C \times 100 / B) / N_{\text{er}}, \quad (7)$$

где  $B$  – оптическая плотность контрольного раствора;  
 $C$  – оптическая плотность опытной пробы;  
 $N$  – количество эритроцитов.

Для проведения ИФА использовалась сыворотка, отобранная из крови исследуемой и контрольной групп лиц, заранее собранной в пробирки с

консервантом, содержащим активатор свертывания, которая замораживалась при  $-70^{\circ}\text{C}$  и хранилась не более 3 месяцев.

ИФА ИЛ-10 и ФНО $\alpha$  базировался на твердофазном «сэндвич»-варианте определения концентраций цитокинов в плазме («Вектор-Бест», Россия) с использованием мультимодального ридера FLUOstar Omega (Германия). Исследуемые и контрольные образцы, заранее размороженные при комнатной температуре, вносили по 100 мкл в лунки планшета вместе с раствором для разведения образцов в объеме 100 мкл, инкубировали с иммобилизованными антителами при постоянном перемешивании на термошейке в течение 2 часов при температуре  $37^{\circ}\text{C}$  (700 об/мин). На каждом этапе инкубации лунки планшета пятикратно промывались изготовленным заранее промывочным раствором (фосфатно-солевой буферный раствор с твином и дистиллированной водой в соотношении 1 : 24). Имеющийся в образцах ИЛ связывался с иммобилизованными антителами, затем, при последующей инкубации в течение 1 часа при указанных выше условиях с 100 мкл конъюгата № 1 (биотинилированные поликлональные антитела), после промывки, связавшийся продукт взаимодействовал с 100 мкл конъюгата № 2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). Детекция конъюгата № 2 проводилась после 30 минутной цветной реакцией, основанной на совместном действии субстрата (перекиси водорода) с хромогеном (тетраметилбензидином) в количестве 100 мкл. Концентрацию содержащегося в образце цитокина оценивали по интенсивности желтого окрашивания после 25 минут инкубации. После измерения оптической плотности раствора при 450 нм (основная длина волны) в лунках, на основании калибровочного графика, рассчитывалась концентрация цитокина в анализируемых образцах.

Определение ИЛ-4 в сыворотке крови основывалось на твердофазном ИФА с применением антител к данному цитокину. Этапы исследования соответствовали методике определения ИЛ-10 и ФНО $\alpha$ , только использовался один конъюгат – поликлональные антитела к ИЛ-4 с пероксидазой хрена, который связывался с ИЛ-4, иммобилизованным в ходе первой инкубации.

Метод определения концентрации IgE состоял из двух стадий «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА с применением моноклональных антител (МКАТ) к IgE. На первой стадии калибровочные образцы с известной концентрацией общего IgE (0, 10, 50, 230, 460, 920 МЕ/мл в объеме 15 мкл) и анализируемые образцы (сыворотка крови, предварительно размороженная при комнатной температуре, в объеме 15 мкл) разносили по лункам стрипированного планшета с иммобилизованными моноклональными антителами (МКАТ) к IgE, в которую предварительно добавили по 200 мкл раствора для разведения сывороток. Затем планшет с растворами инкубировался при 37 °C (700 об/мин) на термошейкере в течение 20 минут. По окончании инкубации планшет пятикратно промывался фосфатно-солевой буферным раствором с твином и дистиллированной водой в соотношении 1 : 24. На второй стадии, связавшийся в лунках IgE, обрабатывали 100 мкл конъюгата МКАТ к IgE с пероксидазой, а затем инкубировали в течение 20 мин при 37 °C (700 об/мин) и промывали. Образовавшиеся иммунные комплексы «иммобилизованные МКАТ-IgE-конъюгат» выявлялись ферментативной реакцией с 100 мкл раствора тетраметилбензидина, при инкубации в темном месте в течение 15 минут 18–25 °C. При добавлении стоп-реагента для остановки реакции, образцы проявляли желтый оттенок, по насыщенности цвета оценивалась концентрация ИГ. Измерялась оптическая плотность вещества на спектрофотометре при 450 нм и строился линейный калибровочный график для расчета концентрации анализируемого ИГ.

Для проведения генетических исследований осуществлялось выделение геномной ДНК из крови сорбентным методом с использованием набора реактивов «ДНК-экспресс кровь плюс» («Литех», Россия). ДНК выделяли из ядер лейкоцитов цельной крови путем внесения в пробирки 530 мкл цельной крови с ЭДТА и добавления лизирующего раствора (650 мкл и 400 мкл), вортиксированием (13 000 об/мин в течении 1 минуты) и последующей инкубации при комнатной температуре (20 минут), удаления надосадочной жидкости, прибавления к осадку реактива «ДНК-экспресс ПК» с инкубацией при 56 °C (20 минут), а затем при 99 °C (10 минут). Образцы выделенной ДНК до

исследования полиморфизмов хранились в низкотемпературном холодильнике Sanyo (Япония) при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . Анализ полиморфизмов генов выполнялся методом ПЦР – синтез ДНК на амплификаторе Rotor Gene Q 5 plex HRM (QiaGen, Германия), а также методом ПЦР SNP-экспресс – электрофорез на оборудовании «Терцик» (Россия), с использованием соответствующих наборов реагентов для анализа однонуклеотидного полиморфизма методом АС-ПЦР («Литех», Россия). Определялся полиморфизм следующих генов:  $-511\text{T} > \text{C}$  IL-1 $\beta$ ,  $-589\text{C} > \text{T}$  IL-4,  $-592\text{C} > \text{A}$  IL-10,  $1188\text{A} > \text{C}$  IL-12 $\beta$ ,  $-308\text{G} > \text{A}$  TNF $\alpha$ ,  $105\text{He} > \text{Val}$  GSTP1,  $58\text{T} > \text{C}$  SOD2,  $-392\text{A} > \text{G}$  CYP3A4(1A/1B),  $-8202\text{A} > \text{G}$  MMP9.

При проведении ПЦР в режиме реального времени ( $-592\text{C} > \text{A}$  IL-10;  $58\text{T} > \text{C}$  SOD2;  $-392\text{A} > \text{G}$  CYP3A4(1A/1B);  $-308\text{G} > \text{A}$  TNF $\alpha$ ) осуществлялись следующие процедуры: подготовка исследуемых образцов и реакционной смеси, изготовление амплификационной смеси, ПЦР и детекция результатов. Вначале происходила разморозка ДНК и реактивов при комнатной температуре 30 минут, перемешивание. Затем в пробирки на 100 мкл, расположенные в два ряда, в каждую вносилась аллель-специфичная смесь в объеме 20 мкл, состоящая из разбавителя в объеме 17,5 мкл, в первый ряд пробирок добавлялось 2,5 мкл реакционной смеси Аллеля 1 (нуклеотидная последовательность без мутации), во второй ряд – реакционной смеси Аллеля 2 (нуклеотидная последовательность с мутацией), а также флуоресцентный краситель SYBR Green 0,2 мкл и, в последнюю очередь, Taq-полимераза 0,2 мкл. В пробирки вносилась 5 мкл ДНК, в отрицательный контроль добавляли разбавитель в том же объеме, а в положительный – реакционные смеси. Изготовленные образцы подвергались центрифугированию (Microspin FV-2400, Латвия) в течение 5 секунд при 1 500 об/мин, переносились в амплификатор, где проходили стадии денатурации, отжига и элонгации порядка 35 циклов (рисунок 5).

Регистрацию флуоресцентного сигнала осуществляли в автоматическом режиме с каналом детекции FAM (SYBR Green). Результат фиксировали по появлению кривой образца, при отрицательном результате значение порогового FAM Ct образца был более 30 либо оставался неизменным (рисунок 6).

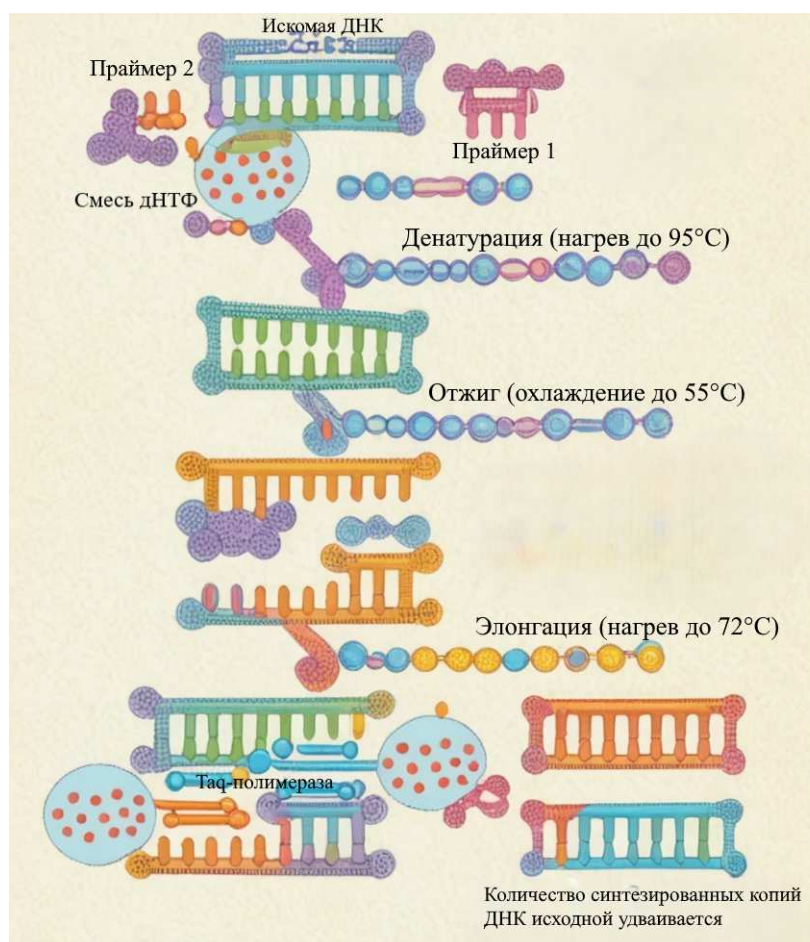


Рисунок 5 – Этапы полимеразной цепной реакции

Установлены три формы детекции – гомозигота по Аллелю 1, гомозигота по Аллелю 2 и гетерозигота. Результаты заносились в сводную таблицу MS Excel 2010 (США) для последующего анализа влияния полиморфизма рассматриваемых генов на продукцию и активность ферментов и цитокинов при поллинозе.

При проведении ПЦР с электрофоретической детекцией (–511T > C IL-1 $\beta$ , –589C > T IL-4, 1188A > C IL-12 $\beta$ , 105Ile > Val GSTP1, –8202A > G MMP9) процесс подготовки амплификационной смеси соответствовал методике изготовления образцов для проведения в режиме реального времени, однако существовали некоторые отличия. Флуоресцентный краситель не добавляли в смесь, а после внесения ДНК прибавляли 25 мкл минерального масла для препятствия выпаривания смеси. Использовался твердотельный термостат «Терцик» (Россия), в который заранее был прогрет до 94 °C. Программа амплификации включала 37 циклов. Продукты ПЦР разделяли горизонтальным электрофорезом в 3 % агарозном геле.

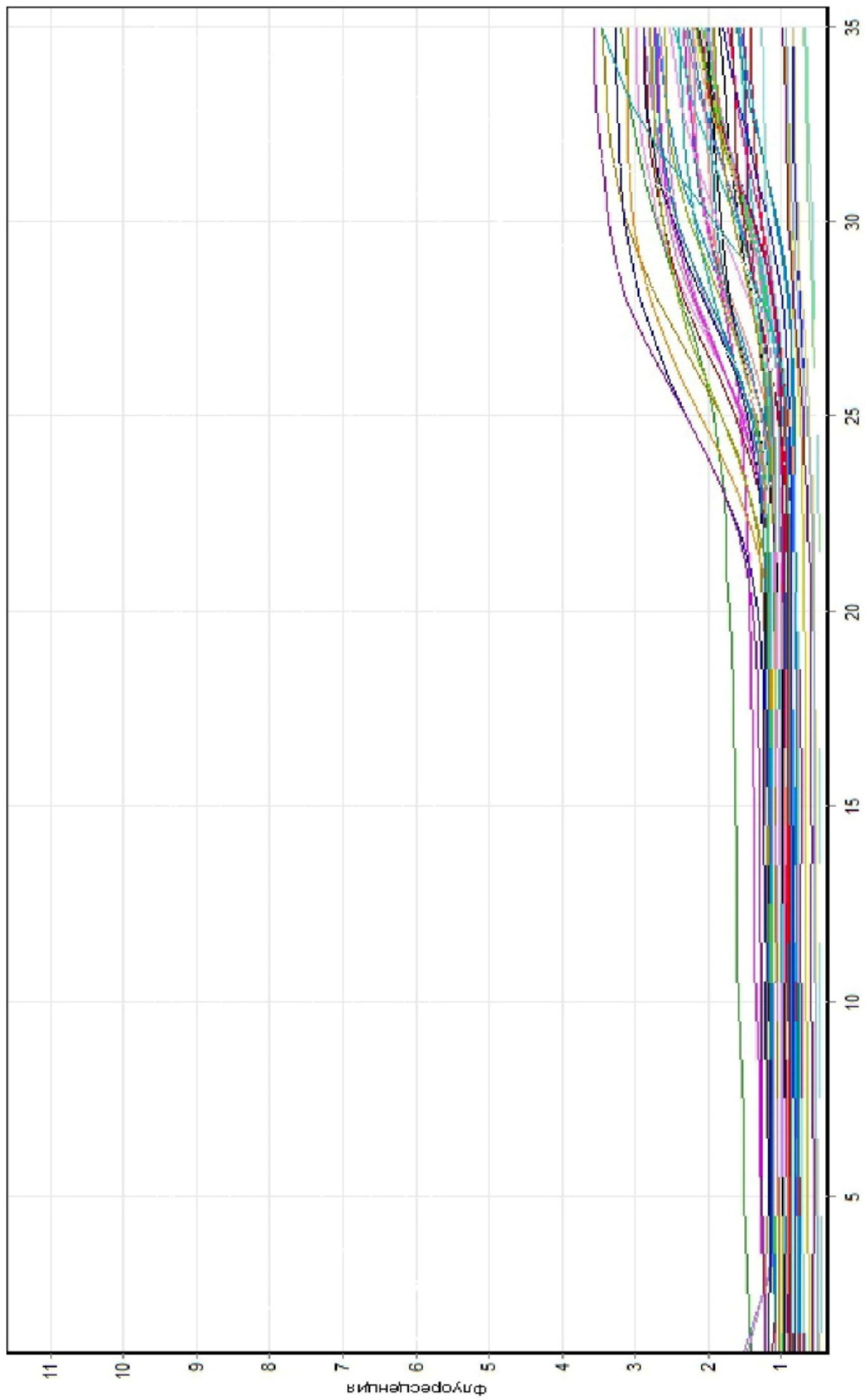


Рисунок 6 – Детекция результатов на амплификаторе Rotor Gene в режиме реального времени (SYBR Green)

Для приготовления 3 % агарозного геля использовалось 3 г агарозы, которую разбавляли в 100 мл дистиллированной воды с 2 мл ТАЕ-буфера(х50). Полученную смесь разогревали до формирования однородной консистенции, а затем прибавляли 10 мкл 1 % раствора бромистого эдития, который позволял визуализировать результат под УФ-светом. При помощи гребенок в геле создавались специальные лунки, куда позднее помещались образцы в объеме 10 мкл, полученные в ходе амплификации. Пластина с гелем устанавливалась в аппарат для горизонтального гель-электрофореза и подключалась к источнику постоянного напряжения. В течение 17 минут отрицательно заряженные молекулы ДНК начинали двигаться в геле от катода к аноду, формируя полосы. По истечению заданного времени пластину переносили в электрофоретическую камеру УФ-трансиллюминатора QUANTUM-ST4 1100-26М (Франция), в котором фрагменты анализируемой ДНК проявлялись в виде светящихся полос при 590 нм (рисунок 7).

По свечению пиков аллелей определялись варианты полиморфизма генов – гомозигота Аллеля 1 (свечение образца только в области Аллеля 1), гомозигота Аллеля 2 (свечение образца только в области Аллеля 2), гетерозигота (свечение образца в области Аллеля 1 и Аллеля 2). Результаты заносились в сводную таблицу MS Excel 2010 (США) для последующего анализа влияния полиморфизма рассматриваемых генов на продукцию и активность ферментов и цитокинов при полинозе.

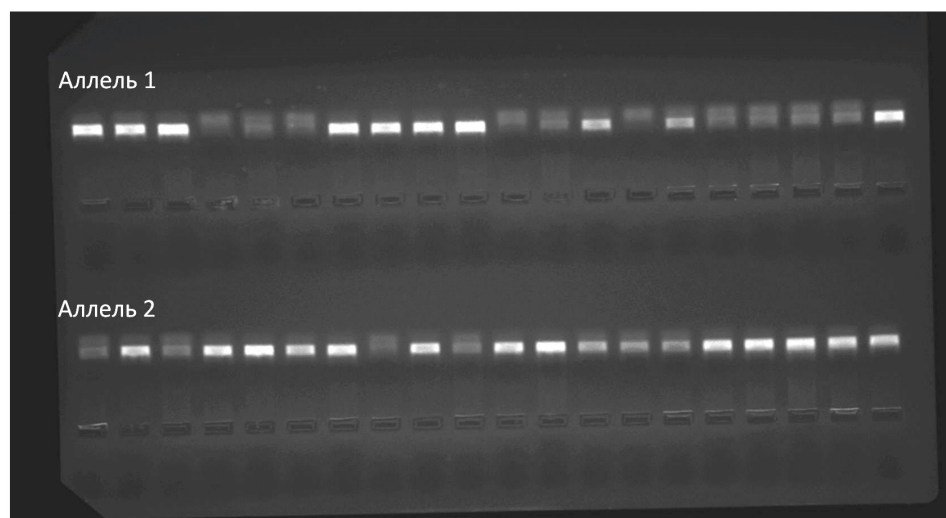


Рисунок 7 – Результат детекции исследуемой смеси  
в УФ-свете методом гель-электрофореза

## 2.4 Аэропалинологические исследования

Аэропалинологический мониторинг направлен на измерения концентрации пылевых зерен и спор грибов в единице объема воздуха. Исследования проведены в Краснодарском крае – самом южном регионе России, расположенном в юго-западной части Северного Кавказа. В крае преобладает умеренно-континентальный климат (среднегодовая температура +11,9 °С, относительная влажность около 71 %) и черноземные почвы, что способствует развитию степной и луговой растительности. Город Краснодар (45,01° с.ш.; 38,97° в.д.), являющийся административным центром края, находится на правом берегу реки Кубань на высоте 25–30 м над уровнем моря [58].

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 специальной улавливающей поверхностью (прозрачная лента с нанесенным раствором силикона), закрепленной на барабане волнометрического пылеуловителя 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, согласно инструктивным данным [78] (рисунок 8, приложение А и Б). Станция мониторинга зарегистрирована в интерактивной карте мира центра аллергии и окружающей среды (ZAUM) при Мюнхенском техническом университете [37]. Рельеф местности, где осуществлялось исследование, имеет пологий, ровный уклон к северо-западу.

Скорость всасывания воздуха в установках составляла 10 л/мин (0,6 куб.м/час = 14,4 куб.м/сутки), что соответствует средней интенсивности дыхания взрослого человека.

Емкость ленты барабана рассчитана на семь суток. По истечении недели барабан менялся, а лента разрезалась на семь частей, что соответствовало одним суткам наблюдений. Препараты готовили с желатиновым гелем, содержащим

фуксин. По оттенку окраски пыцевых зерен можно было судить о наличии клеток. Идентификацию спор микромицетов и пыльцы аллергенных растений выполняли на световом микроскопе Meiji Techno MT5300L (Япония) с привлечением комплекса визуализации «VISION BIO ANALISE» (Австрия) (рисунок 9).



Рисунок 8 – Пыльцеуловители Lanzoni VPPS 2000 и ПКР-БИО



Рисунок 9 – Анализ пыльцы под микроскопом Meiji Techno x40

За весь период исследования было изготовлено и проанализировано 1101 фиксированных микропрепарата.

Площадь анализируемого микропрепарата рассчитывалась согласно формуле (8) и составила  $672 \text{ мм}^2$  ( $14 \text{ мм} \times 48 \text{ мм}$ ):

$$S_{\text{общ}} = a \times b, \quad (8)$$

где  $S_{\text{общ}}$  – общая площадь микропрепарата,  $\text{мм}^2$ ;

$a$  – длина микропрепарата, мм;

$b$  – ширина микропрепарата, мм.

Подсчет аэроаллергенов проводили 12 непрерывными транссектами, расположенными регулярно, через 4 мм друг от друга, перпендикулярно продольной оси образца, что соответствовало интервалу пыления и спороношения за каждые два часа (рисунок 10).

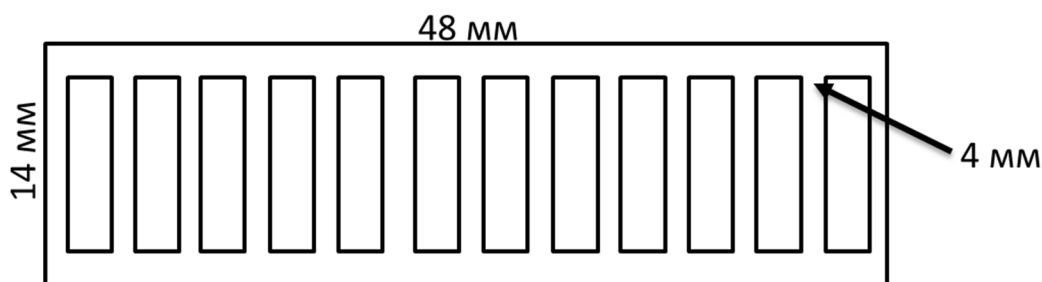


Рисунок 10 – Схема подсчета аэроаллергенов на микропрепарате

Для оценки содержания пыльцевых зерен анализировалось не менее 20 % от общей площади микропрепарата ( $14 \text{ мм} \times 1 \text{ мм} \times 12 = 168 \text{ мм}^2 \times 100 \% : 672 \text{ мм}^2 = 25 \%$ ) и рассчитывалось согласно формуле (9):

$$S_{\text{ан}} = \frac{L \times B(d) \times N \times 100 \%}{S_{\text{общ}}}, \quad (9)$$

где  $S_{\text{ан}}$  – площадь анализируемого микропрепарата в %;

$L$  – длина анализируемого участка, мм;

$B(d)$  – ширина транссекты (диаметр поля зрения), мм;

$N$  – число транссект;

$S_{\text{общ}}$  – общая площадь микропрепарата,  $\text{мм}^2$ .

На основании результатов количественного подсчета пыльцы и спор на микропрепарате выполнялся пересчет содержания на единицу объема воздуха ( $1 \text{ м}^3$ )

в соответствии с рекомендациями Мейер-Меликян [78]. Полученные значения ежедневного анализа концентрации пыльцы в атмосфере воздуха заносились в бланки, на основе которых были составлены календари пыления аллергенных растений и спороношения микромицетов г. Краснодар за 2022–2025 гг.

## 2.5 Статистическая обработка

Для оформления результатов аэропалинологического исследования – подсчета, построения графиков и формирования календарей пыления использовали специализированную программу «AeRobiology» v. 4.2.2 с применением языка программирования R v. 4.3.2 (<https://cran.rproject.org/>), а также программу MS Excel 2010 (США).

Статистическая обработка результатов проведенных биохимических и генетических исследований также осуществлялась в среде R v. 4.3.2. Количественные переменные описывали с помощью медианы и интерквартильного размаха (Me (Q1, Q3)). Биохимические показатели проверялись на соответствие нормальному распределению с применением критерия Колмогорова-Смирнова (более 50 пациентов) и Шапиро-Уилка (менее 50 пациентов). При межгрупповом сравнении показателей, несоответствующих нормальному распределению, анализ проводился с использованием непараметрического теста Манна-Уитни. Для сравнения более трех групп исследования использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. При наличии статистически значимых результатов проводили попарные сравнения с помощью критерия Геймса-Хоуэла с поправкой на множественные сравнения (метод Холма). Корреляционный анализ исследуемых групп осуществлялся с расчетом непараметрического коэффициента Спирмена. Межгрупповой сравнительный анализ частот генотипов выполняли с использованием таблиц сопряженности с расчетом критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера, а для

снижения вероятности ложноположительных результатов вводили поправку Бонферрони. Для проверки соответствия распределения генотипов анализировалось по закону Харди-Вайнберга. Оценку силы и статистической значимости выявленных различий производили путем вычисления отношения шансов (ОШ) с указанием 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**ГЛАВА 3.****ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СДВИГОВ ПРИ ПОЛЛИНОЗЕ****3.1 Особенности изменения активности ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, уровень процессов свободно-радикального окисления и эндогенной интоксикации при поллинозе**

Проведено исследование состояния системы про- /антиоксиданты и уровня ЭИ у лиц, страдающих поллинозом различной формы и тяжести течения заболевания в период обострения, в ходе которых были выявлены определенные особенности изучаемых показателей относительно группы условно здоровых добровольцев, выступающих в роли группы сравнения (контрольная группа).

На первом этапе работы исследованы биохимические показатели, отражающие степень оксидативной нагрузки и параметры функционирования ферментного звена системы АОЗ и БТК: (СОД, КАТ, Г-S-T); выраженность процессов СРО и ЭИ (МДА, ООА, ССЭ) в группах наблюдения (лица, страдающие сезонными АЗ) у которых на фоне аллергической реакции активируются процессы воспаления, гиперкатаболизма и кумуляция в тканях, а также биологических жидкостях токсических метаболитов. Для оценки их изменений относительно физиологических показателей также соответствующие показатели изучены в группе сравнения (таблица 2, рисунок 11).

Установлено, в группе исследования показатели ООА, а также уровень МДА, активность СОД и КАТ статистически достоверно превышали таковые значения в группе контроля ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о наличии прооксидантной нагрузки и ОС у лиц, страдающих сезонными АЗ. Стоит отметить, что особо выраженные изменения касались уровня МДА, превышавшего таковые показатели в группе контроля более чем в 3,1 раза ( $p < 0,001$ ). Это указывает на значимую

Таблица 2 – Сравнительная характеристика группы контроля с группой исследования по биохимическим показателям

| Показатель                                       | Контрольная группа<br>(n = 115) | Исследуемая группа<br>(n = 154) | p-value |
|--------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------|
| ООА (%)                                          | 5,91 (0,00; 20,14)              | 73,24 (55,92; 84,64)            | < 0,001 |
| МДА (мкМоль/л)                                   | 8,17 (4,93; 11,78)              | 25,51 (19,69; 35,06)            | < 0,001 |
| СОД (усл. ед.)                                   | 71,42 (62,87; 77,18)            | 84,09 (76,51; 94,96)            | < 0,001 |
| КАТ (нмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мг Hb) | 38,87 (35,67; 41,72)            | 43,52 (37,52; 50,79)            | < 0,001 |
| Г-S-T (мкмоль/мин/мг Hb)                         | 39,86 (36,29; 43,06)            | 26,94 (21,71; 30,71)            | < 0,001 |
| ССЭ (усл. ед.)                                   | 48,50 (42,01; 58,55)            | 38,03 (30,20; 50,62)            | < 0,001 |

активацию процессов СРО в организме наблюдаемых пациентов с АЗ сопровождающуюся образованием и накоплением в биологических жидкостях высоко уровня токсичных промежуточных и конечных продуктов ПОЛ, таких как МДА, которые является отражением формирования стойкого и выраженного ОС. Данные результаты подтверждаются также другим комплексным объективным показателем уровня дисбаланса в системе про- / антиоксиданты в сторону развития ОС – ООА, который в 12,4 раз был выше у лиц с аллергией относительно контрольной группы условно здоровых лиц ( $p < 0,001$ ).

Основными эндогенными компонентами системы АОЗ выступают антиоксидантные ферменты первой и второй линии защиты – СОД и КАТ, которые препятствуют накоплению АФК и формированию ОС в организме. При анализе данных показателей у лиц, страдающих сезонной аллергией, выявлена повышенная активность данных ферментов. Так, концентрация СОД в крови исследуемой группы лиц с установленным аллергическим компонентом в среднем составила 84,09 усл. ед., что на 17,7 % превышает результаты контроля ( $p < 0,001$ ). Активность КАТ в этой группе наблюдения составила 43,52 нмоль H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/мг Hb, что превышает показатели группы здоровых лиц на 12,0 % ( $p < 0,001$ ). Важно отметить, что умеренный рост активности СОД и КАТ указывает на возможную компенсаторную реакцию систему АОЗ, которая, однако, может быть недостаточна для подавления формирующегося ОС. На фоне повышения СОД и КАТ наблюдалось снижение

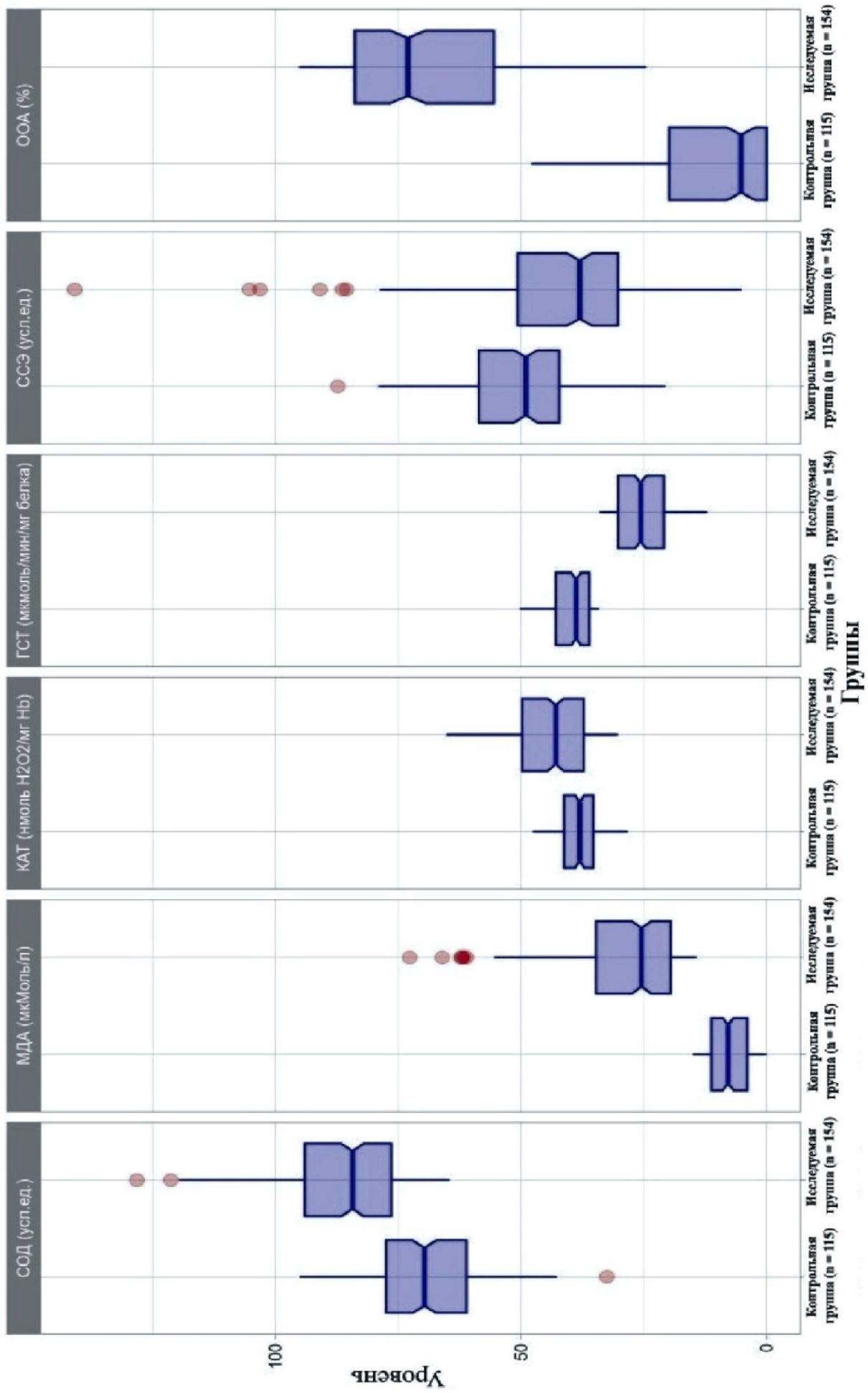


Рисунок 11 – Уровень биохимических показателей в группе исследования и группе контроля

активности фермента СБТК и АОЗ – Г-S-T. Так, в исследуемой группе активность Г-S-T составила 26,94 мкмоль/мин/мг Hb, что на 47,9 % ниже медианных показателей контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Снижение активности данного фермента может свидетельствовать о понижении общей АОА, менее эффективном обезвреживании продуктов СРО эндогенного происхождения и ксенобиотиков с прооксидантными свойствами, накоплении обширного ряда эндогенных субстратов, определяющих реакцию воспаления в организме, повышению количества потенциально опасных аллергенных молекул, отягощая течение заболевания, так как основная роль изучаемого фермента Г-S-T – обезвреживание потенциально токсичных веществ. Проведенными исследованиями, направленными на изучение уровня СРО, ПОЛ и ЭИ, также выявлены нарушения в мембранных комплексах клеток крови, прежде всего эритроцитов, отличающихся относительным «долгожительством» у лиц, страдающих сезонной аллергией, которые были выявлены на основании определения показателей ССЭ, отражающей наличие в организме патобиохимических сдвигов гомеостаза, в т.ч., ЭИ. При сравнении данного показателя у группы лиц с сезонными АЗ фиксируется снижение ССЭ относительно контроля на 27,5 % ( $p < 0,001$ ), что может быть проявлением повышенной жесткости клеточных мембран эритроцитов и накоплению на них продуктов гиперкатаболизма, обладающих в той или иной мере выраженности токсичностью, что подтверждает наличие ЭИ в организме наблюдаемых пациентов с аллергией.

Для более детального изучения метаболических сдвигов и направленности изменения биохимических показателей в зависимости от типа нозологии на втором этапе работы сравнивались данные в подгруппах наблюдаемых лиц с различным фенотипом заболевания как между собой (таблица 3, рисунок 12), так и относительно контрольной группы. Фенотип заболевания строился на основании имеющейся симптоматики заболевания и установленного диагноза профильными специалистами.

В результате проведенных исследований установлено, у пациентов всех наблюдаемых подгрупп с сезонными АЗ отмечаются статистически значимые

повышения средних значений изучаемых биохимических показателей по сравнению с группой контроля, кроме ООА, уровень которой также повышен, но при этом имеет статистически незначимый характер.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика подгрупп исследования по биохимическим показателям

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Поллиноз без БА<br>(n = 76)                | БА<br>(n = 39)                | Поллиноз +БА<br>(n = 39)                  | Группа<br>контроля<br>(n = 115) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|
| СОД (усл.ед.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 81,35<br>(73,63; 89,16) **\$ <sup>^^</sup> | 87,37<br>(80,15; 103,16) **\$ | 87,01<br>(78,74; 103,43) ** <sup>^^</sup> | 71,42<br>(62,87; 77,18)         |
| КАТ<br>(нмоль Н <sub>2</sub> О <sub>2</sub> /<br>мг Нб)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 39,11<br>(34,57; 43,56) *\$ <sup>^</sup>   | 47,34<br>(41,76; 52,29) *\$   | 47,93<br>(42,80; 51,86) * <sup>^</sup>    | 38,87<br>(35,67; 41,72)         |
| МДА<br>(мкМоль/л)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 24,22<br>(17,43; 31,06) ***\$              | 26,79<br>(22,28; 37,58) ***\$ | 25,66<br>(22,59; 38,88) ***               | 8,17<br>(4,93; 11,78)           |
| ССЭ (усл.ед.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 35,11<br>(29,96; 44,23) *** <sup>^^</sup>  | 42,88<br>(30,39; 48,71) ***   | 43,76<br>(32,86; 66,93) *** <sup>^^</sup> | 48,50<br>(42,01; 58,55)         |
| Г-S-T<br>(мкМоль /<br>мин / мг Нб)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 29,47<br>(24,94; 31,68) *\$ <sup>^</sup>   | 22,59<br>(17,80; 26,87) *\$   | 21,39<br>(17,48; 25,09) * <sup>^</sup>    | 39,86<br>(36,29; 43,06)         |
| ООА (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 70,74<br>(57,67; 82,18)                    | 72,99<br>(55,69; 84,45)       | 80,52<br>(48,38; 86,69)                   | 5,91<br>(0,00; 20,14)           |
| Примечание – «*» – 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). |                                            |                               |                                           |                                 |

Необходимо также отметить, что при проведении попарных сравнений в подгруппах наблюдаемых пациентов с АЗ как с изолированной формой БА, так с коморбидной – Поллиноз+БА, ни в одном из исследуемых показателей не установлено статистически значимых различий, изменения отмечены лишь между подгруппой наблюдаемых лиц с БА и Поллиноз без БА, а также Поллиноз без БА и сочетанием Поллиноз+БА.

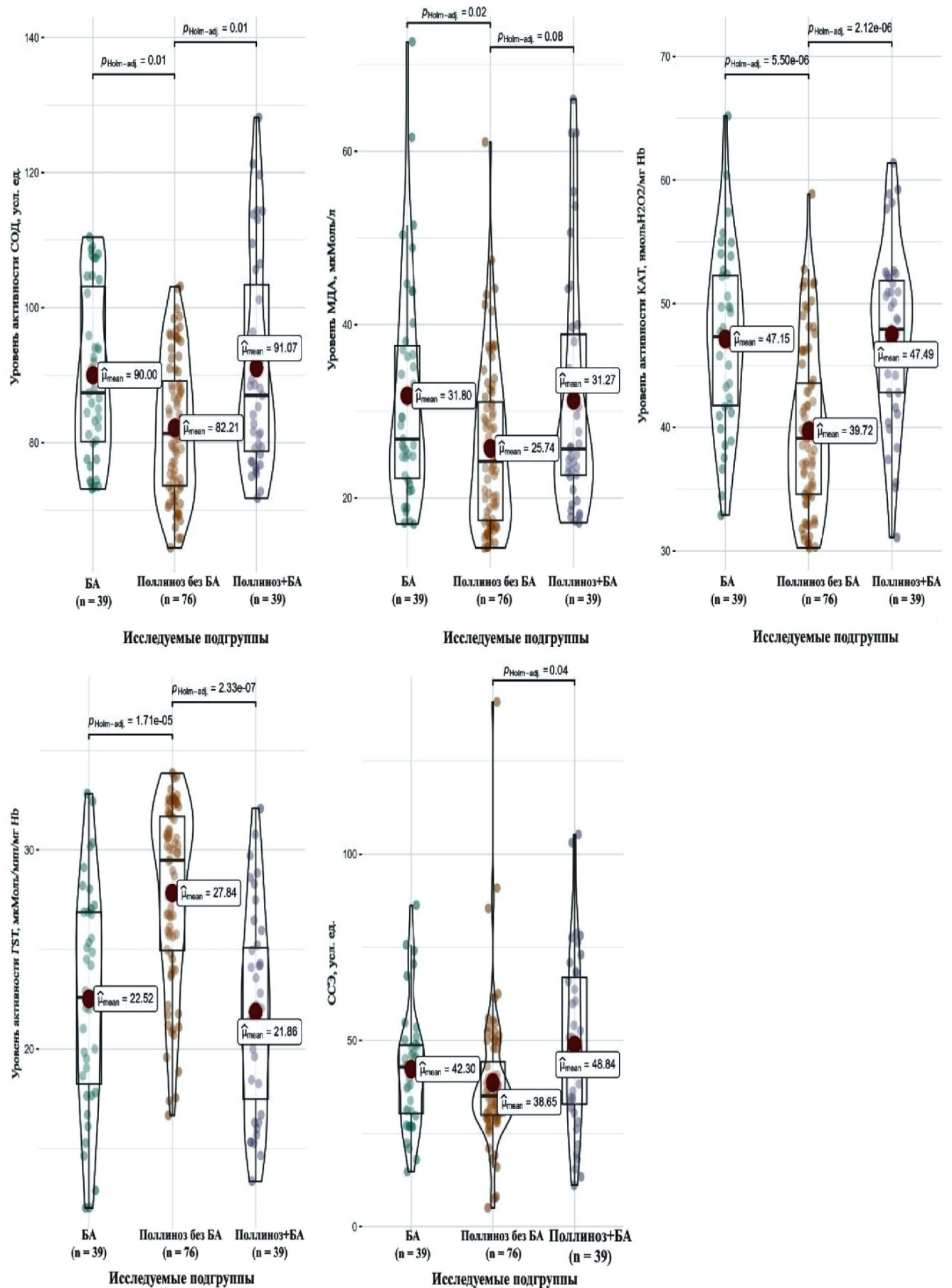


Рисунок 12 – Уровень биохимических показателей в подгруппах пациентов с ПОЛЛИНОЗОМ

При сравнении в подгруппах показателей ферментов системы АОЗ (КАТ и СОД) наиболее высокие показатели были отмечены у наблюдаемых лиц с отягощенной формой заболевания – БА и Поллиноз+БА, что может указывать на более значительную активацию ферментативного звена компонентов АОС у данных подгрупп пациентов. Так, активность СОД в подгруппах лиц с БА и Поллиноз+БА на 22,3 % и 21,8 % соответственно превышала данные показатели группы контроля и, в среднем, на 7,15 % были выше уровня СОД подгруппы лиц с Поллинозом ( $p < 0,01$ ). Аналогичная ситуация выявлена относительно фермента КАТ. Активность изучаемого фермента в подгруппах наблюдаемых лиц с 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 ( $p < 0,001$ ).

Уровень МДА, как одного из основных маркеров процесса ПОЛ в организме, во всех рассматриваемых подгруппах лиц с АЗ, статистически достоверно превышал показатели контрольной группы ( $p < 0,05$ ), при этом между подгруппами медианное значение изменялось незначительно. Это может свидетельствовать о стойкой активации процессов СРО на фоне аллергических реакций у пациентов всех исследуемых подгрупп, в результате которых формируется большое количество промежуточных и конечных продуктов избыточной пероксидации, приводя к формированию выраженного ОС и временной ЭИ организма. Наибольшая концентрация МДА наблюдалась в подгруппе лиц с БА (26,79 мкМоль/л), что 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 составил 25,66 мкМоль/л, что в 3,1 раз превышал медианные значения группы здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Незначительно превышающий показатель МДА в подгруппе лиц с БА возможно обусловлен тем, что у пациентов с длительным хроническим заболеванием (изолированная форма БА) за счет повышения работы системы АОЗ стабилизируются окислительные процессы на определенном уровне, но это может приводить к истощению резервов АОС в результате

постоянного напряжения в условиях повышенного фона реактивных форм кислорода. При изолированном поллинозе интермиттирующее обострение может способствовать частичному восстановлению АОС в межсезонье, при этом воспаление у лиц с коморбидной патологией может быть менее выраженным вне сезона пыления, что делает систему АОЗ более эффективной в период обострения, так как могут мобилизоваться ранее не использованные резервы. Это может способствовать ограничению активации процессов ПОЛ при обострении заболевания и снижению уровня образования и накопления МДА, как отражение адаптивных возможностей организма человека.

Еще один маркер ОС и ЭИ в организме – ССЭ, в исследуемых подгруппах статистически достоверно был ниже относительно показателей контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Наименьший показатель ССЭ был выявлен в подгруппе Поллиноз без БА, значение которого на 38,1 % было ниже результатов здоровых лиц и на 24,6 % меньше медианных значений в подгруппе Поллиноз+БА ( $p < 0,05$ ). Наиболее высокие показатели фиксировались в подгруппах изолированной БА и Поллиноз+БА, превышающие на 13,1 % и 10,8 % соответственно значения контроля ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать об перестройке защитных систем организма вследствие постоянного хронического воспаления, из-за чего мембраны эритроцитов оказываются более устойчивы к острому повреждению и показатели ССЭ снижаются в меньшей степени, чем у пациентов с поллинозом.

Отмечается также выраженная тенденция снижения активности Г-S-T в исследуемых подгруппах относительно показателей контроля ( $p < 0,001$ ). Наиболее низкий средний показатель установлен в подгруппе БА+Поллиноз – активность Г-S-T составила 21,39 мкмоль/мин/мг Нб, что на 86,3 % меньше результата, полученного в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Уровень Г-S-T в подгруппе БА был равен 22,59 мкмоль/мин/мг Нб, а в подгруппе Поллиноз без БА – 29,47 мкмоль/мин/мг Нб, что на 76,4 % и на 35,3 % соответственно ниже среднего показателя группы здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). При сравнении показателей между подгруппами выявлено, уровень Г-S-T в подгруппе Поллиноз без БА был

выше на 37,8 % относительно подгруппы Поллиноз+БА и на 23,3 % группы БА ( $p < 0,001$ ). Это может свидетельствовать о том, что длительный и интенсивный ОС, характерный особенно для коморбидной патологии, ведет к частичной инактивации и/или ингибированию анализируемого фермента и, возможно, подавлению его экспрессии, приводя к еще большему развитию ОС в организме.

Таким образом, в данных подгруппах, а также группе сезонных АЗ в целом, наблюдается в той или иной мере выраженности дисбаланс в системах АОЗ, БТК (повышение уровня СОД, КАТ, МДА, ООА и снижение уровня Г-S-T, ССЭ), что свидетельствует о развитии стойкого ОС, когда компенсаторные механизмы (СОД, КАТ) уже задействованы, но являются недостаточными для предотвращения индуцированных метаболических сдвигов. Возникает ЭИ на фоне реализовавшихся повреждений клеточных мембран, которая является прямым результатом избыточного ПОЛ (высокий уровень МДА) и неадекватной работы СБТК (низкая активность Г-S-T). Установлено, у лиц с БА и Поллиноз+БА рассматриваемые показатели имеют наибольший сдвиг, в особенности это относится к СОД, КАТ, Г-S-T и ССЭ. При этом пациенты в подгруппе Поллиноз без БА отличаются менее выраженными изменениями показателей АОЗ относительно других подгрупп. Это может свидетельствовать о том, что более тяжелая форма течения заболевания (БА), а также коморбидность (Поллиноз+БА), особенно хроническая форма заболеваний, оказывает наиболее неблагоприятный эффект на АОС организма.

Имеющиеся сдвиги у пациентов с ОС не только могут оказывать негативное влияние на течение биохимических процессов, но и на генетический аппарат клеток организма, связанный с нарушениями структуры или функции ДНК, РНК и белковых соединений. Это связано с тем, что ряд АФК, прежде всего, гидроксильный радикал может проникать через ядерные мембраны и напрямую действовать на хроматин, вызывая окислительную модификацию в различных участках ДНК, в том числе и ответственных за синтез компонентов защитно-адаптационных систем, таких как АОЗ и СБТК [98, 107].

### 3.2 Особенности сдвигов в иммунологических показателях при поллинозе

Изучив активность ферментов систем АОЗ и БТК, а также уровень процессов СРО и ПОЛ, с целью более детального понимания механизмов развития, тяжести течения, степени сдвигов в регуляторных и функциональных отделах защитно-адаптационных систем, прежде всего иммунной системы при АЗ, проведено определение количественного содержания общего IgE и наиболее важных в динамике развития аллергии про- / противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО $\alpha$ ) методом ИФА. ИФА проводился при использовании сыворотки крови наблюдаемых лиц с аллергическим анамнезом и контрольной группы – условно здоровых доноров. Результаты исследования отражены в таблице 4 и на рисунках 13–16.

Таблица 4 – Сравнение пациентов с сезонной аллергией и контрольной группой по иммунологическим показателям

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Исследуемая группа<br>(n = 154) | Подгруппа Поллиноз без БА<br>(n = 76) | Подгруппа БА<br>(n = 39)    | Подгруппа Поллиноз + БА<br>(n = 39) | Контрольная группа<br>(n = 115) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| IgE<br>(МЕ/мл)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 278,34<br>(141,06;552,20)**     | 208,01<br>(110,97;543,41)**\$         | 300,85<br>(183,82;510,30)** | 373,56<br>(206,5;574,90)**\$        | 10,12<br>(0,00; 21,74)          |
| IL-4<br>(пг/мл)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 6,33<br>(2,44;12,88)**          | 5,39<br>(1,27;11,86)***               | 9,70<br>(3,08;14,07)***     | 11,09<br>(4,65;13,98)*              | 1,85<br>(1,00; 3,38)            |
| TNF- $\alpha$<br>(пг/мл)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 3,18<br>(2,13;5,08)**           | 2,42<br>(1,41;3,25)*\$\$\$^           | 4,01<br>(2,54;5,64)**^      | 5,14<br>(3,44;6,69)**\$\$\$         | 2,15<br>(0,90; 2,73)            |
| IL-10<br>(пг/мл)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 12,18<br>(4,52;14,54)**         | 11,48<br>(1,66;14,50)**               | 11,74<br>(5,35;13,93)**     | 13,26<br>(4,8;15,00)**              | 2,77<br>(1,30; 4,43)            |
| Примечание – «*» – различия между исследуемой подгруппой и контрольной группой при $p < 0,05$ («**» – при $p < 0,001$ ); «^» – 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 $p < 0,001$ ). |                                 |                                       |                             |                                     |                                 |

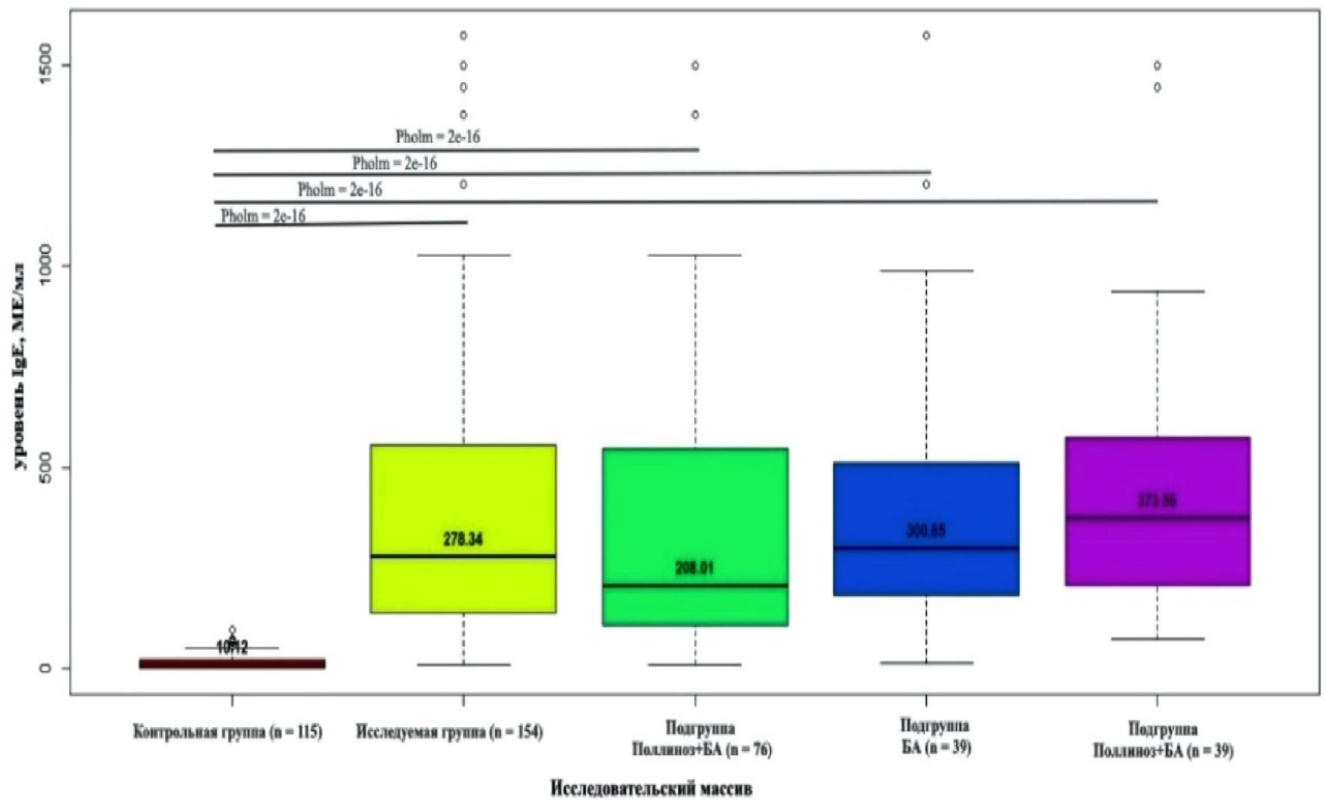


Рисунок 13 – Сравнение показателя общего IgE (МЕ/мл) среди подгрупп с сезонной аллергией и контрольной группой

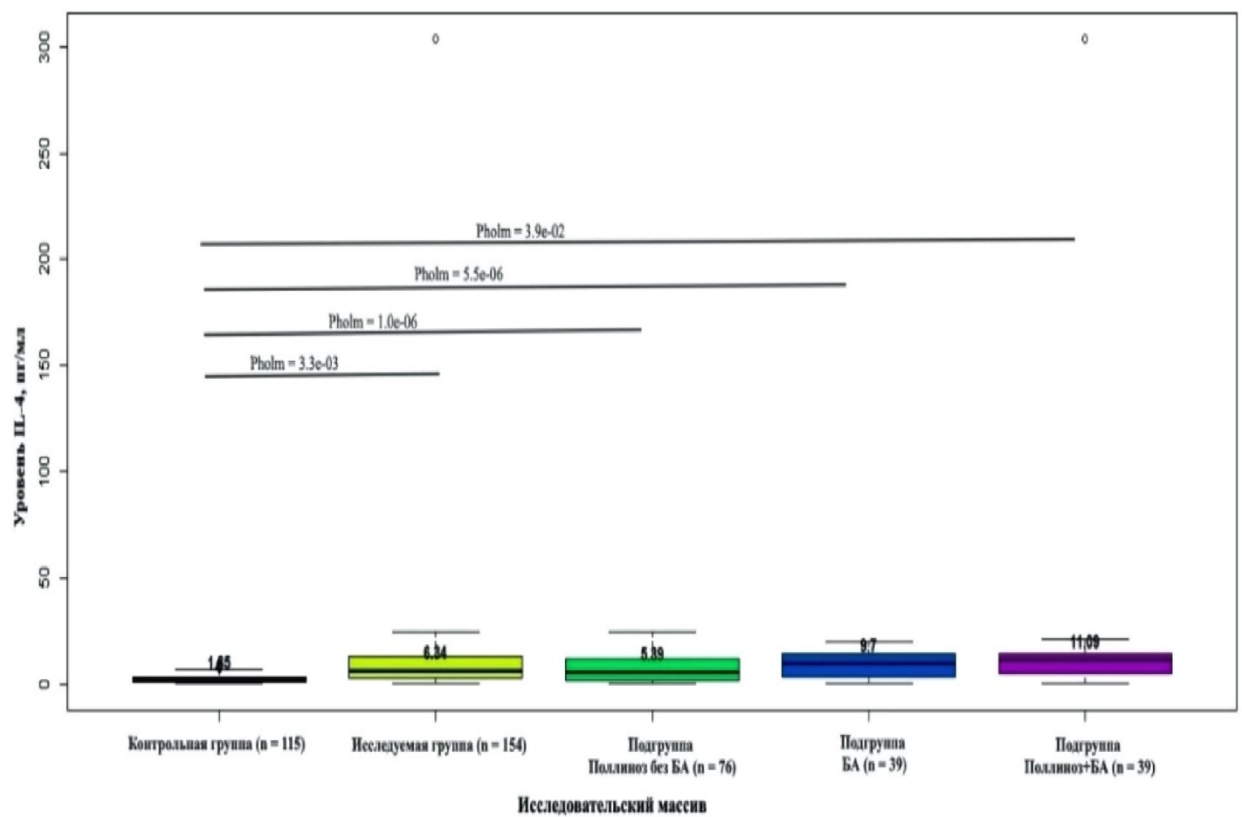


Рисунок 14 – Сравнение показателя IL-4 (пг/мл) у групп с сезонной аллергией и контрольной группой

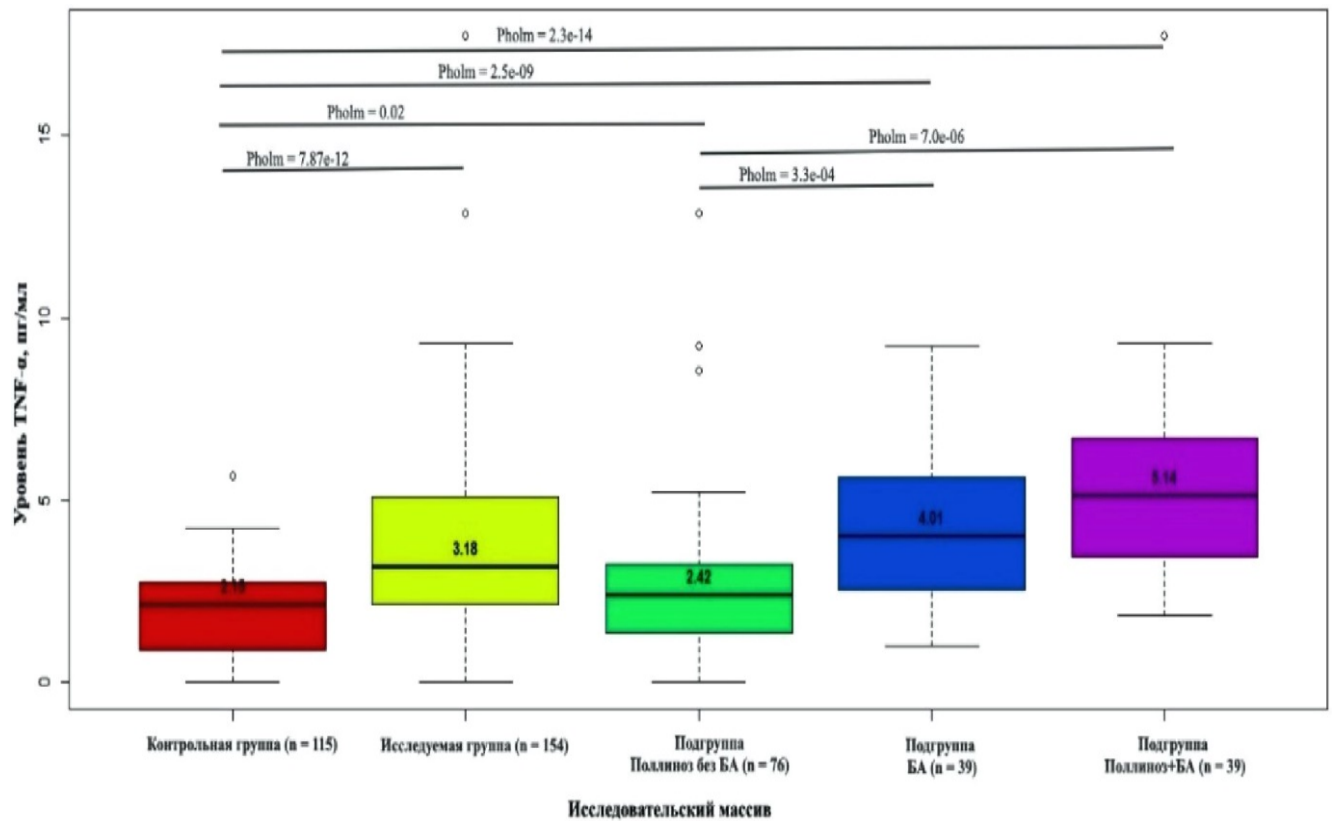


Рисунок 15 – Сравнение показателя TNF- $\alpha$  (пг/мл) у групп с сезонной аллергией и контрольной группой

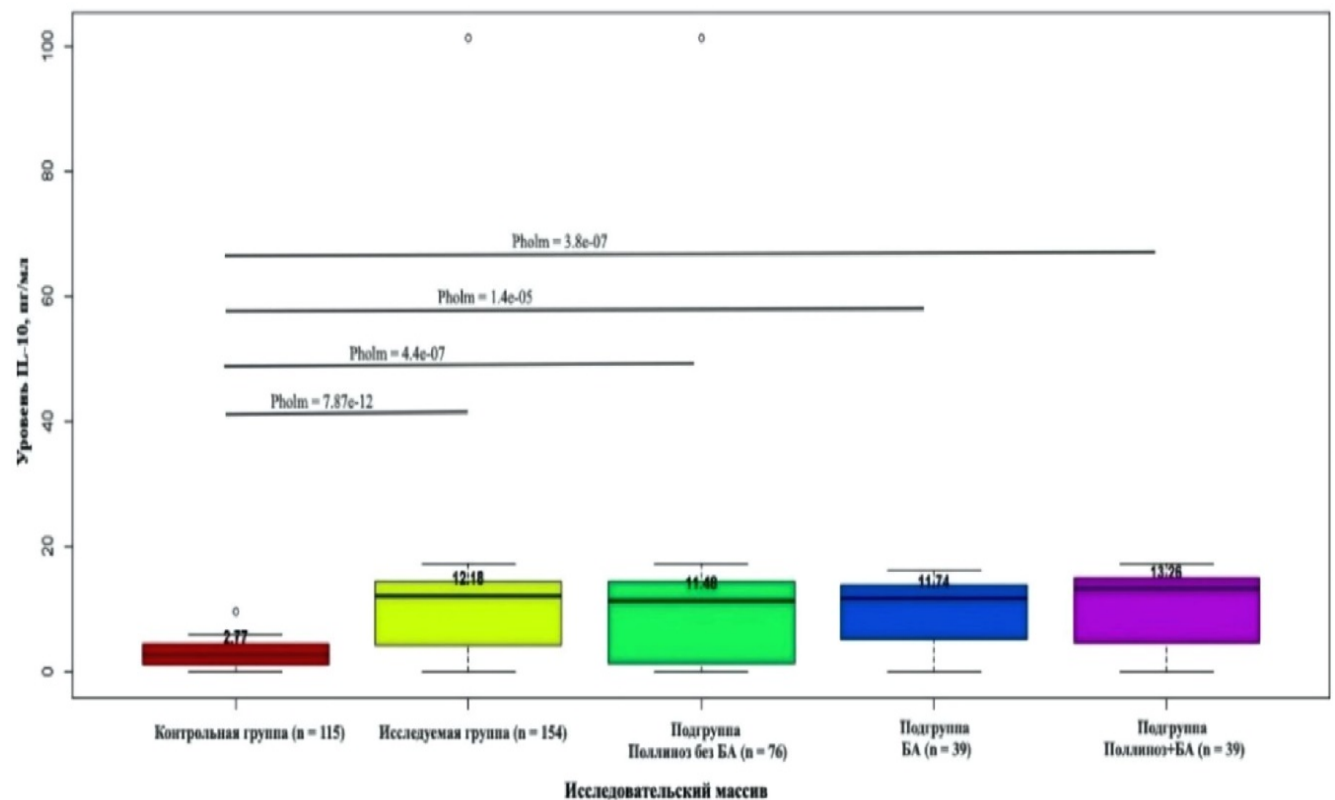


Рисунок 16 – Сравнение показателя IL-10 (пг/мл) у групп с сезонной аллергией и контрольной группой

При сравнении показателей общей группы пациентов, страдающих поллинозом, с контрольной группой были выявлены статистически значимые различия в показателях общего IgE (в 27,5 раза,  $p < 0,001$ ), IL-4 (в 3,4 раза,  $p < 0,001$ ), TNF- $\alpha$  (на 32,4 %,  $p < 0,001$ ) и IL-10 (в 4,4 раза,  $p < 0,001$ ) в сторону повышения уровня цитокинов у лиц с сезонными АЗ, что свидетельствует о выраженном напряжении в иммунной системе организма.

При проведении сравнительного анализа изучаемых показателей в подгруппах установлено, что наиболее высокое содержание общего IgE в крови фиксировалось у лиц, имеющих отягощенное течение АЗ (поллиноз+БА). Данный показатель превышал медианные значения контрольной группы в 36,9 раз ( $p < 0,001$ ) и на 79,6 % был выше показателей пациентов в группе Поллиноз без БА ( $p < 0,05$ ). Уровень общего IgE в сыворотке крови у лиц с изолированной формой БА (в 29,7 раза) и пациентов с поллинозом (в 20,5 раза) также статистически достоверно превышал показатели условно здоровых добровольцев ( $p < 0,001$ ). Представленные результаты свидетельствуют о том, что в данных подгруппах лиц, с различными вариантами течения АЗ, наблюдается выраженная реакция иммунной системы, связанная с активацией системного воспаления атопической природы (БА+Поллиноз), сдвигами в системе про- / антиоксиданты, которые затрагивая, прежде всего, верхние и нижние дыхательные пути, приводят к более интенсивному Th2-иммунному ответу и характеризуется значительно повышенным уровнем общего IgE.

Показатели противовоспалительного цитокина IL-4 внутри исследуемых подгрупп были повышены относительно показателей лиц контрольной группы. Наибольший медианный показатель наблюдался в подгруппе пациентов с коморбидной патологией (поллиноз+БА) – в 6,0 раз превышая значения здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). У лиц с изолированной формой БА концентрация IL-4 в 5,2 раза была выше медианных значений контрольной группы ( $p < 0,001$ ), а у лиц с поллинозом без БА – в 2,9 раза выше показателей здоровых добровольцев ( $p < 0,001$ ). Данные результаты свидетельствуют о проявлении аллергического Th2-опосредованного воспаления. Повышение концентрации в крови данного

провоспалительного цитокина является отражением активности центрального звена аллергического каскада – чем сильнее сенсibilизация, больше объем вовлеченной тканевой массы и чем активнее Th2-ответ, тем выше уровень ИЛ-4, что обеспечивает переключение системы иммунитета на продукцию IgE, дегрануляцию тучных клеток и эозинофильную инфильтрацию слизистой.

Показатели провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  в исследуемых подгруппах были также повышены. Наибольшее содержание TNF- $\alpha$  наблюдалось в подгруппе Поллиноз+БА, в 2,4 раза превышая показатели контрольной группы ( $p < 0,001$ ) и в 2,1 раза выше медианных значений подгруппы лиц с поллинозом, без отягощения БА ( $p < 0,001$ ). Концентрация данного провоспалительного цитокина была повышена в подгруппе с изолированной формой БА на 46,4 % относительно показателей группы здоровых добровольцев ( $p < 0,001$ ) и на 39,6 % относительно подгруппы Поллиноз без БА ( $p < 0,001$ ). Наименьшее изменение показателя TNF- $\alpha$  наблюдалось в подгруппе лиц с поллинозом без отягощения БА – на 11,2 % меньше медианных значений контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Изменения концентрации цитокина TNF- $\alpha$  отражает степень прогрессирующего тканевого повреждения, кислородной недостаточности и вовлечения новых клеточных популяций в патогенез аллергического Th2-зависимого воспаления, что наиболее выражено представлено у лиц с коморбидной формой течения заболевания (Поллиноз+БА), где затрагиваются как верхние, так и нижние дыхательные пути, приводя к развитию системного воспаления аллергической природы.

Наибольшее содержание противовоспалительного IL-10 также фиксировалось у лиц с сочетанной формой пыльцевой аллергии (поллиноза+БА) относительно данных контрольной группы (в 4,8 раза,  $p < 0,001$ ), что, возможно, говорит о максимальной мобилизации противовоспалительных резервов организма, как фактора, направленного на снижение гиперактивации Th2-иммунного ответа. Концентрация IL-10 подгруппы БА также была высокой – в 4,2 раза превышала показатели контрольной группы ( $p < 0,001$ ), тогда как в подгруппе лиц с поллинозом количественное содержание IL-10 было наименьшим из анализируемых подгрупп, при этом также в 4,1 раза превышала медианные значения группы условно здоровых лиц контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, в исследуемой группе лиц с аллергопатологией наблюдается повышенный уровень общего IgE, IL-4 и TNF- $\alpha$ , что свидетельствует о стойком, системном воспалении аллергического генеза в организме, при котором прослеживается попытка регуляции метаболических гомеостатических нарушений за счет повышенной продукции противовоспалительного IL-10, однако из-за выраженности провоспалительного звена системы про- / противовоспалительные цитокины, и возможного наличия неблагоприятных изменений в генетическом аппарате, данный контроль недостаточен, что проявляется более тяжелым течением болезни у лиц с заболеваниями дыхательных путей и наглядно демонстрируется в подгруппе с коморбидной формой течения заболевания (Поллиноз+БА).

### **3.3 Выявление взаимосвязи маркера развития аллергии (концентрация общего иммуноглобулина Е) и выраженности перекисного окисления липидов (уровня малонового диальдегида) у лиц с поллинозом**

На основании проведенных биохимических исследований и полученных результатов с целью выявления зависимости степени тяжести развития сезонной аллергии (уровень общего IgE в сыворотке) и нарастанием ОС (уровень МДА в гемолизате) в организме, осуществлен корреляционный анализ, результаты отражены на рисунке 17.

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.

Полученные результаты подтвердили взаимосвязь развития и нарастания тяжести АЗ с ОС в организме, вследствие этого основной маркер ПОЛ – уровень МДА в крови можно рекомендовать в качестве дополнительного диагностического маркера развития и оценки степени тяжести поллиноза.

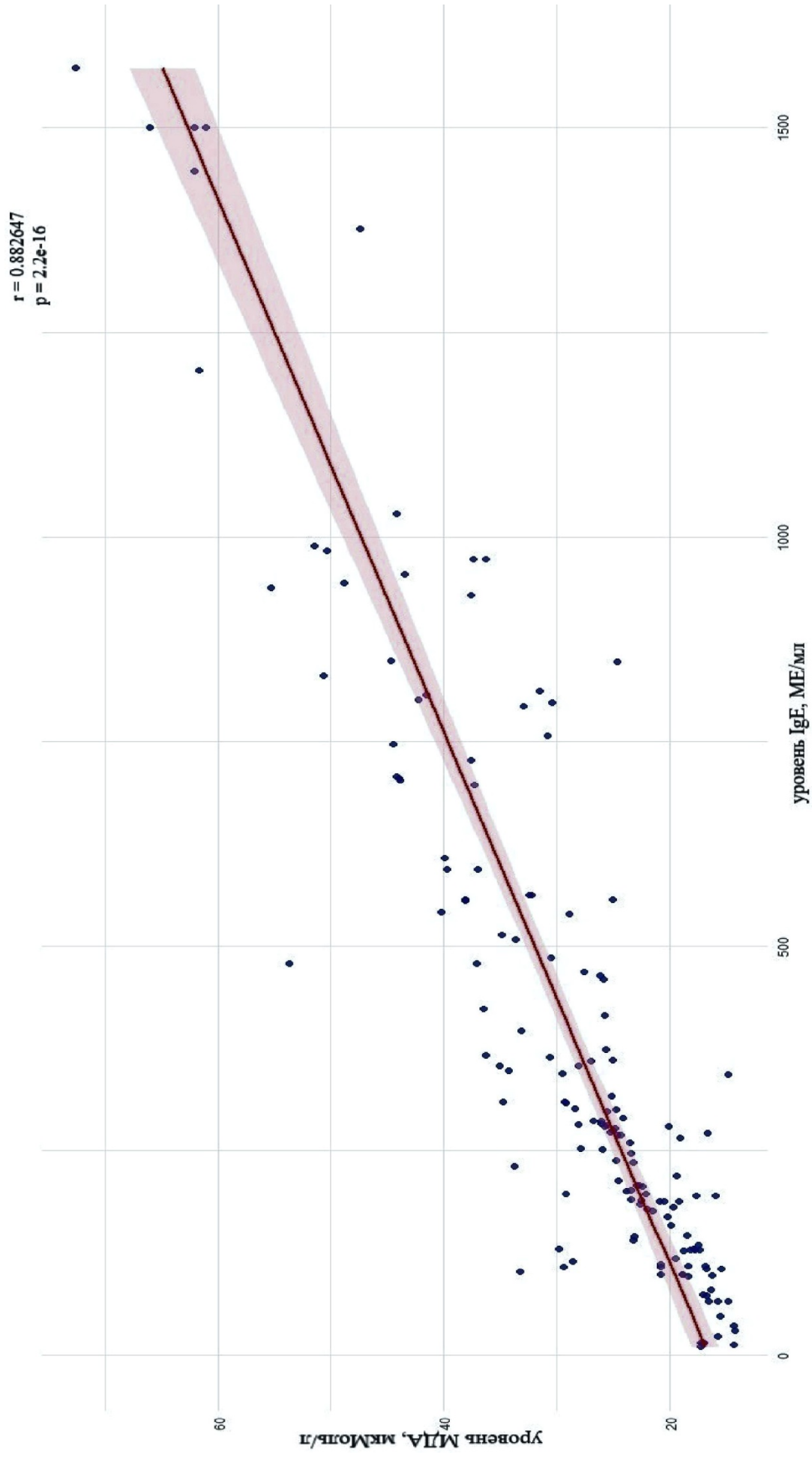


Рисунок 17 – График корреляционной связи уровня малнового диальдегида с общим иммуноглобулином Е в крови у лиц с сезонной аллергией, жителей Краснодарского края

## ГЛАВА 4.

**ОСОБЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ  
С БИОХИМИЧЕСКИМИ И ИМУНОЛОГИЧЕСКИМИ СДВИГАМИ  
ПРИ ПОЛЛИНОЗЕ****4.1 Обоснование выбора изучаемых полиморфизмов генов системы  
биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты  
и иммунологического надзора при поллинозе**

С целью выявления генетически обусловленных причин развития и факторов, определяющих тяжесть течения АЗ, была поставлена задача по выявлению возможных генов-предикторов развития изучаемой патологии. Выполнен информационный поиск и анализ данных, в том числе *in silico*, для оценки характера мутаций, особенностей хромосомной локализации и влияния на экспрессию генов, кодирующих определенные белки системы АОЗ, СБТК и ИН, а также исследование белок-белковых взаимодействий в биологических путях на основании международных БД.

Для установления объектов генетического исследования использовались поисковая интегративная БД, позволяющая изучить ассоциации генов, связанные с определенными заболеваниями на основании собранной биомедицинской информации из мировых ресурсов – GeneCards (<https://www.genecards.org>), а также БД знаний о генетических ассоциациях и эпидемиологии генома человека – HuGE Navigator (<https://phgkb.cdc.gov>).

По результатам анализа представленных выше БД было выявлено, что на развитие и течение поллиноза, как МФЗ, с наибольшей долей вероятности могут оказывать влияние мутации в генах интерлейкинов и матриксных металлопротеиназ, участвующие в специфической и неспецифической защите организма. Это, прежде всего, гены следующих белковых продуктов: IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-12 $\beta$ , MMP9, TNF. Вследствие этого были проведены исследования по

определению полиморфизма генов:  $-511T > C$  IL-1 $\beta$ ,  $-589C > T$  IL-4,  $-592C > A$  IL-10,  $1188A > C$  IL-12 $\beta$ ,  $-308G > A$  TNF $\alpha$ ,  $-8202A > G$  MMP9 у лиц включенных в наблюдение. Помимо этого, для оценки влияния полиморфизма генов системы АОЗ на развитие метаболических сдвигов и ОС при поллинозе были изучены полиморфные локусы генов системы АОЗ и СБТК:  $313 A > G$  (105Ile  $>$  Val) GSTP1,  $58T > C$  SOD2,  $392A > G$  CYP3A4(1A/1B).

На основании БД GTEx (<http://www.gtexportal.org/>), а также анализа научной литературы осуществлялась оценка экспрессии и регуляторного потенциала изучаемых олигонуклеотидных полиморфизмов (SNP), в том числе исследование зависимости влияния SNP на продукцию и активность ферментов, цитокинов, металлопротеиназ при заболеваниях органов дыхания, в том числе АЗ.

По результатам анализа GTEx выявлено, при полиморфизме  $-589C > T$  гена IL-4 (rs2243250) в легких референсный генотип CC преобладает над другими вариациями, приводя к увеличению экспрессии рассматриваемого гена. Гомозиготный генотип альтернативного аллеля T (TT) может приводить к снижению экспрессии гена IL-4 в легких (рисунок 18).

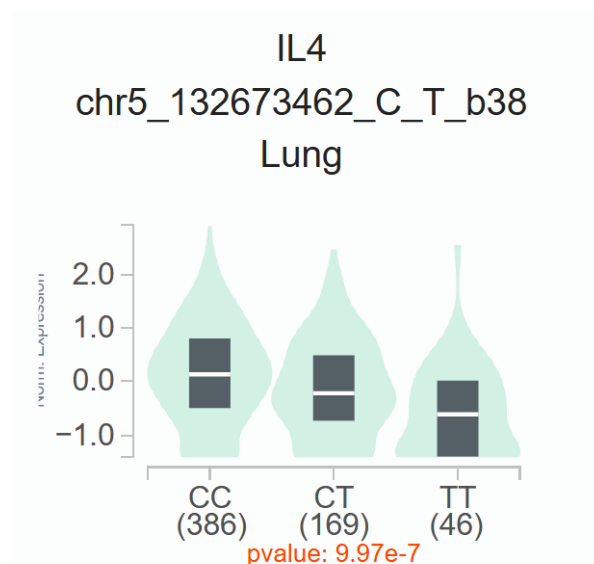


Рисунок 18 – Влияние полиморфизма  $-589C > T$  (rs2243250) на экспрессию гена IL-4 в легких (<http://www.gtexportal.org/>)

В отношении полиморфизма  $313A > G$  гена GSTP1 (Ile105Val, rs1695) было установлено, что доминирующим генотипом являлся GG, который преобладал над GA и AA вариантами, повышая экспрессию гена GSTP1 в легких. В свою

очередь, гомозиготный генотип AA ассоциировался с более низким уровнем экспрессии гена GSTP1 в легких (рисунок 19).

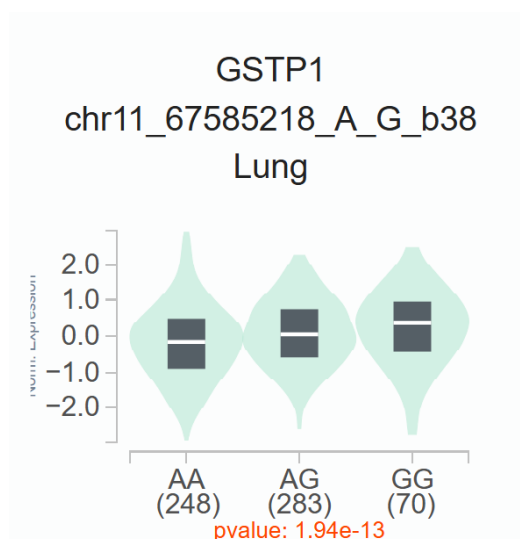


Рисунок 19 – Влияние полиморфизма 313 A > G (Ile105Val, rs1695) на экспрессию гена GSTP1 в легких (<http://www.gtexportal.org/>)

Данных о влиянии полиморфизмов  $-511T > C$  гена IL-1 $\beta$  (rs16944),  $-592C > A$  гена IL-10 (rs1800872),  $1188A > C$  гена IL-12 $\beta$  (rs3212227),  $-308G > A$  гена TNF $\alpha$  (rs1800629),  $-8202A > G$  гена MMP9 (rs11697325),  $58T > C$  гена SOD2 (rs1141718),  $392A > G$  гена CYP3A4(1A/1B) (rs2740574) не было обнаружено на портале GTEx.

Согласно данным научной литературы, полиморфизм  $-511T > C$  гена IL-1 $\beta$  (rs16944) ассоциирован с повышением экспрессии данного гена при наличии T-аллеля (генотипы TT и TC) [28, 74]. Китайскими и российскими учеными установлено, что полиморфный вариант  $-592C > A$  гена IL-10 (rs1800872) в гомозиготном состоянии (AA) сопровождался снижением экспрессии цитокина IL-10 по сравнению с генотипом CC [51, 117]. В случае полиморфизма  $1188A > C$  гена IL-12 $\beta$  (rs3212227) аллель C, в особенности гомозиготном состоянии (CC), индуцирует экспрессию гена, повышая продукцию IL-12 $\beta$  [155]. По данным эпидемиологических исследований, генотипы GA и AA, по сравнению с генотипом GG, при полиморфизме  $-308G > A$  гена TNF $\alpha$  (rs1800629) демонстрируют более высокий уровень экспрессии данного гена [10, 18]. Результаты исследований полиморфизма  $-8202A > G$  гена MMP9 (rs11697325) неоднозначны: в одних

проводимых исследованиях экспрессия гена повышалась при генотипе АА, в других – при наличии аллеля G повышался уровень MMP9, либо статистически значимой взаимосвязи не было обнаружено, что требует дальнейших исследований [76, 83]. Согласно ранее проводимым исследованиям выявлено, что при полиморфизме 58T > C гена SOD2 (rs1141718) происходит изменение аминокислоты изолейцина на треонин в синтезируемом ферменте [148]. Это снижает активность SOD2, так как фермент свою основную функцию выполняет в митохондриях, а замена аминокислоты влияет на его транспорт из цитоплазмы в матрикс митохондрий. Можно отметить информацию о том, что генотип ТТ может повышать экспрессию гена, увеличивая тем самым уровень продукции SOD2, а генотип СС – снижать экспрессию гена и активность рассматриваемого фермента [86].

Ряд проводимых научных исследований доказывают, что при полиморфизме 392A > G гена CYP3A4(1A/1B) (rs2740574), генотип GG усиливает экспрессию гена и связан с повышенным риском развития многих заболеваний, в том числе аллергической природы [19, 133].

Выборку исследуемых SNP генов осуществляли с помощью онлайн-сервиса STRING (<https://string-db.org/>). На основе данного ресурса произведен анализ и визуализация данных белок-белковых взаимодействий, а также установлены взаимосвязи белков исследуемых SNP генов в метаболических путях используя данные, полученные из экспериментальных работ, научной литературы и предсказаний *de novo* (рисунок 20).

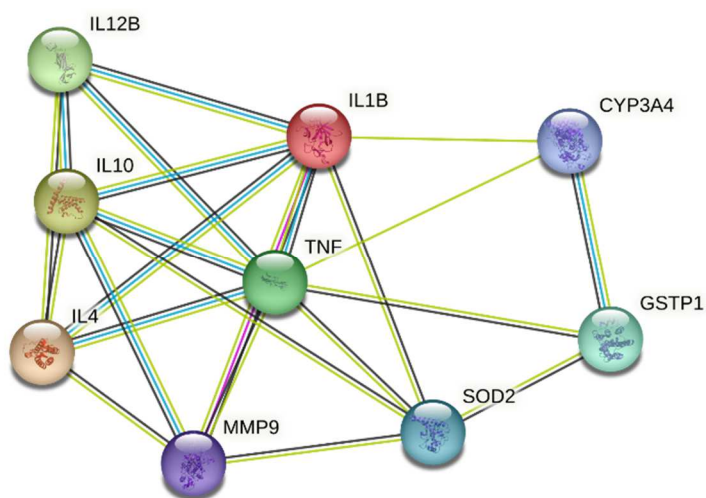


Рисунок 20 – Белковые взаимодействия (<https://string-db.org/>)

На рисунке отражены узлы, состоящие из 9 белков (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-12 $\beta$ , MMP9, TNF, GSTP1, SOD2, CYP3A4), кодируемых определенными генами, SNP которых исследовался в работе. Между белками установлена связь, отраженная в виде линий разного цвета, что показывает их комплексную роль в поддержании гомеостаза организма и/или развития нарушений. Так, бирюзовым цветом выделены взаимодействия, полученные из БД (BioCarta, BioCyc и пр.) – IL-10/IL-1 $\beta$ /IL-12 $\beta$ /TNF, также IL-10/MMP9, IL-4/IL-1 $\beta$ /TNF, CYP3A4/GSTP1. Фиолетовыми линиями отражены взаимодействия, доказанные экспериментальными данными – MMP9/TNF и TNF/IL-1 $\beta$ . Зеленым цветом показаны взаимодействия, которые описаны в научных публикациях (PubMed и пр.) – установлены во всех белковых сочетаниях. Синий цвет показывает взаимосвязь на основании коэкспрессии генов по предсказаниям *de novo* с помощью метода последовательностей Scoring PROtein INteractions (SPRINT) – IL-10/IL-1 $\beta$ /IL-4/IL-12 $\beta$ /TNF/MMP9/SOD2/GSTP1, а также GSTP1/CYP3A4.

В целом можно отметить, что изучаемое межбелковое взаимодействие разделено на два основных кластера. В первый вошли гены ИН (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-12 $\beta$ , TNF), а также АОЗ (SOD2) и металлопротеиназы (MMP9). Второй кластер представлен генами СБТК (CYP3A4 и GSTP1), которые по данным литературных источников имеют связь со всеми генами первого кластера, а также взаимодействуют на основании коэкспрессии генов с SOD2 и TNF.

С помощью онлайн-сервиса STRING и БД GO (<https://geneontology.org>), выявлены основные биологические пути, в которых задействованы рассматриваемые гены, принимающие участие в процессах ОС и ЭИ при поллинозе (таблица 5).

В таблице показана взаимосвязь рассматриваемых генов системы АОЗ, ИН, СБТК в процессах ОС и ЭИ при поллинозе. Данный анализ, на основании вышеуказанных БД, способствует пониманию генетических механизмов развития и течения заболевания, метаболических сдвигов при поллинозе, а также позволяет выявить потенциальные биомаркеры и исследовать новые терапевтические цели для установления возможности дополнительной диагностики, профилактики и лечения рассматриваемых АЗ.

Таблица 5 – Участие генов системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты и иммунного надзора в биологических процессах (<https://string-db.org>)

| Код Gene Ontology (GO) | Биологический процесс                                     | Гены, принимающие участие                                          | Уровень значимости (FDR) |
|------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| GO:0000302             | Ответная реакция на АФК                                   | MMP9, SOD2, GSTP1                                                  | 0,0031                   |
| GO:0042102             | Регуляция пролиферации Т-клеток                           | IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-12 $\beta$                                 | 0,0013                   |
| GO:1903201             | Регуляция гибели клеток, вызванной ОС                     | IL-10, SOD2, TNF                                                   | 0,00054                  |
| GO:0002889             | Регуляция иммуноглобулин-опосредованного иммунного ответа | IL-10, IL-4, TNF                                                   | 0,00012                  |
| GO:0050727             | Регуляция воспалительного ответа                          | IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-12 $\beta$ , TNF, MMP9, GSTP1       | 4,94e-07                 |
| GO:0001817             | Регуляция продукции цитокинов                             | IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-12 $\beta$ , TNF, GSTP1             | 0,00018                  |
| GO:0042981             | Регуляция апоптоза                                        | IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-12 $\beta$ , TNF, MMP9, GSTP1, SOD2 | 7,41e-06                 |
| GO:0006805             | Процессы биотрансформации ксенобиотика                    | GSTP1, CYP3A4                                                      | 0,0385                   |
| GO:0009410             | Реакция на ксенобиотический стимул                        | IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF, SOD2, GSTP1, CYP3A4                     | 7,41e-06                 |

#### **4.2 Исследование полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты и иммунологического надзора при поллинозе**

На основании проведенного литературного и информационного поиска генов-предикторов рассматриваемого заболевания в БД были выделены для

дальнейшего исследования следующие полиморфизмы генов систем АОЗ, СБТК и ИН: –511Т > С IL-1 $\beta$  (rs16944), 589С > Т IL-4 (rs2243250), –592С > А IL-10 (rs1800872), 1188А > С IL-12 $\beta$  (rs3212227), –308G > А TNF $\alpha$  (rs1800629), –8202А > G MMP9 (rs11697325), 58Т > С SOD2 (rs1141718), 392А > G CYP3A4(1A/1B, rs2740574), 313 А > G GSTP1 (Ile105Val, rs1695).

Исследуемый массив был разделен на контрольную группу (условно здоровых добровольцев), исследуемую группу (лица с сезонными АЗ атопической природы) и проведен сравнительный анализ частоты встречаемости генотипов изучаемых полиморфизмов генов системы АОЗ, СБТК и ИН в этих подгруппах (таблица 6).

Таблица 6 – Частота встречаемости генотипов полиморфизмов генов системы АОЗ, СБТК и ИН в исследуемой и контрольных группах

| SNP гена                | Генотип | Частота генотипа (%)<br>Исследуемая группа<br>(n = 154) | Частота генотипа (%)<br>Контрольная группа<br>(n = 115) |
|-------------------------|---------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1                       | 2       | 3                                                       | 4                                                       |
| 511-Т > С IL-1 $\beta$  | ТТ      | 13,0 (20)                                               | 8,7 (10)                                                |
|                         | ТС      | 47,4 (73)                                               | 51,3 (59)                                               |
|                         | СС      | 39,6 (61)                                               | 40,0 (46)                                               |
|                         | pHWE    | 0.8319                                                  | 0.2692                                                  |
| 589-С > Т IL-4          | СС      | 20,1 (31)                                               | 32,2 (37)                                               |
|                         | СТ      | 74,1 (114)                                              | 63,5 (73)                                               |
|                         | ТТ      | 5,8 (9)                                                 | 4,3 (5)                                                 |
|                         | pHWE    | 0.0000                                                  | 0.0005                                                  |
| 592-С > А IL-10         | СС      | 35,1 (54)                                               | 38,3 (44)                                               |
|                         | СА      | 48,7 (75)                                               | 59,1 (68)                                               |
|                         | АА      | 16,2 (25)**                                             | 2,6 (3)                                                 |
|                         | pHWE    | 0.90285                                                 | 0.00014                                                 |
| 1188А > С IL-12 $\beta$ | АА      | 16,2 (25)*                                              | 34,8 (40)                                               |
|                         | АС      | 78,6 (121)**                                            | 57,4 (66)                                               |
|                         | СС      | 5,2 (8)                                                 | 7,8 (9)                                                 |
|                         | pHWE    | 0.0000                                                  | 0.01078                                                 |

Продолжение таблицы 6

| 1                                                                                                              | 2    | 3            | 4         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------|-----------|
| 308-G > A TNF $\alpha$                                                                                         | GG   | 18,2 (28)*   | 41,7 (48) |
|                                                                                                                | GA   | 72,7 (112)*  | 54,8 (63) |
|                                                                                                                | AA   | 9,1 (14)     | 3,5 (4)   |
|                                                                                                                | pHWE | 0.00000      | 0.00236   |
| 105Ile > Val (313A > G)<br>GSTP1                                                                               | AA   | 20,1 (31)    | 26,1 (30) |
|                                                                                                                | AG   | 63,7 (98)    | 65,2 (75) |
|                                                                                                                | GG   | 16,2 (25)    | 8,7 (10)  |
|                                                                                                                | pHWE | 0.00065      | 0.00022   |
| 58T > C SOD2                                                                                                   | TT   | 28,6 (44)**  | 52,2 (60) |
|                                                                                                                | TC   | 67,5 (104)*  | 47,8 (55) |
|                                                                                                                | CC   | 3,9 (6)      | 0,0 (0)   |
|                                                                                                                | pHWE | 0.0000       | 0.0008    |
| 392A > G CYP3A4(1A/1B)                                                                                         | AA   | 20,8 (32)**  | 56,5 (65) |
|                                                                                                                | AG   | 74,0 (114)** | 41,7 (48) |
|                                                                                                                | GG   | 5,2 (8)      | 1,7 (2)   |
|                                                                                                                | pHWE | 0.00000      | 0.03874   |
| 8202-A > G MMP9                                                                                                | AA   | 24,0 (37)    | 20,0 (23) |
|                                                                                                                | AG   | 51,3 (79)    | 62,6 (72) |
|                                                                                                                | GG   | 24,7 (38)    | 17,4 (20) |
|                                                                                                                | pHWE | 0.7468       | 0.00666   |
| Примечание – «*» – различия между исследуемой и контрольной группами при $p < 0,01$ («**» – при $p < 0,001$ ). |      |              |           |

Между исследуемой и контрольной группами выявлены статистически значимые изменения в генотипах полиморфизма 592-C > A гена IL-10, 1188A > C гена IL-12 $\beta$ , 308-G > A гена TNF $\alpha$ , 58T > C гена SOD2, 392A > G гена CYP3A4 (1A/1B).

Так, полиморфизм 592-C > A гена IL-10 показал статистически достоверное повышение частоты встречаемости генотипа AA в исследуемой группе в 6,2 раза

относительно контрольной ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 11,686$ ; ОШ = 7,194; 95 % ДИ: 2,110–38,201). Это может свидетельствовать, что дефицит противовоспалительного цитокина – IL-10, обусловленный мутациями, связанными с генотипом АА, может являться не только дополнительным фактором риска развитию АЗ вообще, но и приводить к усилению ОС и более тяжелому течению АЗ в организме, за счет снижения антиоксидантных и цитопротективных возможностей, что также подтверждалось рядом других научных исследований [2, 104].

При исследовании полиморфизма 1188А > С гена IL-12 $\beta$  было установлено статистически значимое повышение частоты встречаемости гетерозиготного генотипа АС у «аллергиков» относительно здоровых лиц (в 1,4 раза) ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 12,955$ ; ОШ = 2,712; 95 % ДИ: 1,543–4,816). Это позволяет рассматривать как дополнительный предиктор риска развития сезонной аллергии у лиц данным генотипом, так как при снижении продукции IL-12, за счет наличия аллеля А, ослабляется активность Th1-звена, являющегося естественным противовесом Th2-ответу, способствуя развитию и поддержанию аллергического воспаления, а также формируется более интенсивная клеточная инфильтрация и, как следствие, развитие оксидативного повреждения тканей, что было показано в ряде зарубежных исследований [44, 118, 136, 166].

При исследовании полиморфизма 308G > А гена TNF $\alpha$  гетерозиготный генотип GA у наблюдаемых лиц с АЗ также статистически достоверно превышал показатели контроля (в 1,3 раза) ( $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 8,553$ ; ОШ = 2,194; 95 % ДИ: 1,280–3,788). Гиперпродукция данного провоспалительного интерлейкина, обусловленная наличием альтернативного А-аллеля в генотипе, может способствовать более выраженному воспалительному ответу организма, накоплению АФК и, как следствие, активации NF- $\kappa$ B/AP-1, с дальнейшей гиперэкспрессией гена TNF $\alpha$ , приводящей к новой продукции TNF $\alpha$  – формирование порочного круга, что отягощает течение заболевания [166].

При анализе данных по изучению полиморфизма 58-T > С гена SOD2 гетерозиготный генотип ТС в группе пациентов в 1,4 раза встречался чаще, чем у здоровых лиц ( $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 9,778$ ; ОШ = 2,262; 95 % ДИ: 1,338–3,848). Согласно

анализу научной литературы, ранее проводимыми исследованиями было установлено, что наличие альтернативного аллеля С в генотипе приводит к понижению активности фермента. То есть, у лиц с носительством гетерозиготного генотипа возможно отягощение течения болезни за счет генетически обусловленного снижения антиоксидантного иммунорегуляторного потенциала в организме [84].

Генотип AG при полиморфизме 392A > G гена CYP3A4 (1A/1B) наиболее статистически достоверно чаще встречался в исследуемой группе, превышая в 1,8 раз показатели группы контроля ( $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 34,471$ ; ОШ = 4,824; 95 % ДИ: 2,808–8,288). Мутация в данном ферменте приводит к накоплению АФК, изменению баланса эйкозаноидов и других медиаторов воспаления, усилению аллергической реакции, что подтверждается результатами проводимых ранее исследований [19, 100, 127].

Статистически значимых различий между исследуемой и контрольной группами по полиморфизму 313A > G (105Ile > Val) гена GSTP1, 511-T > C гена IL-1 $\beta$ , 589-C > T гена IL-4, 8202-A > G гена MMP9 не было обнаружено.

Для определения частоты встречаемости генотипов изучаемых полиморфных вариантов генов относительно АЗ с различной степенью тяжести течения заболевания, исследуемая группа была разделена на подгруппы и сопоставлена с контрольной (таблица 7).

Установлены статистически значимые изменения в генотипах полиморфизмов генов СБТК, АОЗ и ИН в исследуемых подгруппах относительно контрольной группы. Так, «мутантный» генотип AA при полиморфизме 592-C > A гена IL-10 в 4,0 раза достоверно чаще встречался в подгруппе Поллиноз без БА ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 2,991$ ; ОШ = 4,046; 95 % ДИ: 0,990–16,528) и в 7,9 раз в подгруппе Поллиноз+БА ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 7,382$ ; ОШ = 7,822; 95 % ДИ: 1,834–33,366), а также в 9,8 раз в подгруппе БА ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 15,490$ ; ОШ = 16,296; 95 % ДИ: 3,724–71,310) по сравнению с контрольной группой. Наличие мутаций в гене IL-10 может стать причиной снижения резерва противовоспалительных систем и, как следствие, АОЗ организма, что может быть дополнительной причиной отягчения

Таблица 7 – Распределение генотипов при полиморфизмах генов СБТК, АОЗ и ИН в контрольной группе и исследуемых подгруппах

| SNP гена                            | Генотип | Частота генотипа (%)<br>Поллиноз без БА<br>(n = 76) | Частота генотипа (%)<br>БА<br>(n = 39) | Частота генотипа (%)<br>Поллиноз+БА<br>(n = 39) | Частота генотипа (%)<br>Контрольная группа<br>(n = 115) |
|-------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1                                   | 2       | 3                                                   | 4                                      | 5                                               | 6                                                       |
| 511-T ><br>C IL-1 $\beta$           | TT      | 13,2 (10)                                           | 15,4 (6)                               | 10,2 (4)                                        | 8,7 (10)                                                |
|                                     | TC      | 46,0 (35)                                           | 46,2 (18)                              | 51,3 (20)                                       | 51,3 (59)                                               |
|                                     | CC      | 40,8 (31)                                           | 38,5 (15)                              | 38,5 (15)                                       | 40,0 (46)                                               |
|                                     | pHWE    | 0.98044                                             | 0.87593                                | 0.47540                                         | 0.2692                                                  |
| 589-C ><br>T IL-4                   | CC      | 18,4 (14)                                           | 23,1 (9)                               | 20,5 (8)                                        | 32,2 (37)                                               |
|                                     | CT      | 72,4 (55)                                           | 74,3 (29)                              | 76,9 (30)                                       | 63,5 (73)                                               |
|                                     | TT      | 9,2 (7)                                             | 2,6 (1)                                | 2,6 (1)                                         | 4,3 (5)                                                 |
|                                     | pHWE    | 0.00006                                             | 0.00056                                | 0.00023                                         | 0.0005                                                  |
| 592-C ><br>A IL-10                  | CC      | 38,2 (29)                                           | 23,1 (9)                               | 38,5 (15)                                       | 38,3 (44)                                               |
|                                     | CA      | 51,3 (39)                                           | 51,3 (20)                              | 41,0 (16)                                       | 59,1 (68)                                               |
|                                     | AA      | 10,5 (8)*                                           | 25,6 (10)***                           | 20,5 (8)***                                     | 2,6 (3)                                                 |
|                                     | pHWE    | 0.33254                                             | 0.86946                                | 0.34195                                         | 0.00014                                                 |
| 1188A ><br>C IL-12 $\beta$          | AA      | 19,7 (15)*                                          | 10,3 (4)**                             | 15,4 (6)*                                       | 34,8 (40)                                               |
|                                     | AC      | 73,7 (56)*                                          | 84,6 (33)**                            | 82,0 (32)*                                      | 57,4 (66)                                               |
|                                     | CC      | 6,6 (5)                                             | 5,1 (2)                                | 2,6 (1)                                         | 7,8 (9)                                                 |
|                                     | pHWE    | 0.00001                                             | 0.00001                                | 0.00003                                         | 0.01078                                                 |
| 308-G ><br>A TNFa                   | GG      | 13,2 (10)***                                        | 20,5 (8)*                              | 25,6 (10)                                       | 41,7 (48)                                               |
|                                     | GA      | 85,5 (65)***^^^                                     | 46,2 (18)^^^\$                         | 74,4 (29)*\$                                    | 54,8 (63)                                               |
|                                     | AA      | 1,3 (1)^^^                                          | 33,3<br>(13)***^^^\$\$\$               | 0,0 (0)\$\$\$                                   | 3,5 (4)                                                 |
|                                     | pHWE    | 0.00000                                             | 0.70094                                | 0.00022                                         | 0.00236                                                 |
| 105Ile ><br>Val (313A ><br>G) GSTP1 | AA      | 21,0 (16)                                           | 7,7 (3)                                | 30,8 (12)                                       | 26,1 (30)                                               |
|                                     | AG      | 58,0 (44)                                           | 82,0 (32)                              | 56,4 (22)                                       | 65,2 (75)                                               |
|                                     | GG      | 21, 0 (16)                                          | 10,3 (4)                               | 12,8 (5)                                        | 8,7 (10)                                                |
|                                     | pHWE    | 0.16867                                             | 0.00006                                | 0.30059                                         | 0.00022                                                 |

Продолжение таблицы 7

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2    | 3            | 4         | 5          | 6         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------|-----------|------------|-----------|
| 58T ><br>C SOD2                                                                                                                                                                                                                                                                                    | TT   | 21,0 (16)*** | 38,5 (15) | 33,3 (13)  | 52,2 (60) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | TC   | 71,1 (54)**  | 61,5 (24) | 66,7 (26)  | 47,8 (55) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | CC   | 7,9 (6)*     | 0,0 (0)   | 0,0 (0)    | 0,0 (0)   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | pHWE | 0.00010      | 0.00551   | 0.00179    | 0.0008    |
| 392A ><br>G CYP3A4<br>(1A/1B)                                                                                                                                                                                                                                                                      | AA   | 15,8 (12)*** | 28,2 (11) | 23,1 (9)** | 56,5 (65) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | AG   | 78,9 (60)*** | 69,2 (27) | 69,2 (27)  | 41,7 (48) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | GG   | 5,3 (4)      | 2,6 (1)   | 7,7 (3)    | 1,7 (2)   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | pHWE | 0.00000      | 0.00261   | 0.00901    | 0.03874   |
| 8202-A ><br>G MMP9                                                                                                                                                                                                                                                                                 | AA   | 23,7 (18)    | 23,1 (9)  | 25,6 (10)  | 20,0 (23) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | AG   | 52,6 (40)    | 48,7 (19) | 51,3 (20)  | 62,6 (72) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | GG   | 23,7 (18)    | 28,2 (11) | 23,1 (9)   | 17,4 (20) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | pHWE | 0.64636      | 0.88543   | 0.86946    | 0.00666   |
| Примечание – «*» – различия между исследуемой и контрольной группами при $p < 0,05$ («**» – при $p < 0,01$ , «***» – $p < 0,001$ ); «^^^» – различия между группой Поллиноз без БА и БА при $p < 0,001$ ; «\$» – различия между группой БА и Поллиноз+БА при $p < 0,05$ («\$\$\$» – $p < 0,001$ ). |      |              |           |            |           |

течения АЗ [2, 104]. Полиморфизм 1188-A > C гена IL-12 $\beta$  характеризовался преобладанием гетерозиготного варианта генотипа (АС) в исследуемых подгруппах пациентов относительно контрольной группы условно здоровых лиц. Так, генотип АС в подгруппе Поллиноз без БА встречался в 1,3 раза чаще ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 4,729$ ; ОШ = 2,263; 95 % ДИ: 1,133–4,520) относительно данного генотипа в контроле. Несколько выше частота встречаемости данного генотипа оказалась в подгруппах БА ( $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 8,113$ ; ОШ = 5,000; 95 % ДИ: 1,649–15,165) и Поллиноз+БА ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,229$ ; ОШ = 3,232; 95 % ДИ: 1,242–8,411) – в 1,4 раза превышая показатели здоровых добровольцев. Это доказывает, что наличие гетерозиготного генотипа АС у лиц с мутациями в гене IL-12 $\beta$ , может являться одной из причин развития сезонных АЗ.

Полиморфизм 308-G > A гена TNF $\alpha$  характеризовался статистически достоверным повышением частоты встречаемости генотипов GA и AA в

исследуемых подгруппах относительно контрольной группы. Генотип GA в 1,6 раз выявлялся чаще в подгруппе Поллиноз без БА ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 17,291$ ; ОШ = 4,952; 95 % ДИ: 2,306–10,636) по отношению к контролю и в 1,9 раз по отношению к подгруппе БА ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 2,906$ ; ОШ = 2,889; 95 % ДИ: 0,995–8,391). В коморбидной отягощенной подгруппе (Поллиноз+БА) гетерозиготный генотип GA встречался в 1,2 раза чаще относительно здоровых лиц ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 3,065$ ; ОШ = 2,210; 95 % ДИ: 0,982–4,972) и в 1,6 раз чаще в подгруппе БА ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,353$ ; ОШ = 1,289; 95 % ДИ: 0,429–3,872). При этом генотип AA в подгруппе БА составил 33,3 % и статистически достоверно чаще встречался, чем в контрольной группе (в 9,5 раз) ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 21,669$ ; ОШ = 19,500; 95 % ДИ: 5,067–75,043), а также подгруппы Поллиноз без БА ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 6,177$ ; ОШ = 16,250; 95 % ДИ: 1,736–152,093). В подгруппе Поллиноз+БА генотипа AA не было выявлено. Таким образом, можно отметить, что носительство аллеля A можно расценивать предиктор риска развития поллиноза с дифференциальной фенотипической экспрессией: гомозиготный «мутантный» генотип AA ассоциирован с развитием фенотипа БА, а генотип GA – к поллинозу, включая коморбидный вариант с БА. Указанные ассоциации опосредованы формированием порочного воспалительного круга, из-за гиперпродукции медиатора, приводящего к повреждению митохондрий и накоплению АФК с последующей гиперэкспрессией гена TNF $\alpha$ .

При анализе полиморфизма 58-T > C гена SOD2 выявлено статистически значимое превышение частоты встречаемости генотипа TC и CC в подгруппе Поллиноз без БА. Так, гетерозиготный генотип TC в 1,5 раза встречался чаще чем в контрольной группе ( $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 14,264$ ; ОШ = 3,682; 95 % ДИ: 1,889–7,175). Это может свидетельствовать о том, что наличие альтернативного аллеля C предрасполагает к развитию поллиноза у носителя данного генотипа в гене SOD2, так как сниженная митохондриальная защита делает клетки дыхательных путей более уязвимыми к повреждению. Расчет статистической достоверности «мутантного» гомозиготного генотипа CC не был произведен, так как в других сопоставляемых группах/подгруппах не был выявлен данный генотип (0,0 %), что

требует расширения выборки при дальнейшем исследовании для установления влияния генотипа СС на заболеваемость поллинозом.

Гетерозиготный генотип AG, при исследовании полиморфизма 392-A > G гена CYP3A4(1A/1B), статистически достоверно чаще встречался в подгруппе Поллиноз без БА (в 1,9 раз) ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 28,553$ ; ОШ = 6,771; 95 % ДИ: 3,285–13,957) относительно контрольной группы. Наличие мутаций в данном ферменте СБТК приводит к накоплению токсичных продуктов экзогенного и эндогенного происхождения, в том числе и АФК, изменению баланса эйкозаноидов и других медиаторов воспаления, что может способствовать усилению проявления аллергической реакции организма. Это также показано проводимыми ранее исследованиями [19, 100, 127].

Таким образом, выявленные комбинации полиморфизмов генов СБТК, АОЗ и ИН могут стать основой прогнозирования риска развития атопических заболеваний аллергической природы и возможного ответа организма на аллерген-специфическую иммунотерапию, а также разработки персонализированных комплексных схем лечения, направленных на преодоление конкретного дефицита защитных и регуляторных систем – как иммуносупрессии, так и АОЗ. Наиболее проблемными генотипами, по данным исследования, можно считать следующие: генотип AA-592 гена IL-10, генотип AC1188 гена IL-12 $\beta$ , генотип GA-308 и AA-308 гена TNF $\alpha$ , генотип TC58 гена SOD2, генотип AG392 гена CYP3A4 [67]. Стоит отметить, что для выявления более значимых показателей генотипов полиморфизмов генов при рассматриваемой патологии целесообразно расширить выборку, в том числе проводить исследования в различных популяционных группах, для более целостного формирования системы прогнозирования исследуемых заболеваний, в том числе возможного создания программы ДНК-микрочипов мультигенного определения профиля генетической предрасположенности к поллинозу на основе выявленных полиморфных вариантов изучаемых генов.

### 4.3 Особенности изменений изучаемых биохимических и иммунологических показателей у лиц с поллинозом в зависимости от полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты и иммунного надзора

Проведен анализ взаимосвязи биохимических сдвигов с изучаемыми полиморфизмами генов СБТК, АОЗ и ИН в исследуемой группе (лица с поллинозом), выявлены статистически значимые различия в полиморфных локусах следующих генов: 308-G > А TNF $\alpha$ , 58T > С SOD2, 392A > G CYP3A4(1A/1B). Результаты биохимических показателей крови в зависимости от генотипов полиморфизма 308-G > А гена TNF $\alpha$  в исследуемой группе представлены в таблице 8 и на рисунке 21.

Таблица 8 – Биохимические показатели крови в зависимости от генотипов полиморфизма 308-G > А гена TNF $\alpha$  в исследуемой группе

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

В результате анализа данных установлено, что при генотипе GA полиморфного локуса 308-G > А гена TNF $\alpha$  статистически достоверно снижался показатель активности КАТ относительно генотипов AA и GG (на 15,0 %, p < 0,05).

Таким образом, у лиц с поллинозом с носительством генотипа GA полиморфизма 308-G > А гена TNF $\alpha$ , для которого характерно увеличение экспрессии и, соответственно, уровня провоспалительного цитокина – TNF $\alpha$  в

крови, отмечается более выраженное напряжение в работе ферментативного звена системы АОЗ, отражаясь в повышении активности КАТ, что может приводить к истощению адаптивных ресурсов функционирования фермента.

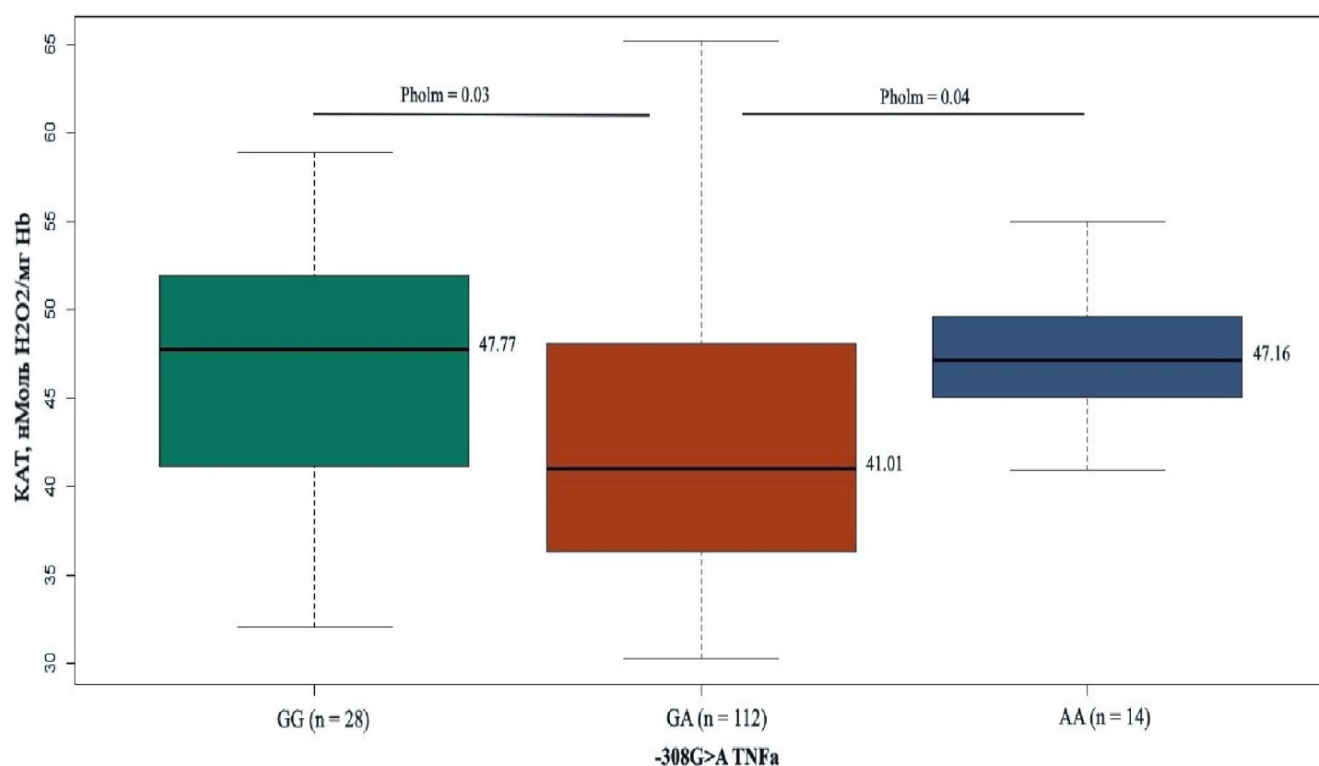


Рисунок 21 – Активность каталазы в зависимости от генотипов полиморфизма 308-G > A гена TNFα у лиц с поллинозом

Особенности биохимических показателей в исследуемой группе с полиморфизмом 58T > C гена SOD2 представлены в таблице 9 и на рисунках 22, 23.

Таблица 9 – Биохимические показатели крови в зависимости от генотипов полиморфизма 58T > C гена SOD2 в исследуемой группе

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

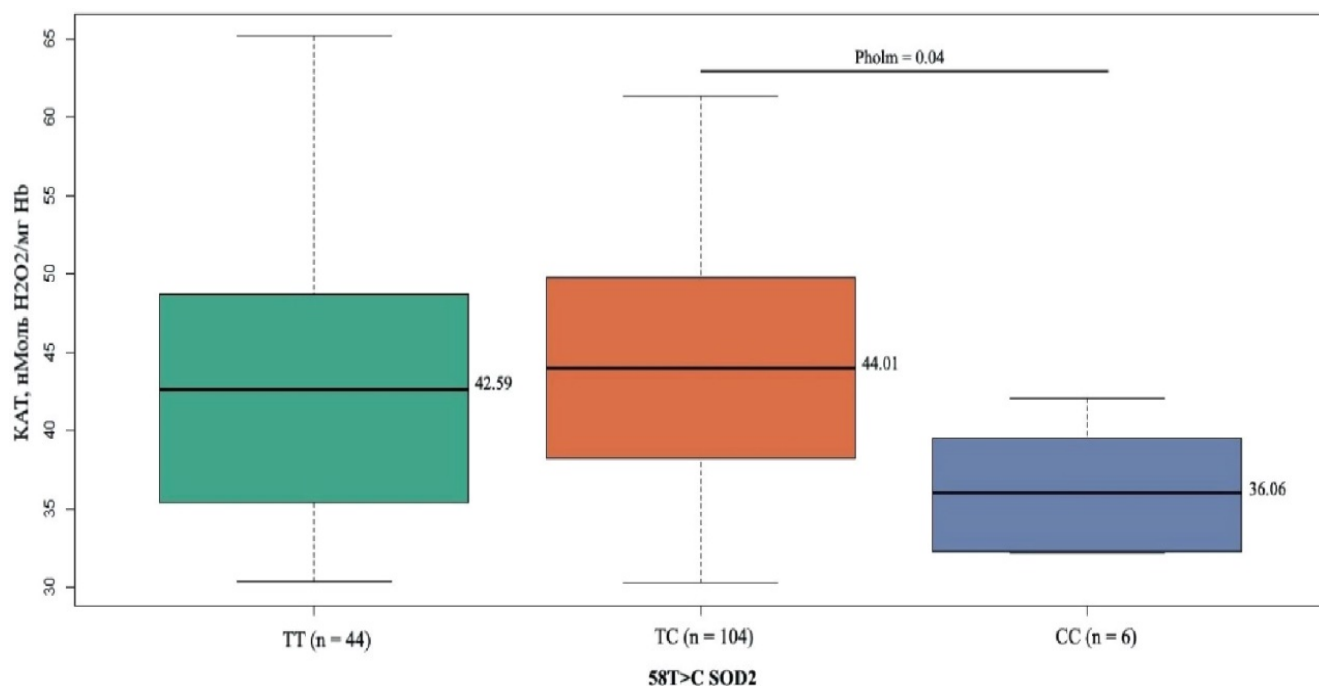


Рисунок 22 – Активность каталазы в зависимости от генотипов полиморфизма 58T > C гена SOD2 у лиц с поллинозом

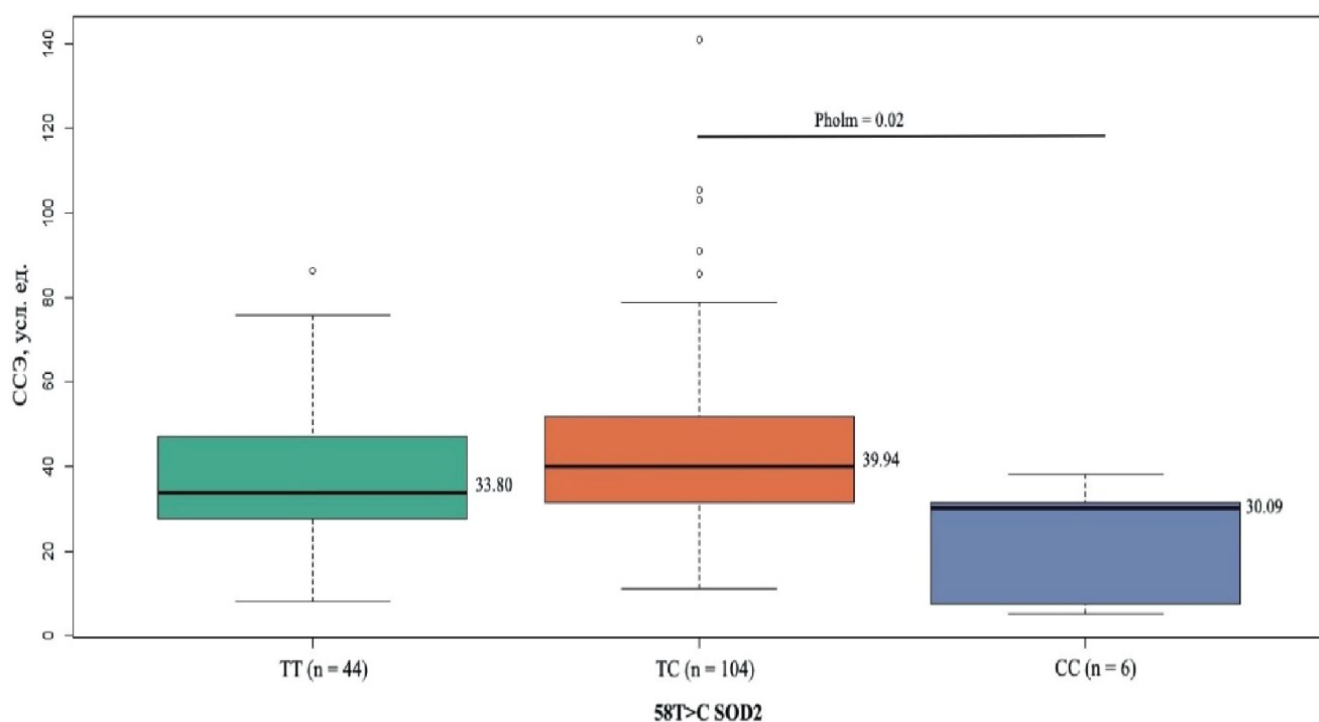


Рисунок 23 – Уровень сорбционной способности эритроцитов в зависимости от генотипов полиморфизма 58T > C гена SOD2 у лиц с поллинозом

Установлено, что наличие «мутантного» генотипа СС полиморфизма 58T > C гена SOD2 у лиц с поллинозом статистически достоверно приводит 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 %,  $p < 0,05$ ), что может быть следствием окислительной модификации липидов и белков мембраны под действием образующихся АФК [54, 101, 146].

Выявленные особенности биохимических сдвигов в группе пациентов с поллинозом в зависимости от генотипов полиморфного локуса 392A > G гена CYP3A4(1A/1B) отражены в таблице 10 и на рисунках 24, 25.

Таблица 10 – Биохимические показатели крови в зависимости от генотипов полиморфизма 392A > G гена CYP3A4(1A/1B) в исследуемой группе

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

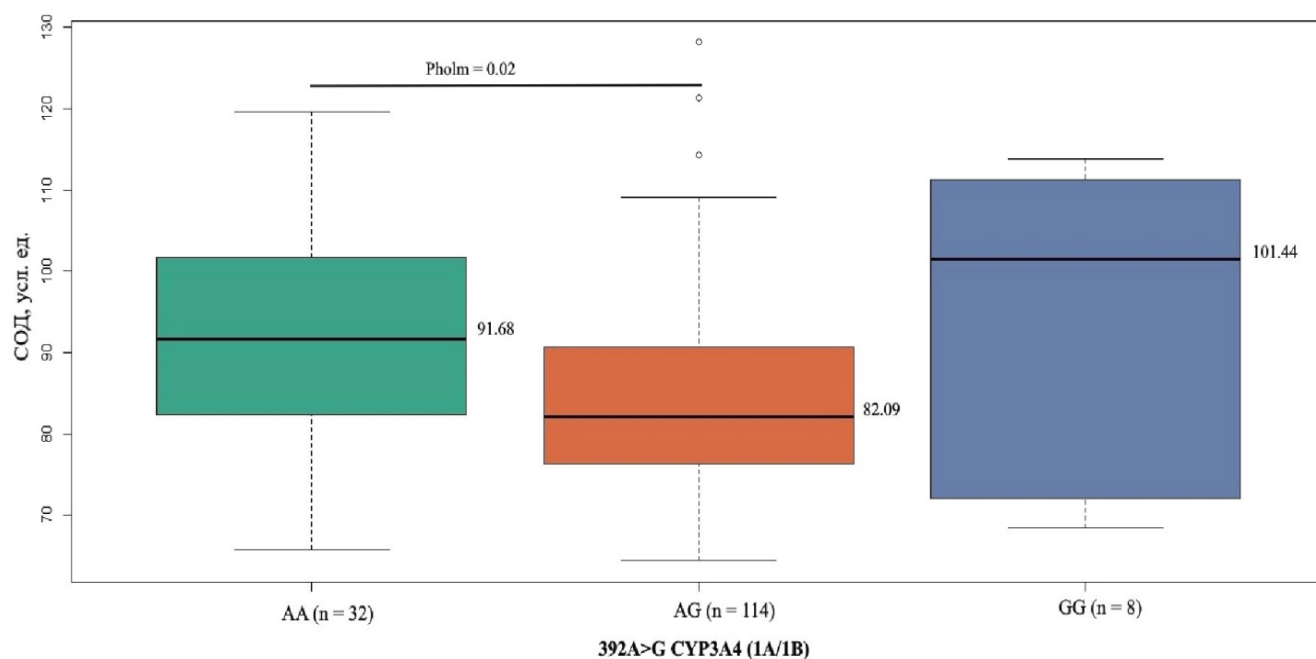


Рисунок 24 – Активность супероксиддисмутазы в зависимости от генотипов полиморфизма 392A > G гена CYP3A4(1A/1B) у лиц с поллинозом

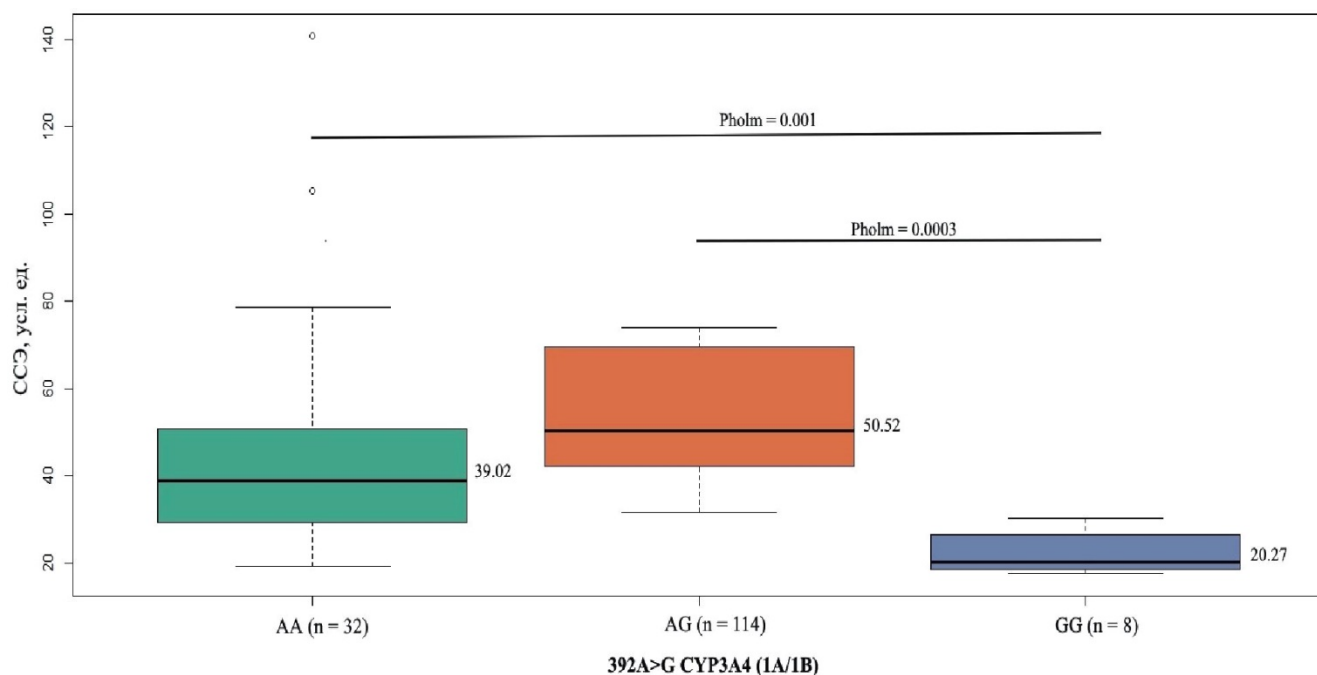


Рисунок 25 – Уровень сорбционной способности эритроцитов в зависимости от генотипов полиморфизма 392A > G гена CYP3A4(1A/1B) у лиц с поллинозом

У пациентов с поллинозом при наличии генотипа AG полиморфизма 392A > G гена CYP3A4(1A/1B), характеризующегося снижением экспрессии данного цитохрома, способствуя усилению аллергических реакций за счет накопления АФК, изменения баланса эйкозаноидов и других медиаторов воспаления, наблюдается статистически достоверное снижение активности фермента АОЗ – СОД относительно генотипа AA (на 11,7 %,  $p < 0,05$ ). Это может быть обусловлено, в том числе и перегрузкой АОС при избыточном накоплении АФК, приводящего к истощению ресурсов активации и снижению каталитической активности. При этом фиксируется повышение уровня ССЭ при генотипе AG относительно генотипа GG (в 2,5 раза,  $p < 0,001$ ), свидетельствуя о повреждении клеточных мембран и развитии выраженного ОС и ЭИ в организме лиц с гетерозиготным генотипом. При наличии гомозиготного генотипа GG наблюдается снижение уровня ССЭ относительно генотипов AA (на 92,5 %,  $p < 0,001$ ) и AG (в 2,5 раза,  $p < 0,001$ ), что может быть следствием окислительной модификации липидов и белков мембраны под действием образующихся и накапливающихся АФК в организме за счет нарушения работы СБТК в организме.

## ГЛАВА 5.

**ЗАВИСИМОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СДВИГОВ ОТ УРОВНЯ  
АЭРОАЛЛЕРГЕНОВ БИОТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ В ВОЗДУШНОМ  
ПРОСТРАНСТВЕ ТЕРРИТОРИИ НАХОЖДЕНИЯ НАБЛЮДАЕМЫХ ЛИЦ  
С ПОЛЛИНОЗОМ**

**5.1 Аэропалинологический мониторинг города Краснодар (2022–2025)**

Для оценки связи развития и течения сезонных АЗ от факторов внешней среды параллельно с изучением генетической предрасположенности и характера метаболических сдвигов у наблюдаемых лиц с поллинозом осуществлялся мониторинг состояния окружающей среды г. Краснодар. Для этого проводился аэропалинологический мониторинг в период 2022–2025 гг. с целью анализа состава аэрополлютантов на одной из самых аллергенных территорий страны, составлены календари пыления аллергенных растений и спороношения микромицетов (рисунки 26–29).

Анализ результатов аэропалинологического мониторинга показал, что в исследуемый период (2022–2025 гг.) в воздушном бассейне г. Краснодар было зарегистрировано 24 таксона аллергенных растений и 2 рода спор грибов. Идентифицированными типами являлись: береза (*Betula*); вяз (*Ulmus*); граб (*Carpinus*); дуб (*Quercus*); ива (*Salix*); каштан (*Castanea*); кипарисовые (*Cupressaceae*); клен (*Acer*); липа (*Tilia*); ольха (*Alnus*); орех (*Juglans*); орешник (*Corylus*); платан (*Platanus*); сосна (*Pinus*); тополь (*Populus*); ясень (*Fraxinus*); амброзия (*Ambrosia*); злаки (*Poaceae*); крапива (*Urtica*); маревые (*Chenopodiaceae*); коноплевые (*Cannabaceae*); подорожник (*Plantago*); полынь (*Artemisia*); щавель (*Rumex*) и споры грибов рода кладоспориум (*Cladosporium*) и альтернария (*Alternaria*).

## Краснодар, 2022

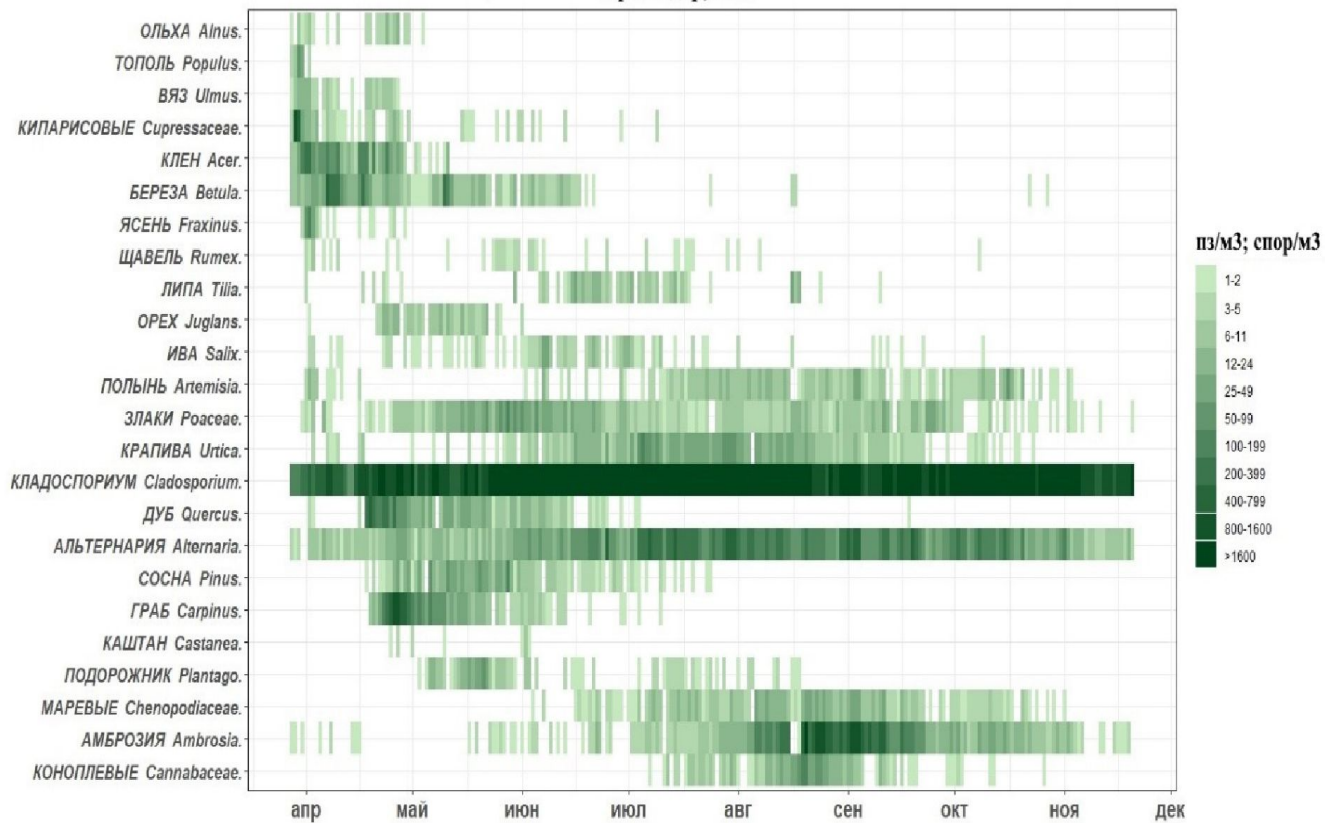


Рисунок 26 – Календарь пыления и спороношения г. Краснодар за 2022 г.

## Краснодар, 2023

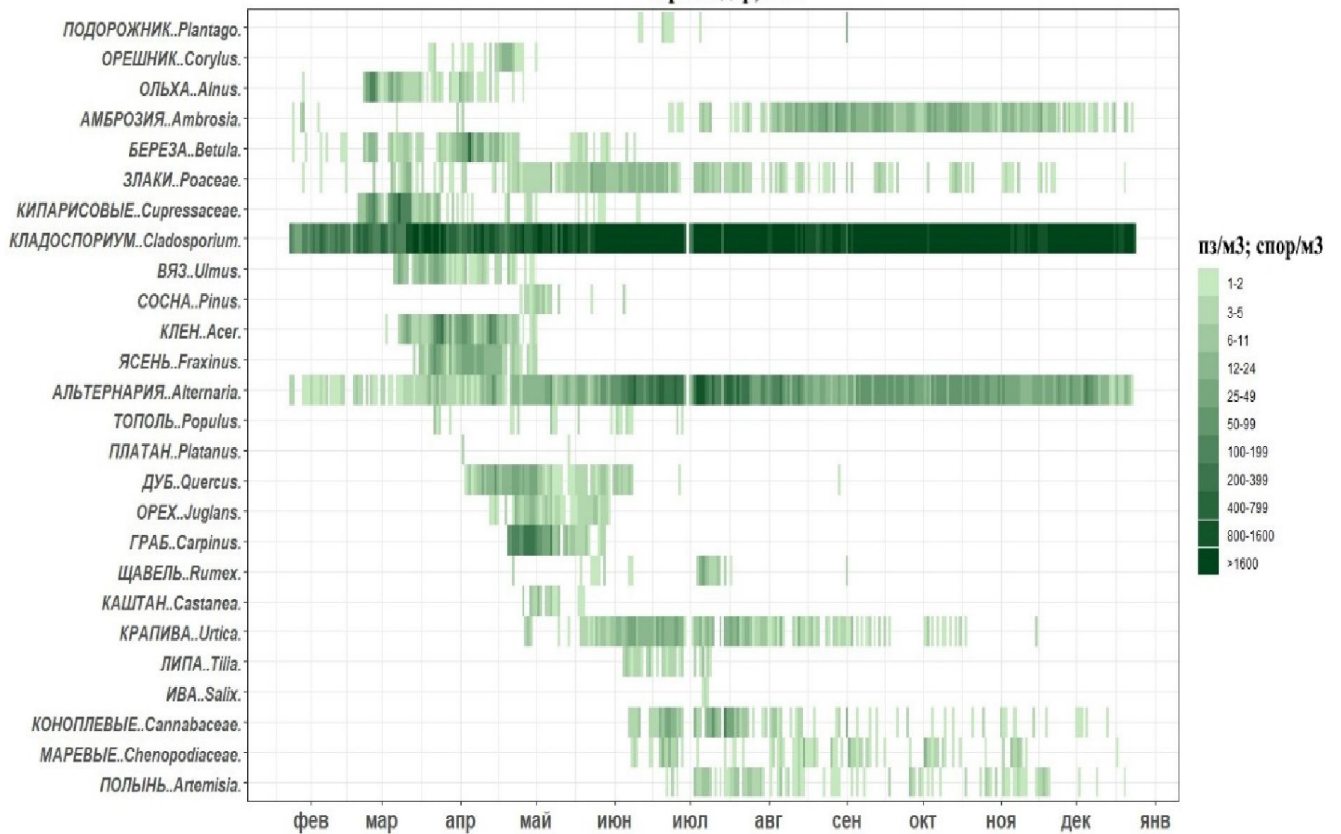


Рисунок 27 – Календарь пыления и спороношения г. Краснодар за 2023 г.

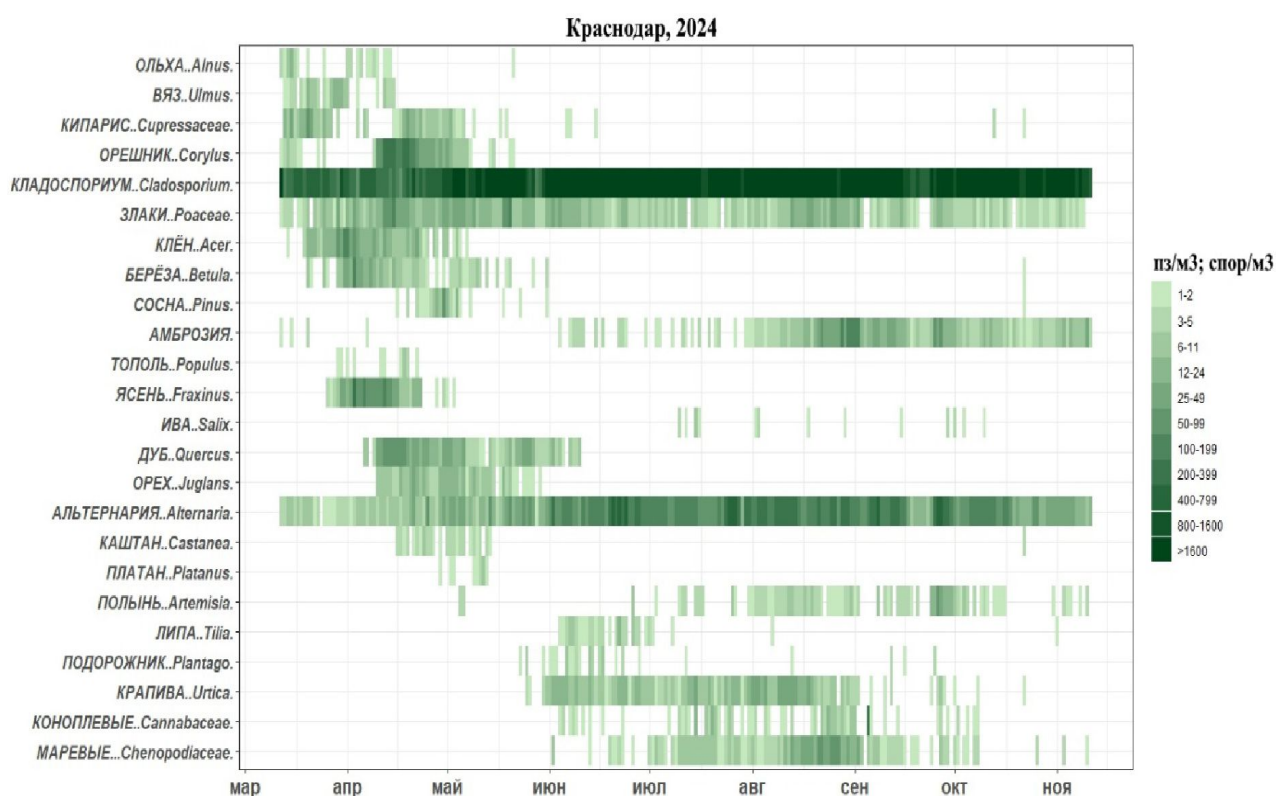


Рисунок 28 – Календарь пыления и спороношения г. Краснодар за 2024 г.

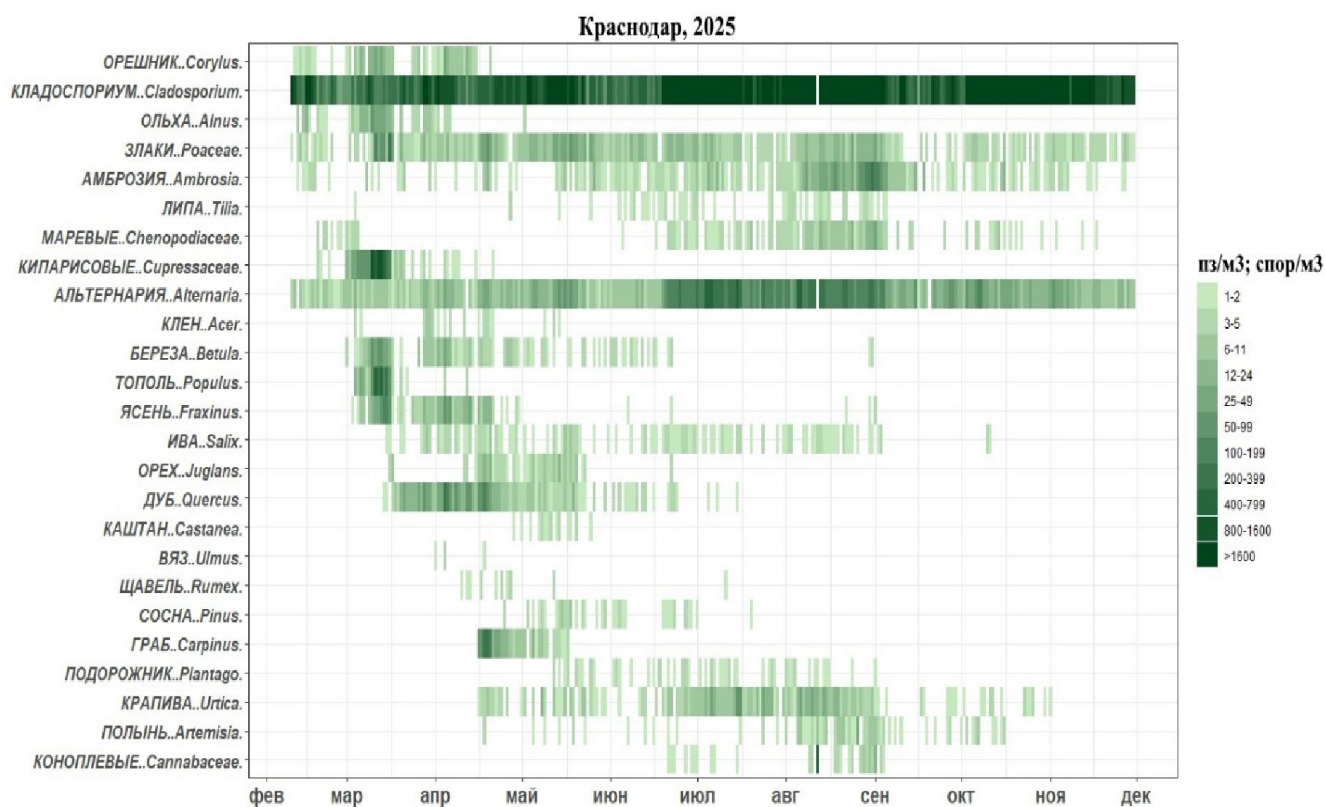


Рисунок 29 – Календарь пыления и спороношения г. Краснодар за 2025 г.

Основные особенности пыления и спороношения за исследуемый период отражены в таблицах 11–14.

Таблица 11 – Особенности пыления и спороношения в г. Краснодар в 2022 г.

| Таксон                              | Дата<br>начала<br>пыления /<br>спороношения | Дата<br>начала<br>января<br>от 01 | Дата<br>окончания<br>пыления /<br>спороношения | Дата<br>окончания<br>января<br>от 01 | Интенсивность<br>пыка,<br>пз/м <sup>3</sup> ;<br>спор/м <sup>3</sup> | Дата<br>пыка | Продолжительность<br>основного периода<br>пыления /<br>спороношения, дни | Суммарная<br>сезонная<br>концентрация,<br>пз/м <sup>3</sup> ;<br>спор/м <sup>3</sup> |
|-------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                   | 2                                           | 3                                 | 4                                              | 5                                    | 6                                                                    | 7            | 8                                                                        | 9                                                                                    |
| ДРЕВЕСНЫЕ РАСТЕНИЯ                  |                                             |                                   |                                                |                                      |                                                                      |              |                                                                          |                                                                                      |
| Береза ( <i>Betula</i> )            | 02.04                                       | 92                                | 07.06                                          | 158                                  | 544                                                                  | 07.04        | 67                                                                       | 3053                                                                                 |
| Вяз ( <i>Ulmus</i> )                | 29.03                                       | 88                                | 26.04                                          | 116                                  | 16                                                                   | 30.03        | 29                                                                       | 145                                                                                  |
| Граб ( <i>Carpinus</i> )            | 23.04                                       | 113                               | 20.05                                          | 140                                  | 883                                                                  | 27.04        | 28                                                                       | 5330                                                                                 |
| Дуб ( <i>Quercus</i> )              | 18.04                                       | 108                               | 07.06                                          | 158                                  | 552                                                                  | 19.04        | 51                                                                       | 3442                                                                                 |
| Ива ( <i>Salix</i> )                | 08.04                                       | 98                                | 16.09                                          | 259                                  | 29                                                                   | 08.06        | 162                                                                      | 298                                                                                  |
| Каштан ( <i>Castanea</i> )          | 25.04                                       | 115                               | 06.07                                          | 187                                  | 5                                                                    | 02.06        | 73                                                                       | 25                                                                                   |
| Кипарисовые ( <i>Cupressaceae</i> ) | 29.03                                       | 88                                | 10.05                                          | 130                                  | 934                                                                  | 29.03        | 43                                                                       | 1611                                                                                 |
| Сосна ( <i>Pinus</i> )              | 26.04                                       | 116                               | 28.06                                          | 179                                  | 136                                                                  | 28.05        | 64                                                                       | 1089                                                                                 |
| Платан ( <i>Platanus</i> )          | 01.04                                       | 91                                | 16.04                                          | 106                                  | 18                                                                   | 02.04        | 16                                                                       | 50                                                                                   |
| Орешник ( <i>Corylus</i> )          | 03.04                                       | 93                                | 28.04                                          | 118                                  | 2                                                                    | 24.06        | 25                                                                       | 3                                                                                    |
| Липа ( <i>Tilia</i> )               | 24.04                                       | 114                               | 18.08                                          | 230                                  | 29                                                                   | 16.06        | 117                                                                      | 416                                                                                  |
| Ольха ( <i>Alnus</i> )              | 30.03                                       | 89                                | 04.05                                          | 124                                  | 21                                                                   | 27.04        | 36                                                                       | 100                                                                                  |
| Орех ( <i>Juglans</i> )             | 22.04                                       | 112                               | 25.05                                          | 145                                  | 24                                                                   | 27.04        | 34                                                                       | 272                                                                                  |

Продолжение таблицы 11

| 1                                    | 2     | 3   | 4     | 5   | 6     | 7     | 8   | 9       |
|--------------------------------------|-------|-----|-------|-----|-------|-------|-----|---------|
| Ясень ( <i>Fraxinus</i> )            | 01.04 | 91  | 25.04 | 115 | 194   | 02.04 | 25  | 328     |
| Тополь ( <i>Populus</i> )            | 28.03 | 87  | 31.03 | 90  | 68    | 30.03 | 4   | 130     |
| Клен ( <i>Acer</i> )                 | 31.03 | 90  | 27.04 | 117 | 359   | 01.04 | 28  | 2414    |
| ТРАВЯНИСТЫЕ РАСТЕНИЯ                 |       |     |       |     |       |       |     |         |
| Амброзия ( <i>Ambrosia</i> )         | 07.08 | 219 | 24.09 | 267 | 8203  | 20.08 | 49  | 26067   |
| Злаки ( <i>Poaceae</i> )             | 28.04 | 118 | 01.10 | 274 | 130   | 28.05 | 157 | 2280    |
| Маревые ( <i>Chenopodiaceae</i> )    | 25.06 | 176 | 14.10 | 287 | 32    | 25.08 | 112 | 1035    |
| Крапива ( <i>Urtica</i> )            | 03.06 | 154 | 14.09 | 257 | 117   | 05.07 | 104 | 2317    |
| Коноплевые ( <i>Cannabaceae</i> )    | 18.07 | 199 | 16.09 | 259 | 106   | 20.08 | 61  | 1067    |
| Подорожник ( <i>Plantago</i> )       | 06.05 | 126 | 05.08 | 217 | 57    | 21.05 | 92  | 464     |
| Полынь ( <i>Artemisia</i> )          | 13.06 | 164 | 20.10 | 293 | 55    | 16.10 | 130 | 819     |
| Щавель ( <i>Rumex</i> )              | 01.04 | 91  | 07.10 | 280 | 8     | 03.04 | 190 | 94      |
| МИКРОМИЦЕТЫ                          |       |     |       |     |       |       |     |         |
| Кладоспориум ( <i>Cladosporium</i> ) | 30.04 | 120 | 01.11 | 305 | 34357 | 25.06 | 186 | 1123194 |
| Альтернания ( <i>Alternaria</i> )    | 25.09 | 149 | 21.10 | 294 | 637   | 19.09 | 146 | 24053   |

Таблица 12 – Особенности пыления и спороношения в г. Краснодар в 2023 г.

| Таксон                              | Дата<br>начала<br>пыления /<br>спороношения | Дата<br>начала<br>от 01<br>января | Дата<br>окончания<br>пыления /<br>спороношения | Дата<br>окончания<br>от 01<br>января | Интенсивность<br>пыка,<br>пз/м <sup>3</sup> ;<br>спор/м <sup>3</sup> | Дата<br>пыка | Продолжительность<br>основного периода<br>пыления /<br>спороношения,<br>дни | Суммарная<br>сезонная<br>концентрация,<br>пз/м <sup>3</sup> ;<br>спор/м <sup>3</sup> |
|-------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                   | 2                                           | 3                                 | 4                                              | 5                                    | 6                                                                    | 7            | 8                                                                           | 9                                                                                    |
| <i>ДРЕВЕСНЫЕ РАСТЕНИЯ</i>           |                                             |                                   |                                                |                                      |                                                                      |              |                                                                             |                                                                                      |
| Вяз ( <i>Ulmus</i> )                | 07.03                                       | 66                                | 22.04                                          | 112                                  | 40                                                                   | 23.03        | 47                                                                          | 358                                                                                  |
| Ива ( <i>Salix</i> )                | 14.05                                       | 134                               | 30.07                                          | 211                                  | 2                                                                    | 07.07        | 78                                                                          | 8                                                                                    |
| Каштан ( <i>Castanea</i> )          | 26.04                                       | 116                               | 20.05                                          | 140                                  | 20                                                                   | 02.05        | 25                                                                          | 73                                                                                   |
| Дуб ( <i>Quercus</i> )              | 08.04                                       | 98                                | 06.06                                          | 157                                  | 51                                                                   | 15.04        | 60                                                                          | 685                                                                                  |
| Липа ( <i>Tilia</i> )               | 05.06                                       | 156                               | 14.07                                          | 195                                  | 7                                                                    | 06.06        | 40                                                                          | 86                                                                                   |
| Орешник ( <i>Corylus</i> )          | 21.03                                       | 80                                | 26.04                                          | 116                                  | 21                                                                   | 20.04        | 37                                                                          | 109                                                                                  |
| Орех ( <i>Juglans</i> )             | 15.04                                       | 105                               | 30.05                                          | 150                                  | 16                                                                   | 30.04        | 46                                                                          | 195                                                                                  |
| Сосна ( <i>Pinus</i> )              | 13.04                                       | 103                               | 05.06                                          | 156                                  | 7                                                                    | 01.05        | 54                                                                          | 59                                                                                   |
| Ольха ( <i>Alnus</i> )              | 23.02                                       | 54                                | 10.04                                          | 100                                  | 131                                                                  | 25.02        | 47                                                                          | 575                                                                                  |
| Береза ( <i>Betula</i> )            | 24.02                                       | 55                                | 18.05                                          | 138                                  | 410                                                                  | 05.04        | 84                                                                          | 1066                                                                                 |
| Клен ( <i>Acer</i> )                | 11.03                                       | 70                                | 19.04                                          | 109                                  | 208                                                                  | 25.03        | 40                                                                          | 1626                                                                                 |
| Тополь ( <i>Populus</i> )           | 22.03                                       | 81                                | 28.06                                          | 179                                  | 6                                                                    | 22.03        | 99                                                                          | 59                                                                                   |
| Кипарисовые ( <i>Cupressaceae</i> ) | 23.03                                       | 54                                | 31.03                                          | 90                                   | 405                                                                  | 08.03        | 37                                                                          | 1975                                                                                 |

Продолжение таблицы 12

| 1                                    | 2     | 3   | 4     | 5   | 6     | 7     | 8   | 9       |
|--------------------------------------|-------|-----|-------|-----|-------|-------|-----|---------|
| Ясень ( <i>Fraxinus</i> )            | 17.04 | 76  | 24.04 | 114 | 52    | 22.03 | 39  | 717     |
| Платан ( <i>Platanus</i> )           | 02.04 | 92  | 14.05 | 134 | 2     | 02.04 | 43  | 5       |
| ТРАВЯНИСТЫЕ РАСТЕНИЯ                 |       |     |       |     |       |       |     |         |
| Крапива ( <i>Urtica</i> )            | 21.05 | 141 | 03.10 | 276 | 46    | 20.07 | 136 | 1099    |
| Подорожник ( <i>Plantago</i> )       | 01.06 | 152 | 01.08 | 213 | 22    | 01.08 | 61  | 43      |
| Щавель ( <i>Rumex</i> )              | 22.04 | 112 | 26.07 | 207 | 27    | 06.07 | 96  | 124     |
| Злаки ( <i>Poaceae</i> )             | 08.03 | 67  | 02.11 | 306 | 31    | 23.05 | 240 | 970     |
| Маревые ( <i>Chenopodiaceae</i> )    | 12.06 | 163 | 10.11 | 314 | 16    | 23.07 | 152 | 252     |
| Коноплевые ( <i>Cannabaceae</i> )    | 11.06 | 162 | 05.11 | 309 | 142   | 15.07 | 148 | 743     |
| Полынь ( <i>Artemisia</i> )          | 28.06 | 179 | 28.11 | 332 | 10    | 20.07 | 154 | 246     |
| Амброзия ( <i>Ambrosia</i> )         | 09.07 | 190 | 28.11 | 332 | 64    | 24.08 | 143 | 2055    |
| МИКРОМИЦЕТЫ                          |       |     |       |     |       |       |     |         |
| Кладоспориум ( <i>Cladosporium</i> ) | 22.03 | 81  | 14.12 | 348 | 25002 | 10.07 | 268 | 1108842 |
| Альтернария ( <i>Alternaria</i> )    | 02.05 | 122 | 01.12 | 335 | 894   | 06.07 | 214 | 22841   |

Таблица 13 – Особенности пыления и спороношения в г. Краснодар за 2024 г.

| Таксон                              | Дата<br>начала<br>пыления /<br>спороношения | Дата<br>начала<br>января<br>от 01 | Дата<br>окончания<br>пыления /<br>спороношения | Дата<br>окончания<br>от 01<br>января | Интенсивность<br>пыка,<br>пз/м <sup>3</sup> ;<br>спор/м <sup>3</sup> | Дата<br>пыка | Продолжительность<br>основного периода<br>пыления /<br>спороношения,<br>дни | Суммарная<br>сезонная<br>концентрация,<br>пз/м <sup>3</sup> ;<br>спор/м <sup>3</sup> |
|-------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                   | 2                                           | 3                                 | 4                                              | 5                                    | 6                                                                    | 7            | 8                                                                           | 9                                                                                    |
| ДРЕВЕСНЫЕ РАСТЕНИЯ                  |                                             |                                   |                                                |                                      |                                                                      |              |                                                                             |                                                                                      |
| Вяз ( <i>Ulmus</i> )                | 14.03                                       | 74                                | 14.04                                          | 105                                  | 23                                                                   | 19.03        | 32                                                                          | 160                                                                                  |
| Ива ( <i>Salix</i> )                | 13.04                                       | 104                               | 29.06                                          | 180                                  | 5                                                                    | 14.06        | 77                                                                          | 36                                                                                   |
| Каштан ( <i>Castanea</i> )          | 15.04                                       | 106                               | 13.05                                          | 134                                  | 7                                                                    | 23.04        | 29                                                                          | 68                                                                                   |
| Дуб ( <i>Quercus</i> )              | 09.04                                       | 100                               | 02.06                                          | 154                                  | 89                                                                   | 13.04        | 55                                                                          | 1301                                                                                 |
| Липа ( <i>Tilia</i> )               | 03.06                                       | 155                               | 19.07                                          | 201                                  | 16                                                                   | 21.06        | 47                                                                          | 100                                                                                  |
| Орешник ( <i>Corylus</i> )          | 09.04                                       | 100                               | 30.04                                          | 121                                  | 287                                                                  | 13.04        | 22                                                                          | 2888                                                                                 |
| Орех ( <i>Juglans</i> )             | 10.04                                       | 101                               | 23.05                                          | 144                                  | 28                                                                   | 20.04        | 44                                                                          | 389                                                                                  |
| Сосна ( <i>Pinus</i> )              | 18.04                                       | 109                               | 30.05                                          | 151                                  | 67                                                                   | 29.04        | 43                                                                          | 155                                                                                  |
| Ольха ( <i>Alnus</i> )              | 11.03                                       | 71                                | 03.05                                          | 124                                  | 13                                                                   | 14.03        | 54                                                                          | 56                                                                                   |
| Береза ( <i>Betula</i> )            | 24.03                                       | 84                                | 18.05                                          | 139                                  | 112                                                                  | 02.04        | 56                                                                          | 557                                                                                  |
| Клен ( <i>Acer</i> )                | 19.03                                       | 79                                | 29.04                                          | 120                                  | 173                                                                  | 31.03        | 42                                                                          | 1086                                                                                 |
| Тополь ( <i>Populus</i> )           | 26.03                                       | 86                                | 21.04                                          | 112                                  | 6                                                                    | 17.04        | 27                                                                          | 24                                                                                   |
| Кипарисовые ( <i>Cupressaceae</i> ) | 13.03                                       | 73                                | 07.05                                          | 128                                  | 98                                                                   | 19.03        | 56                                                                          | 511                                                                                  |

Продолжение таблицы 13

| 1                                    | 2     | 3   | 4     | 5   | 6     | 7     | 8   | 9       |
|--------------------------------------|-------|-----|-------|-----|-------|-------|-----|---------|
| Ясень ( <i>Fraxinus</i> )            | 29.03 | 89  | 20.04 | 111 | 304   | 02.04 | 23  | 1559    |
| Платан ( <i>Platanus</i> )           | 17.04 | 108 | 25.05 | 146 | 7     | 11.05 | 39  | 20      |
| ТРАВЯНИСТЫЕ РАСТЕНИЯ                 |       |     |       |     |       |       |     |         |
| Крапива ( <i>Urtica</i> )            | 01.06 | 153 | 01.09 | 245 | 45    | 10.08 | 93  | 1213    |
| Подорожник ( <i>Plantago</i> )       | 24.05 | 145 | 24.09 | 268 | 6     | 05.06 | 124 | 65      |
| Щавель ( <i>Rumex</i> )              | 22.03 | 82  | 04.09 | 248 | 2     | 05.08 | 166 | 15      |
| Злаки ( <i>Poaceae</i> )             | 26.03 | 86  | 24.09 | 268 | 144   | 19.05 | 183 | 2787    |
| Маревые ( <i>Chenopodiaceae</i> )    | 02.07 | 184 | 15.09 | 259 | 62    | 21.08 | 76  | 1112    |
| Коноплевые ( <i>Cannabaceae</i> )    | 11.06 | 163 | 07.09 | 251 | 217   | 04.09 | 89  | 419     |
| Полынь ( <i>Artemisia</i> )          | 25.06 | 177 | 29.09 | 273 | 57    | 25.09 | 97  | 364     |
| Амброзия ( <i>Ambrosia</i> )         | 22.06 | 174 | 28.09 | 272 | 139   | 29.08 | 99  | 1678    |
| МИКРОМИЦЕТЫ                          |       |     |       |     |       |       |     |         |
| Кладоспориум ( <i>Cladosporium</i> ) | 27.04 | 118 | 22.09 | 266 | 28547 | 19.06 | 149 | 9500777 |
| Альгергария ( <i>Alternaria</i> )    | 07.05 | 128 | 27.09 | 271 | 784   | 21.06 | 144 | 24104   |

Таблица 14 – Особенности пыления и спороношения в г. Краснодар за 2025 г.

| Таксон                     | Дата<br>начала<br>пыления /<br>спороношения | Дата<br>начала<br>от 01<br>января | Дата<br>окончания<br>пыления /<br>спороношения | Дата<br>окончания<br>от 01<br>января | Интенсивность<br>пыка,<br>пз/м <sup>3</sup> ;<br>спор/м <sup>3</sup> | Дата<br>пыка | Продолжительность<br>основного периода<br>пыления /<br>спороношения,<br>дни | Суммарная<br>сезонная<br>концентрация,<br>пз/м <sup>3</sup> ;<br>спор/м <sup>3</sup> |
|----------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                          | 2                                           | 3                                 | 4                                              | 5                                    | 6                                                                    | 7            | 8                                                                           | 9                                                                                    |
| ДРЕВЕСНЫЕ РАСТЕНИЯ         |                                             |                                   |                                                |                                      |                                                                      |              |                                                                             |                                                                                      |
| Вяз ( <i>Ulmus</i> )       | 04.03                                       | 63                                | 21.04                                          | 111                                  | 17                                                                   | 11.03        | 49                                                                          | 57                                                                                   |
| Ива ( <i>Salix</i> )       | 21.03                                       | 80                                | 03.09                                          | 246                                  | 9                                                                    | 29.03        | 167                                                                         | 247                                                                                  |
| Граб ( <i>Carpinus</i> )   | 16.04                                       | 106                               | 08.05                                          | 128                                  | 233                                                                  | 19.04        | 23                                                                          | 1029                                                                                 |
| Каштан ( <i>Castanea</i> ) | 23.04                                       | 113                               | 25.05                                          | 145                                  | 5                                                                    | 08.05        | 33                                                                          | 31                                                                                   |
| Дуб ( <i>Quercus</i> )     | 21.03                                       | 80                                | 04.06                                          | 155                                  | 235                                                                  | 04.04        | 76                                                                          | 1702                                                                                 |
| Липа ( <i>Tilia</i> )      | 13.03                                       | 72                                | 05.09                                          | 248                                  | 5                                                                    | 21.08        | 177                                                                         | 120                                                                                  |
| Орешник ( <i>Corylus</i> ) | 15.02                                       | 46                                | 14.04                                          | 104                                  | 29                                                                   | 13.03        | 59                                                                          | 353                                                                                  |
| Орех ( <i>Juglans</i> )    | 17.03                                       | 76                                | 23.05                                          | 143                                  | 14                                                                   | 20.04        | 68                                                                          | 202                                                                                  |
| Сосна ( <i>Pinus</i> )     | 24.04                                       | 114                               | 19.07                                          | 200                                  | 8                                                                    | 15.05        | 87                                                                          | 90                                                                                   |
| Ольха ( <i>Alnus</i> )     | 14.02                                       | 45                                | 06.04                                          | 96                                   | 74                                                                   | 10.03        | 52                                                                          | 429                                                                                  |
| Береза ( <i>Betula</i> )   | 07.03                                       | 66                                | 21.06                                          | 172                                  | 80                                                                   | 12.03        | 107                                                                         | 642                                                                                  |
| Клен ( <i>Acer</i> )       | 04.03                                       | 63                                | 14.05                                          | 134                                  | 8                                                                    | 29.03        | 72                                                                          | 55                                                                                   |
| Тополь ( <i>Populus</i> )  | 06.03                                       | 65                                | 16.03                                          | 75                                   | 475                                                                  | 13.03        | 11                                                                          | 1910                                                                                 |

Продолжение таблицы 14

| 1                                    | 2     | 3   | 4     | 5   | 6     | 7     | 8   | 9      |
|--------------------------------------|-------|-----|-------|-----|-------|-------|-----|--------|
| Кипарисовые ( <i>Cupressaceae</i> )  | 04.03 | 63  | 16.03 | 75  | 948   | 12.03 | 13  | 4705   |
| Ясень ( <i>Fraxinus</i> )            | 09.03 | 68  | 20.04 | 110 | 183   | 15.03 | 43  | 1010   |
| ТРАВЯНИСТЫЕ РАСТЕНИЯ                 |       |     |       |     |       |       |     |        |
| Крапива ( <i>Urtica</i> )            | 21.04 | 111 | 02.10 | 275 | 71    | 15.07 | 165 | 991    |
| Подорожник ( <i>Plantago</i> )       | 12.05 | 132 | 24.08 | 236 | 5     | 20.05 | 105 | 102    |
| Щавель ( <i>Rumex</i> )              | 07.04 | 07  | 11.07 | 192 | 3     | 12.   | 96  | 31     |
| Злаки ( <i>Poaceae</i> )             | 11.03 | 70  | 09.11 | 313 | 223   | 16.03 | 244 | 2533   |
| Маревые ( <i>Chenopodiaceae</i> )    | 22.06 | 173 | 29.10 | 302 | 26    | 01.09 | 130 | 441    |
| Коноплевые ( <i>Cannabaceae</i> )    | 01.07 | 182 | 01.09 | 244 | 403   | 12.08 | 63  | 491    |
| Полынь ( <i>Artemisia</i> )          | 24.04 | 114 | 13.10 | 286 | 41    | 26.08 | 173 | 236    |
| Амброзия ( <i>Ambrosia</i> )         | 18.04 | 108 | 16.10 | 289 | 239   | 31.08 | 182 | 2043   |
| МИКРОМИЦЕТЫ                          |       |     |       |     |       |       |     |        |
| Кладоспориум ( <i>Cladosporium</i> ) | 14.03 | 73  | 16.11 | 320 | 14130 | 05.07 | 248 | 607882 |
| Альтернaria ( <i>Alternaria</i> )    | 18.04 | 108 | 01.11 | 305 | 577   | 05.07 | 198 | 18577  |

Общее годовое содержание пыльцы и спор варьировало по вегетационным периодам. Установлены три волны пыления аллергенных растений и одна волна спороношения для грибов: основной период пыления (ОПП) приходится для древесных таксонов на третью декаду февраля по первую декаду мая. В данный период наблюдается сильное пыление рода *Cupressaceae*, *Betula* и *Carpinus*. Вторая волна характеризуется наличием древесных и травянистых растений в период с середины мая по середину июля, где преобладают ПЗ рода *Quercus*, *Tilia* и *Poaceae*. ОПП травянистых растений начинается с июня и достигает пика в конце августа – начале сентября. В этот период наблюдалось активное пыление рода *Chenopodiaceae*, *Ambrosia*, *Artemisia*, *Cannabaceae*, а также продолжалось пыление рода *Poaceae*. Основной период спороношения микромицетов (*Cladosporium* и *Alternaria*) наблюдался с марта по декабрь и характеризовался очень высоким содержанием спор в атмосфере городского воздуха за весь период исследования. Имеющуюся разницу в сроках ОПП между годами можно объяснить различиями в погодных условиях.

В целом, за исследуемый период (2022–2025 гг.) отмечается преобладание в воздушной среде города спор грибов, а именно *Cladosporium* (90 % и более от общей продукции) над остальными аэрополлютантами. Среди таксонов древесных растений в воздухе преобладала пыльца *Cupressaceae*, однако, в 2022 г. наблюдалось максимальное суммарное концентрационное содержание пыльцы *Carpinus* и *Quercus*. Важно отметить, что в 2023 г. и 2024 г. пыление рода *Carpinus* не было зафиксировано, а в 2022 г. и 2025 г. – не была выявлена пыльца *Platanus*. Среди травянистых растений преобладали в воздушной среде города пыльцевые зерна *Ambrosia* и *Poaceae*.

Наиболее пылящим аллергеном территории из числа сорных трав выявлен род *Ambrosia*, максимальный пик пыления данного растения наблюдался с конца августа по середину сентября (рисунок 30).

Наибольшая концентрация ПЗ рода *Ambrosia* фиксировалась в 2022 г. и составила 8203 пз/м<sup>3</sup> (20.08). Далее пыление резко снизилось, максимальный пик в 2023 г. составил 64 пз/м<sup>3</sup> (24.08), в 2024 г. – 139 пз/м<sup>3</sup> (29.08), а в 2025 г. – 239 пз/м<sup>3</sup>

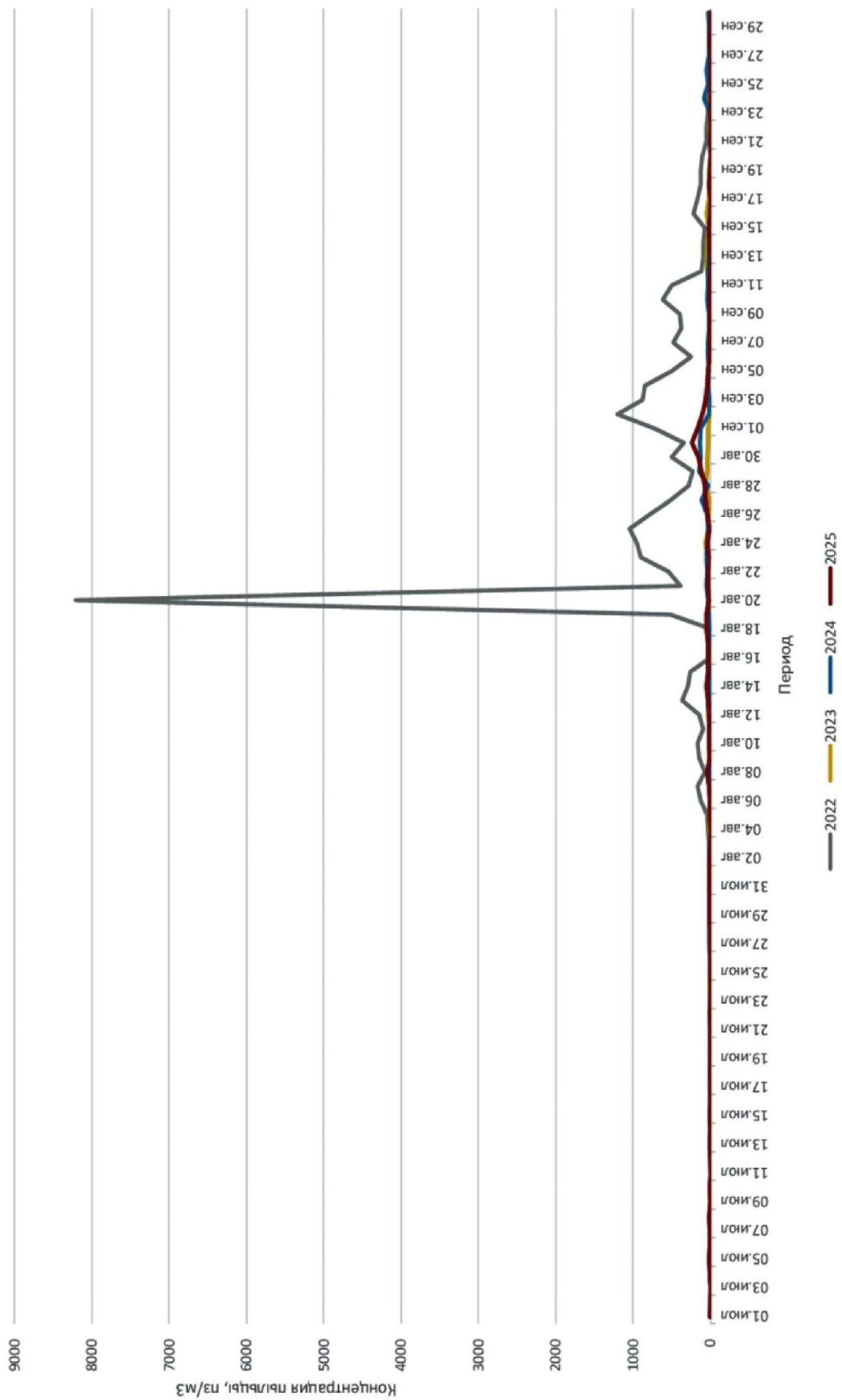


Рисунок 30 – Концентрации пыльцы рода *Ambrosia* в основной период пыления в г. Краснодар 2022–2025 гг.

(31.08), уступая по суммарному содержанию пыльцы *Poaceae*, что может быть обусловлено проводимыми активными карантинными мероприятиями, направленными на уничтожение данного растения в Краснодарском крае, а также возможными фиксируемыми погодными условиями, которые неблагоприятно отразились на вегетационном периоде данного растения (засуха, низкие температуры). Однако, в целом, имеется тенденция роста пыления рода *Ambrosia* за последние годы – максимальное суточное концентрационное содержание пыльцы в 2025 г. фиксировалось выше показателей 2024 г. (в 1,7 раз) и 2023 г. (в 3,7 раз), что свидетельствует о повышении волны пыления рассматриваемого аллергена.

Согласно ранее проводимым исследованиям, отраженным в научных статьях (2018–2025 гг.), продукция ПЗ по годам на данной территории имеет определенную цикличность с тенденцией количественного увеличения и фиксацией концентрационных колебаний в ОПП [13].

Важно отметить, по данным научной литературы, пыление может изменяться по годам, то есть иметь межсезонную изменчивость, что обусловлено рядом факторов – климатических, повышением загрязненности среды, а также учет характера цветения в предыдущий сезон, а это важный фактор возникновения новых случаев аллергии или сезонных обострений имеющихся заболеваний [8]. Выявленные особенности свидетельствуют о необходимости проведения дальнейшего аэропалинологического мониторинга с оценкой климатических параметров не только на исследуемой местности, но и одновременно в других территориальных образованиях края и страны, с особым вниманием к районам с наибольшей заболеваемостью сезонной аллергией.

Постоянный аэропалинологический мониторинг позволяет прогнозировать наступление волн пыления и своевременно оповещать население об изменяющейся аллергенной обстановке для заблаговременного проведения лечебно-профилактических мероприятий, что способствует снижению рисков развития, обострения, снижению тяжести проявления сезонных АЗ. Для этого, в настоящее время, ведутся непрерывные аэропалинологические исследования, а полученные данные по состоянию аллергологического фона в динамике

предоставляются в открытом доступе на сайте организации (<https://www.ksma.ru/pacientam/sostoyanie-allergofona-v-g-krasnodar>).

## **5.2 Уровень метаболических и иммунных сдвигов (малоновый диальдегид, иммуноглобулин Е) в максимальный период пыления аэроаллергена у лиц, имеющих к нему сенсibilизацию, на примере растения рода *Ambrosia***

Стоит отметить, что благоприятные климатические и почвенные условия на юге страны, в том числе в Краснодарском крае, способствуют активному произрастанию и распространению рода *Ambrosia* [90]. Благодаря способности к переносу воздушными потоками на дальние расстояния (более 100 км), пыльца растения рода *Ambrosia* оказывает влияние не только на локальную аллергообстановку, но и на ситуацию в удаленных регионах, включая Центральную Россию [23].

В соответствии с градацией уровней пыления сорных трав по проблемности для здоровья выделяют следующие показатели: низкий уровень проблемности соответствует концентрации 1–10 пз/м<sup>3</sup> циркулирующей пыльцы в атмосфере воздуха за сутки, средний – 11–30 пз/м<sup>3</sup>, высокий – 31–100 пз/м<sup>3</sup>, очень высокий – более 100 пз/м<sup>3</sup> [78]. Вследствие этого, важно отметить, что в августе-начале сентября аллергофон в г. Краснодар в исследуемые периоды считался высоким и очень высоким за счет активного пыления рода *Ambrosia*, тем самым возрастал риск развития аллергической симптоматики у населения. Согласно данным научной литературы, симптомы поллиноза к пыльце растения рода *Ambrosia* начинают проявляться при концентрации 5-10 пз/м<sup>3</sup>, а при концентрации 10–20 пз/м<sup>3</sup> возникает риск обострения БА [12, 161].

Пыльца амброзии полыннолистной (*Ambrosia artemisiifolia*), трёхраздельной (*Ambrosia trifida*) и голометельчатой (*Ambrosia psilostachya*), произрастающих на территории Краснодарского края, имеет около 22 аллергенных белка. Наиболее

выделяющийся аллерген наблюдается у вида *A. Artemisiifolia* – мажорный antigen E (Amb a1), который выявляется у 97 % населения с аллергией на данное сорное растение и относительно него в настоящее время устанавливается факт амброзийного поллиноза с помощью аллергопроб и анализа крови на sIgE [6].

Для оценки характера метаболических сдвигов в проблемный сезонный период проведены сравнительные исследования клинических и лабораторных данных. На основании проводимых кожных аллергопроб и выявления sIgE к роду *Ambrosia* проведен анализ показателей ОС и ПОЛ (уровень МДА в гемолизате) у лиц, имеющих амброзийный поллиноз, обратившихся в краевой аллергологический центр в ОПП данного сорного растения (июль-сентябрь 2022–2025 гг.). Помимо этого, была выделена и исследована группа лиц, страдающих поллинозом, но не амброзийным, в период обострения симптоматики и пыления растений, на которые имеется аллергия (выявлены положительные аллергопробы и повышенная концентрация sIgE на весенние деревья, злаковые и луговые травы) и сопоставлена с результатами контрольной группы (лица без поллиноза), а также группой пациентов с амброзийным поллинозом (таблица 15).

Таблица 15 – Показатели метаболических сдвигов в максимальный период пыления аэроаллергена у лиц, имеющих к нему сенсibilизацию

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

Установлены статистически значимые зависимости показателей концентрации sIgE и уровня МДА между исследуемыми группами и контролем ( $p < 0,001$ ). 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,  $p < 0,05$ ). Показатель ПОЛ и ОС в организме – уровень МДА был также значительно повышен в исследуемых группах относительно контрольной. Так, в Группе 1 уровень МДА в гемолизате был выше контроля в 3,4 раза, а в Группе 2 (поллиноз, но не амброзийный) был немного ниже, чем в группе лиц с амброзийным поллинозом – 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). Данная динамика подтверждает патофизиологию поллиноза [114]. Это показывает, что в ОПП аэроаллергенов 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 такого общепатологического процесса как ОС.

Использование показателей ОС можно рекомендовать в целях дополнительной диагностики уровня патобиохимических сдвигов при АЗ, в том числе для контроля обострений заболеваний и эффективности проводимых профилактических и лечебных мероприятий. В этом плане перспективно определение уровня МДА, как легко выполняемого и недорогого метода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе проведены биохимические, генетические, аэропалинологические исследования, выявлены ассоциации полиморфных вариантов и мутаций генов с предрасположенностью к определенным клинко-патогенетическим вариантам течения поллиноза, установлены взаимосвязи между генетическим полиморфизмом и биохимическими сдвигами у лиц сезонной аллергией с учетом факторов внешней среды.

При проведении исследований показателей ОС и ЭИ в организме лиц с поллинозом в период обострения фиксировались значительные сдвиги в системе про- /антиоксиданты в сторону первого звена. По результатам биохимического исследования крови у лиц, страдающих поллинозом, наблюдался в разной мере выраженности, в зависимости от коморбидности и тяжести развития заболевания, дисбаланс в системе АОЗ, БТК (повышение уровня СОД, КАТ, МДА, ООА и снижение уровня Г-S-T, ССЭ), что свидетельствует о развитии стойкого ОС, когда компенсаторные механизмы (СОД, КАТ) уже задействованы, но являются недостаточными для предотвращения сформировавшихся и нарастающих метаболических сдвигов. При инициации аллергических реакций в организме под воздействием внешних аллергенов страдает структура и функция клеточных мембран за счет развития состояния ОС и ЭИ, что является прямым результатом избыточного ПОЛ (высокий уровень МДА) и неадекватной работы систем детоксикации (низкая активность Г-S-T). Важно отметить, что наибольшие биохимические сдвиги были выражены в подгруппах лиц с БА и Поллиноз+БА, в особенности, проявляющиеся изменением активности ферментов СОД, КАТ и Г-S-T, а также показателей уровня ССЭ. Это может свидетельствовать о том, что более тяжелая форма течения заболевания (БА), а также коморбидность (БА+Поллиноз), особенно в хронической форме, оказывает наибольший неблагоприятный эффект на систему про- / антиоксиданты организма, в первую очередь, на факторы эндогенной системы АОЗ.

На основании проведенных биохимических исследований и полученных результатов с целью выявления зависимости степени тяжести развития сезонной аллергии (уровень общего IgE в сыворотке) и нарастанием ОС (уровень МДА в гемолизате) в организме, осуществлен корреляционный анализ. Выявлена 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, усиливаются процессы СРО и ПОЛ в организме. Полученные результаты подтвердили взаимосвязь развития и нарастания тяжести АЗ и ОС в организме, вследствие этого основной маркер ПОЛ – уровень МДА в эритроцитах можно рекомендовать в качестве дополнительного диагностического маркера развития и оценки степени тяжести поллиноза.

С целью более детального понимания механизмов развития, тяжести течения, степени сдвигов в регуляторных и функциональных отделах защитно-адаптационных систем, прежде всего иммунной системы при АЗ, проведено определение иммунологических показателей у пациентов с поллинозом, результаты были сопоставлены с контрольной группой. Выявлено, в исследуемой группе лиц с аллергопатологией наблюдался повышенный уровень общего IgE, IL-4 и TNF- $\alpha$ , что свидетельствует о выраженном, системном аллергическом воспалении в организме, при котором прослеживается попытка регуляции метаболических гомеостатических нарушений за счет повышенной продукции IL-10, однако из-за выраженности провоспалительного звена системы про- / противовоспалительные цитокины, наличия неблагоприятных генотипов у отдельных лиц, связанный с полиморфизмом ряда генов данный контроль недостаточен. Это проявляется более тяжелым течением болезни у лиц с заболеваниями дыхательных путей аллергической природы и наглядно проявлялось в подгруппе с коморбидной формой течения заболевания (БА+Поллиноз).

В рамках выполнения задач диссертационной работы проведено исследование полиморфизмов генов СБТК, АОЗ и ИН.

В результате определения полиморфных вариантов исследуемых генов системы АОЗ, СБТК и ИН у лиц с поллинозом (жителей Краснодарского края) было выявлено, что превалирующим генотипом выступила их гетерозиготная форма. Это может свидетельствовать о том, что носители двух разных аллелей одного гена способны инициировать более эффективный иммунный ответ, за счет сбалансированного влияния на продукцию цитокина. Возможно, исследуемая популяция жителей (Краснодарский край) находится под действием движущего или балансирующего отбора, который закрепил генетическое разнообразие в ключевых локусах системы иммунитета из-за адаптации к условиям изменяющейся внешней среды, что подтверждается международными исследованиями [157].

Выявлены наиболее проблемные генотипы, связанные с нарушением экспрессии и активности кодируемых ими белковых факторов защитно-адаптационных систем организма: AA-592 гена IL-10, AC1188 гена IL-12 $\beta$ , GA-308 и AA-308 гена TNF $\alpha$ , TC58 гена SOD2, AG392 гена CYP3A4. Генотип AG полиморфизма 392-A > G гена CYP3A4(1A/1B), а также генотипы TC и CC полиморфного локуса 58-T > C гена SOD2 достоверно чаще встречались в подгруппе Поллиноз без БА. Это может быть причиной дисфункции митохондриального аппарата и ослабления АОС, вследствие чего клетки респираторного тракта становятся более уязвимыми к повреждению на фоне аллергического воспаления. В свою очередь, мутации в системе детоксикации (CYP3A4) приводят к накоплению токсичных продуктов экзогенного и эндогенного происхождения, в том числе АФК, изменению баланса эйкозаноидов и других медиаторов воспаления, способствуя развитию аллергической реакции в организме [19, 100, 127, 156]. Наличие альтернативного аллеля А можно рассматривать как фактор риска сезонных АЗ, при этом, к развитию фенотипа БА предрасполагает наличие «мутантного» генотипа AA в гене TNF $\alpha$ , а генотипы GA могут приводить к развитию поллиноза, в том числе в коморбидно-отягощенной форме (с БА), за счет формирования порочного воспалительного круга, из-за гиперпродукции медиатора, приводящего к повреждению митохондрий и

накоплению АФК с последующей гиперэкспрессией гена  $TNF\alpha$  [10, 18]. Генотип АС при исследовании полиморфизма 1188-А > С гена  $IL-12\beta$  и генотип АА полиморфизма 592-С > А гена  $IL-10$  были выявлены во всех подгруппах пациентов, при этом наибольшая частота встречаемости отмечена в подгруппах Поллиноз+БА и изолированной БА, что может стать причиной снижения противовоспалительных систем и, как следствие, АОЗ организма, а также при уменьшении продукции цитокина (ИЛ-12), за счет наличия альтернативного аллеля А при полиморфизме 1188-А > С гена  $IL-12\beta$ , ослабляется активность  $Th1$ -звена, являющегося естественным противовесом  $Th2$ -ответу, способствуя развитию и поддержанию аллергического воспаления, а также формируется более интенсивная клеточная инфильтрация и, как следствие, развитие оксидативного повреждения тканей, дополнительно отягощая течение АЗ, что было показано в ряде отечественных и зарубежных исследований [2, 44, 104, 118, 137, 155].

Анализ исследуемых полиморфных локусов относительно показателей системы про- /антиоксиданты в группах наблюдения показал статистически достоверные изменения в работе АОС. Так, у носителей генотипа GA полиморфизма 308-G > А гена  $TNF\alpha$  и генотипа CC полиморфизма 58T > С гена SOD2 отмечалось снижение активности фермента КАТ, а у носителей генотипа AG полиморфного локуса 392A > G гена  $CYP3A4(1A/1B)$  – СОД, по сравнению с носителями других генотипов. При этом у носителей генотипа AG полиморфизма 392A > G гена  $CYP3A4(1A/1B)$  фиксируется повышение уровня ССЭ относительно лиц с генотипом GG (в 2,5 раза), свидетельствуя о существенном неблагополучии клеточных мембран и развитии выраженного ОС и ЭИ в организме. Тогда как у носителей генотипа CC полиморфизма 58T > С гена SOD2 и генотипа GG полиморфизма 392A > G гена  $CYP3A4(1A/1B)$  отмечается снижение уровня ССЭ относительно других вариантов генотипов, что может быть следствием окислительной модификации липидов и белков мембран различных клеток, прежде всего, клеток слизистых оболочек и крови под действием образующихся АФК за счет возможного нарушения работы систем БТК и АОЗ в организме [54, 101, 146].

Вследствие этого, можно отметить, что 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 определение и выявление могут стать основой прогнозирования риска развития атопических заболеваний аллергической природы (программа ДНК-микрочипа), а также разработки персонализированных комплексных схем лечения, направленных на преодоление конкретного дефицита защитных и регуляторных систем – как иммуносупрессии, так и ОС.

Для оценки связи развития и течения поллиноза с экзогенными факторами – неблагоприятными факторами внешней среды параллельно с изучением генетической предрасположенности и характера метаболических сдвигов у наблюдаемых лиц с поллинозом осуществлялся аэропаллинологический мониторинг состояния окружающей среды на одной из самых аллергенных территорий страны – г. Краснодар и оценивалась взаимосвязь уровня внешнего воздействия с патобиохимическими сдвигами в организме. По результатам исследования составлены календари пыления аллергенных растений и спороношения микромицетов за 2022–2025 гг. Установлено, в исследуемый период в воздушном бассейне города было зарегистрировано 24 таксона аллергенных растений и 2 рода спор грибов. Выявлены основные три волны пыления аллергенных растений и одна волна спороношения для грибов: ОПП в первую волну приходился для древесных таксонов на третью декаду февраля по первую декаду мая; вторая волна пыления характеризовалась наличием древесных и травянистых растений в период с середины мая по середину июля; третья – ОПП травянистых растений начиналась с июня и достигала пика в конце августа – начале сентября; основной период спороношения микромицетов (*Cladosporium* и *Alternaria*) наблюдался с марта по декабрь и характеризовался очень высоким содержанием спор в атмосфере городского воздуха за весь период исследования. Наиболее пылящим и высокоаллергенным аллергеном исследуемой территории из числа сорных трав выявлен род *Ambrosia*, максимальный пик

пыления данного растения наблюдался с конца августа по середину сентября. Для оценки характера метаболических сдвигов в проблемный сезонный период проведены сравнительные исследования клиническо-лабораторных данных. По результатам исследования было выявлено значительное повышение показателей уровня sIgE к аллергену и уровня МДА в гемолизате, как маркера ОС и ПОЛ, в пик сезона пыления, демонстрируя 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). Данная динамика подтверждает патофизиологию поллиноза [114]. Это показывает, что в ОПП аэроаллергенов организм, подверженный аллергией, 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 такого общепатологического процесса как ОС. Использование показателей ОС (уровень МДА) можно рекомендовать в целях дополнительной диагностики уровня патобиохимических сдвигов при АЗ, в том числе для контроля обострений заболеваний и эффективности проводимых профилактических и лечебных мероприятий.

Таким образом, 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.

## 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 $\beta$  для всех лиц, страдающих поллинозом (в особенности с тяжелой формой – бронхиальная астма, ее коморбидность с поллинозом);  $-308G > A$  TNF $\alpha$  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. края выявлены особенности в следующих полиморфизмах генов:  $-592C > A$  IL-10,  $1188A > C$  IL-12 $\beta$  для всех лиц, страдающих поллинозом (в особенности с

тяжелой формой – бронхиальная астма, ее коморбидность с поллинозом); –308G > A TNF $\alpha$  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 $\alpha$ , 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 Е 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 $\beta$ , –308G > A TNF $\alpha$ , 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 ИГ-Е 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 Е, 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 $\beta$ ,  $-308G > A$  TNF $\alpha$ ,  $58T > C$  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 $\beta$  – сезонной аллергии в целом (поллиноз без отягощения бронхиальной астмой, бронхиальная астма, поллиноз с отягощением бронхиальной астмой); генотип AA

при полиморфизме 308G > A гена TNF $\alpha$  – изолированная форма бронхиальной астмы; генотип GA при полиморфизме 308G > A гена TNF $\alpha$  – 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 $\alpha$ , 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 исследования**

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, в том числе разработка препаратов с учетом наиболее распространенных клинических и метаболических фенотипов заболевания на основе фармакогенетики. С целью более точного сбора данных по пылению с территории РФ и своевременного оповещения населения, а также специалистов здравоохранения об изменяющейся аллергологической обстановки, необходимо расширить проведение аэропалинологических исследований, создать южно-российскую аэропалинологическую сеть станций мониторинга. Проведение исследований для выявления изменений на клеточном уровне – использование биофизических методов (биоимпедансного метода и хемилюминисцентного анализа биологических жидкостей и тканей) 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АОА – антиоксидантная активность  
АОС – антиоксидантная система  
АтД – атопический дерматит  
АЗ – аллергическое заболевание  
АОЗ – антиоксидантная защита  
АК – аллергический конъюнктивит  
АР – аллергический ринит  
АФК – активная форма кислорода  
БА – бронхиальная астма  
БТК – биотрансформация ксенобиотиков  
ГСТ/Г-S-T/GSTs – глутатион-S-трансфераза  
ДИ – доверительный интервал  
ИЛ/IL – интерлейкин  
ИГ/Ig – иммуноглобулин  
ИН – иммунологический надзор  
КАТ/CAT – каталаза  
ЛП – лекарственный препарат  
МДА/MDA – малоновый диальдегид  
МФЗ – мультифакториальные заболевания  
НИР – научно-исследовательская работа  
ООА – общая оксидантная активность  
ОПП – основной период пыления  
ОС – окислительный стресс  
ОШ – отношение шансов  
ПЗ – пылевые зерна  
пз/м<sup>3</sup> – пылевые зерна в кубометре воздуха  
ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СБТК – система биотрансформации ксенобиотиков

СОД/SOD – супероксиддисмутаза

спор/м<sup>3</sup> – споры в кубометре воздуха

СРО – свободно-радикальное окисление

ССЭ – сорбционная способность эритроцитов

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ФНО $\alpha$  /TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа

ЭИ – эндогенная интоксикация

sIg – специфический иммуноглобулин

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аббасов, А.Г. Клинико-эпидемиологическое изучение поллинозов у детей дошкольного и младшего школьного возраста г. Краснодара : автореф. ... дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Аббасов Ахмед Гулямович. – Краснодар, 2003. – 18 с.
2. Абдулхакова, Р.М. Влияние полиморфизма гена ИЛ-10 на клинические исходы у детей с пневмонией и атопическим дерматитом / Р.М. Абдулхакова // Экономика и социум. – 2023. – Т. 115. – № 12. – С. 657–661.
3. Алирзаева, Ф.В.К. Оценка цитокинового профиля больных с аллергическими заболеваниями, осложненных дисбактериозом толстого кишечника / Ф.В.К. Алирзаева // Мир медицины и биологии. – 2016. – Т. 12. – № 2. – С. 9–13.
4. Аллергический ринит: клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024. – 63 с.
5. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / глав. ред. Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. – Москва : Фармарус Принт Медиа, 2014. – 126 с.
6. Аляхнович, Н.С. Особенности воздействия пыльцы амброзии на организм человека с точки зрения пептидомики / Н.С. Аляхнович, О.Е. Семерник, А.А. Лебедеенко // Medical Immunology (Russia). – 2022. – Т. 26. – № 1. – С. 173–180.
7. Амромина, А.М. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов GSTM1, GSTT1, GSTP1 с риском развития заболеваний (обзор литературы) / А.М. Амромина, И.А. Ситников, Д.Р. Шаихова // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100. – № 12. – С. 1385–1390.
8. Анализ средних многолетних значений периодов палинации березы и злаковых трав / Е.А. Девяткова, Н.В. Минаева, Л.В. Новоселова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42. – № 5. – С. 80–88.

9. Андреева, Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, А.А. Кожемякина, А.А. Кишкун // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
10. Артемьева, О.В. Роль полиморфных вариантов генов врожденного иммунитета в долголетию и возраст-ассоциированных заболеваниях / О.В. Артемьева, Л.В. Ганковская // Иммунология. – 2022. – Т. 43. – № 3. – С. 333–342.
11. Аэропалиномониторинг города Краснодара пылеулавливающей ловушкой Ланзони VPPS 2000 как принципиально новый подход в исследовании пыления аллергенных растений / Я.В. Клименко, Е.П. Новикова, Н.О. Мильченко [и др.] // Наука и инновации – современные концепции. – 2019. – № 3. – С. 81–86.
12. Аэропалинологический мониторинг пыли сорных трав и плесневых грибов / О.П. Уханова, М.А. Богданова, И.В. Желтова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – № 1. – С. 48–51.
13. 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.
14. Балаболкин, И.И. Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты коморбидности атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.И. Елисеева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 3. – С. 146–151.
15. Балаболкин, И.И. Поллиноз у детей и подростков: современные аспекты патогенеза и тенденции в терапии / И.И. Балаболкин // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2020. – Т.3. – № 62. – С. 6–14.
16. Бахарева, Ю.С. Генетические аспекты неинфекционного эндокардита у пациентов с антифосфолипидным синдромом / Ю.С. Бахарева, В.Н. Максимов, Н.Н. Чапаева // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2022. – Т. 6. – № 2. – С. 51–61.
17. Богомазов, А.Д. Причины возникновения поллиноза у детей, проживающих на территории Курской области / А.Д. Богомазов, Б.Р. Хамхоева // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 5. – С. 12.

18. Бодиенкова, Г.М. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (обзор) / Г.М. Бодиенкова, Ж.В. Титова // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1–4. – С. 616–620.
19. Бойцова, Д.А. Роль генов I фазы детоксикации и недостаточности витамина D в реализации пищевой аллергии у детей / Д.А. Бойцова // Российский педиатрический журнал. – 2024. – Т. 27. – № 2S. – С. 15.
20. Брежский, В.В. Аллергический конъюнктивит: путеводитель для офтальмолога амбулаторного звена // Российский медицинский журнал. – 2019. – Т. 2. – № 1. – URL : [https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Allergicheskiy\\_konyunktivit\\_putevoditely\\_dlya\\_oftalmologa\\_ambulatornogo\\_zvena/](https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Allergicheskiy_konyunktivit_putevoditely_dlya_oftalmologa_ambulatornogo_zvena/) (дата обращения: 03.04.2025).
21. Бронхиальная астма / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.] // Российский Аллергологический Журнал. – 2021. – Т. 18. – № 4. – С. 40–106.
22. Бронхиальная астма: новые подходы в диагностике компонентов обструктивного синдрома / В.А. Добрых, Н.Д. Богатков, И.В. Хелимская [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 1998. – № S2. – С. 60–62.
23. Влияние амброзийного пыльцевого дождя в городе Краснодаре на развитие и течение аллергических заболеваний в динамике трех лет: нерандомизированное контролируемое исследование / Я.В. Клименко, Н.О. Мильченко, А.Н. Мороз [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28. – № 2. – С. 157–169.
24. Влияние полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков, матричных металлопротеиназ и интерлейкинов на развитие и течение дистальной нейропатии и синдрома диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа / А.С. Денисюкова, Л.А. Иванова, И.И. Павлюченко, В.И. Попов // Аспирантский вестник Поволжья. – 2023. – Т. 23. – № 1. – С. 57–64.
25. Влияние фактора некроза опухоли альфа на проницаемость монослоя клеток назального эпителия / Ю.В. Абаленихина, Д.И. Бреславец, П.Ю. Мыльников [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2025. – Т. 180. – № 12. – С. 774–779.

26. Гаджимирзаев, Г.А. Значение нарушений в системе липидного обмена в патогенезе аллергического ринита по данным биохимических соединений носового секрета / Г.А. Гаджимирзаев, З.Т. Михраилова // Российская оториноларингология. – 2011. – № 2. – С. 72–76.

27. Глутоксим в комплексной терапии урогенитальных инфекций у пациентов репродуктивного возраста / П.Ю. Островская, Г.А. Флакс, И.М. Корсунская, Н.И. Сюч // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2011. – № 2. – С. 139–146.

28. Громова, А.Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека / А.Ю. Громова, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. – № 2. – С. 24–35.

29. Гулямова, Г.Ш. Роль полиморфного варианта гена фактора некроза опухоли- $\alpha$  в развитии атопического дерматита в популяции Узбекистана / Г.Ш. Гулямова, Ш.З. Мавлянова, К.Т. Бобоев // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14. – № 4. – С. 79–84.

30. Дикарева, Т.В. Распространение аллергенных растений в России / Т.В. Дикарева, В.Ю. Румянцев // География, окружающая среда, устойчивость. – 2015. – Т. 8. – № 4. – С. 18–25.

31. Долгополов, М.С. Генетические предикторы реализации аллергических заболеваний у детей : дисс. ...канд. мед. наук : 14.03.09 / Долгополов Максим Сергеевич. – Владивосток, 2022. – 166 с.

32. Егоренков, Е.А. Разработка методик совместного количественного определения лекарственных веществ – субстратов-маркеров различных изоферментов цитохрома P450 методом LC-MS/MS : автореф. дисс. ... канд. фарм. наук : 14.04.02 / Егоренков Евгений Андреевич. – Москва, 2019. – 24 с.

33. Ерешко, О.А. Состояние иммунной системы у детей с аллергическими заболеваниями в условиях техногенного прессинга / О.А. Ерешко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2020. – № 2. – С. 68–75.

34. Жмуров, Д.В. Бронхиальная астма / Д.В. Жмуров, М. А. Парфентева, Ю.В. Семенова // Colloquium-journal. – 2020. – Т. 66. – № 14. – С. 17–23.

35. Ильина, Н.И. Аллергия в России сегодня: проблемы и решения / Н.И. Ильина // Российский Аллергологический Журнал. – 2022. – Т. 19. – № 3. – С. 285–288.

36. Исследование полиморфизма генов GSTP1 и NAT2 у детей с бронхиальной астмой / В.Ю. Игнатиади, Е.В. Машкина, О.Е. Семерник, А.А. Лебедеенко // Живые и биокосные системы. – 2025. – № 51. – URL : <https://jbks.ru/archive/issue-51/article-11> (дата обращения: 15.11.2025).

37. Интерактивная карта мира станций мониторинга. – URL : <http://www.zaum-online.de/pollen-map.html> (дата обращения: 01.11.2025).

38. Исторические аспекты развития аэропалинологических исследований в Краснодарском крае / Я.В. Клименко, Е.П. Новикова, Н.О. Мильченко, И.И. Павлюченко // Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки : материалы XXIV Международной научно-практической конференции (North Charleston, 07–08 декабря 2020 года) – Morrisville : LuluPress, Inc., 2020. – С. 11–14.

39. Калинина, Е.В. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов / Е.В. Калинина, Н.Н. Чернов, М.Д. Новичкова // Успехи биологической химии. – 2014. – Т. 54. – С. 299–348.

40. Карасева, В.С. Профиль аэропалинологического спектра г. Рязани : дисс. ... канд. биол. наук : 1.5.9 / Карасева Вера Сергеевна. – Рязань, 2025. – 186 с.

41. Карпищенко, А.И. Методика определения показателей системы глутатиона в лимфоцитах человека / А.И. Карпищенко // Клиническая лабораторная диагностика. – 1977. – № 12. – С. 41–42.

42. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии / А.С. Шадрина, Я.З. Плиева, Д.Н. Кушлинский [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45. – № 4. – С. 266–279.

43. Клименко, Я.В. Актуальность аэропалинологического мониторинга воздушной среды г. Краснодара / Я.В. Клименко, А.Н. Мороз, И.И. Павлюченко // Здоровье нации в XXI веке. – 2021. – № 2. – С. 53–59.

44. Клименко, Я. В. Система аэропалинологического мониторинга / Я. В. Клименко, И.И. Павлюченко // Всероссийская научная школа «Медицина молодая» : Сборник аннотаций работ конкурса, Москва, 04 декабря 2024 года. – Москва : Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова, 2024. – С. 60.
45. Клинико-иммунологические проявления полиморфизмов генов цитокинов при контролируемой и неконтролируемой бронхиальной астме у детей / Е.Н. Супрун, С.В. Супрун, Е.Б. Наговицина [и др.] // Медицинский совет. – 2024. – № 1. – С. 228–239.
46. Княжеская, Н.П. Поллиноз / Н.П. Княжеская, М.О. Потапова, И.В. Яковенко // Практическая пульмонология. – 2005. – № 1. – С. 2.
47. Кобзарь, В.Н. Аллергенная пыльца как индикатор изменения климата / В.Н. Кобзарь // Бюллетень науки и практики. – 2018. – Т. 4. – № 11. – С. 23–30.
48. Костюк, В.А. Биорадикалы и биоантиоксиданты / В.А. Костюк, А.И. Потапович. – Минск : БГУ, 2004. – 179 с.
49. Кошелева, И.В. Значение сывороточных уровней и генетических особенностей противовоспалительных цитокинов у больных атопическим дерматитом / И.В. Кошелева, А.Р. Хасанова, И.С. Беляков // Лекарственный вестник. – 2019. – № 1. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-syvorotochnyh-urovney-i-geneticheskikh-osobennostey-protivovospalitelnyh-tsitokinov-u-bolnyh-atopicheskim-dermatitom> (дата обращения: 15.11.2025).
50. Кошелева, И.В. Современные терапевтические подходы к атопическому дерматиту: роль фототерапии и поиск новых путей / И.В. Кошелева, А.Р. Хасанова // Лечащий врач. – 2018. – № 4. – С. 24.
51. Кущенко, В.В. Современные воззрения на вклад полиморфизма генов воспалительных молекул в формирование и развитие шизофрении / В.В. Кущенко, В.В. Вольчик, Е.В. Машкина // Живые и биокосные системы. – 2021. – № 38. – URL : <https://jbks.ru/archive/issue-38/article-2> (дата обращения: 16.03.2026).

52. Лагутина, С.Н. Возможности исследования оксидативного стресса у пациентов с аллергическими заболеваниями / С.Н. Лагутина, П.А. Чижков // Молодежный инновационный вестник. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 240–241.

53. Лагутина, С. Н. Сравнительный анализ оксидативного стресса у детей и взрослых с аллергическими заболеваниями / С. Н. Лагутина, П. А. Чижков, С. С. Меньшикова // Мечниковские чтения – 2020 : материалы Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 03 июня 2020 года. Том Часть II. – Санкт-Петербург : Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2020. – С. 110–111.

54. Маркеры эндотоксикоза: исследование структурных свойств эритроцитов / А.А. Лаврентьев, П.А. Попов, Л.Л. Белобородова [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2006. – № 25. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n> (дата обращения: 06.08.2025).

55. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1998. – № 1. – С. 18–19.

56. Митковская, О.А. Поллиноз (аллергическое заболевание) + инфекция – клиническое проявление / О.А. Митковская // СтудНет. – 2020. – Т. 3. – № 8. – С. 119–125.

57. Морозова, О.В. Цитокины при аллергических заболеваниях / О.В. Морозова, Т.П. Оспельникова // Молекулярная медицина. – 2022. – Т. 20. – № 2. – С. 3–10.

58. Нагалецкий, Ю.Я. Физическая география Краснодарского края / Ю.Я. Нагалецкий, В.И. Чистяков. – Краснодар, 2003. – 256 с.

59. Ненашева, Н.М. Контроль симптомов аллергического ринита у взрослых лиц в Российской Федерации: результаты онлайн-опроса / Н.М. Ненашева, В.В. Шиленкова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5. – № 1. – С. 25–31.

60. Нероев, В.В. Аллергические конъюнктивиты / В.В. Нероев, Е.С. Вахова // Офтальмология : национальное руководство / под ред.

С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л. К. Мошетовой [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 442–456.

61. Носова, М.Б. Современные спорово-пыльцевые спектры Европейской России: 10 лет наблюдений / М.Б. Носова, Е.Э. Северова, О.А. Волкова // Ботанический журнал. – 2019. – Т. 104. – № 10. – С. 1228–1248.

62. Остроумов, А.И. Поллинозы юга РСФСР / А.И. Остроумов // Труды III Международной палинологической конференции. – Новосибирск, 1973. – С. 20–23.

63. Оценка интенсивности перекисного окисления липидов в конденсатах выдыхаемого воздуха у практически здоровых лиц / И.М. Пеленева, А.А. Шурыгин, А.И. Мизев [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2013. – № 2. – С. 78–79.

64. 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. – Т. 15. – № 4. – С. 35–40.

65. Оценка экспрессии и полиморфизма генов цитокинов как предикторов хронического вульвовагинита, ассоциированного с аллергическим воспалением / А.А. Павлова, Н.В. Долгушина, А.Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 3. – С. 64–70.

66. Павлюченко, И.И. Окислительный стресс, его мониторинг и критерии оценки антиокислительной активности лекарственных препаратов и БАД: дисс. ... д-ра мед. наук : 03.00.04 / Павлюченко Иван Иванович. – Ростов-на-Дону, 2005. – 43 с.

67. Павлюченко, И.И. 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 // Кубанский научный медицинский вестник. – 2024. – Т. 31. – № 6. – С. 28–39.

68. Павлюченко, И.И. Сорбционная способность эритроцитов и ПОЛ у различных категорий больных с синдромом эндогенной интоксикации /

И.И. Павлюченко, Ю.В. Дынько, А.А. Басов // Вопросы анестезиологии и интенсивной терапии : материалы юбилейной научной сессии. – Краснодар, 2001. – С. 56–60.

69. Панов, А.В. Активация изопространственного перекисного окисления липидов в митохондриях пергидроксильным радикалом  $\text{HO}_2$  / А.В. Панов // Молекулярная биология. – 2018. – Т. 52. – № 3. – С. 347–359.

70. Патент № 220706 U1 Российская Федерация, МПК G01N 1/02, G01N 1/24. Волуметрический споро-пыльцевой уловитель аллергенов : № 2023107332 : заявл. 27.03.2023 : опубл. 28.09.2023 / И.И. Павлюченко, В.С. Рубан, Я.В. Клименко, А.Н. Мороз. – 7 с. : ил.

71. Патент № 2236008 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ диагностики окислительного стресса организма человека : № 2003123776/15 : заявл. 28.07.2003 : опубл. 10.09.2004 / И.И. Павлюченко, А.А. Басов, С.Р. Федосов. – 3 с.

72. Патент № 2407450 C1 Российская Федерация, МПК A61B 10/00, G01N 33/52. Способ оценки общего оксидантного статуса организма : № 2009129981/14 : заявл. 04.08.2009 : опубл. 27.12.2010 / П.А. Лукьянов, В.Н. Потапов, Н.М. Лупач [и др.] – 3 с.

73. Пашина, Е.В. Комплекс биохимических показателей в оценке формирования стадий эндогенной интоксикации в клетке / Е.В. Пашина, М.Л. Золотавина // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – URL : <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29437> (дата обращения: 06.08.2025).

74. Полиморфизм -511C/T гена IL1B и атопический дерматит / Ю.В. Максимова, Е.В. Свечникова, В.Н. Максимов [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 2. – С. 35–38. – DOI: 10.14427/jirai.2015.2.35

75. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты и предрасположенность к хронической обструктивной болезни легких / Д.Г. Янбаева, Г.Ф. Корытина, Ш.З. Загидуллин, Т.В. Викторова // Молекулярная медицина. – 2005. – № 2. – С. 58–64.

76. Полиморфные варианты генов матриксных металлопротеиназ у детей с атопическим дерматитом / О.Е. Семерник, А.А. Лебеденко, Т.П. Шкурят [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т. 16. – № 2. – С. 33–37.

77. Полногеномный профиль метилирования ДНК и экспрессия генов TLR2, TLR9, IL4, IL13 при атопическом дерматите у детей и подростков / Е.П. Быстрицкая, Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин [и др.] // Иммунология. – 2022. – Т. 43. – № 3. – С. 255–265.

78. Принципы и методы аэропалинологических исследований / М.Р. Мейер-Меликян, Е.Э. Северова, Г.И. Гапочка [и др.]. – Москва : МГУ, 1999. – 48 с.

79. Прокопенко, В.В. Особенности течения аллергических заболеваний у жителей промышленного города / В.В. Прокопенко, Т.И. Кабакова // Аллергология и иммунология. – 2018. – Т. 19. – № 2. – С. 112–117.

80. Пыльцевая аллергия и астма: как связаны эти состояния и что делать, чтобы облегчить симптомы. – URL : <https://medgorod-clinic.ru/stati/pyltsevaya-allergiya-i-astma--kak-svyazany-eti-sostoyaniya-i-cto-delat--chtoby-oblegchit-simptomu> (дата обращения: 03.04.2025).

81. Риск формирования аллергии и ее иммунные фенотипы у детей с полиморфизмом гена MMP9 Q279R / К.Г. Старкова, О.В. Долгих, Т.А. Легостаева, В.М. Ухабов // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 168–176.

82. Рожко, П.Д. Исследование полиморфизма генов Col1A1 -1997G/T, MMP1-1607insG, MMP9 A-8202G, timplc536t у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, направленных на дентальную имплантацию / П.Д. Рожко, О.В. Деньга, Т.Г. Вербицкая // Colloquium-journal. – 2020. – Т. 71. – № 19. – С. 26–29.

83. Роль матриксной металлопротеиназы-9 в генезе хронического воспаления бронхов у детей с бронхиальной астмой / А.А. Лебеденко, О.Е. Семерник, М.В. Дударева, Е.Б. Тюрина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65. – № 2. – С. 49–54.

84. Роль митохондриальных активных форм кислорода в активации врождённого иммунитета / Б.В. Пинегин, Н.В. Воробьёва, М.В. Пащенко, Б.В. Черняк // Иммунология. – 2018. – Т. 39. – № 4. – С. 221–229.

85. Роль полиморфизма GSTP1 Ile105VAL в развитии аллергопатологии у детского населения индустриального центра Западного Урала / К.Г. Старкова, О.В. Долгих, В.Б. Алексеев [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2024. – № 2. – С. 50–53.

86. Роль полиморфизмов генов антиоксидантной активности в формировании инвалидизирующей патологии центральной нервной системы у недоношенных новорожденных / О.А. Савченко, Е.Б. Павлинова, Н.А. Полянская [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2020. – Т. 65. – № 5. – С. 42–46.

87. Руденко, К.А. С-589Т полиморфизмы гена IL-4 в патогенезе бронхиальной астмы / К.А. Руденко, А.Р. Тугуз, Е.А. Татаркова // Вятский медицинский вестник. – 2021. – Т. 70. – № 2. – С. 42–47.

88. Садикова, Н.Г. Ассоциация аллельных и генотипических вариантов гена SOD 2 с полиморфным локусом T58C в формировании сердечно-сосудистой формы диабетической вегетатной невропатии у пациентов / Н.Г. Садикова, Д.К. Наймутдинова, К.Т. Бобоев // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2024. – Т. 14. – № 7. – С. 1728–1731.

89. Северова, Е.Э. Особенности пыления амброзии в г. Ростов-на-Дону по результатам аэропалинологического мониторинга / Е.Э. Северова, А.К. Батанова, О.Н. Демина // Бюллетень Московского общества испытателей природы. Отд. Биол. – 2015. – Т. 120. – № 6. – С. 65–68.

90. Сергеева, В.В. Аллергенные растения во флоре города Краснодара и его окрестностей / В.В. Сергеева, В.А. Кулешов // Биологическое разнообразие Кавказа и Юга России: уровни, подходы, состояние изученности : коллективная монография по материалам XXII Международной научной конференции «Биологическое разнообразие Кавказа и Юга России» (Грозный, 04–06 ноября 2020 г.) / Комплексный научно-исследовательский институт им. Х.И. Ибрагимова РАН. – Махачкала, 2020. – С. 66–72.

91. Симбирцев, А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии / А.С. Симбирцев // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5. – № 1. – С. 32–37.

92. Сирота, Т.В. Использование нитросинего тетразолия в реакции автоокисления адреналина для определения активности супероксиддисмутазы / Т.В. Сирота // Биомедицинская химия. – 2013. – Т. 59. – № 4. – С. 399–410.

93. Смирнова, О.В. Влияние показателей системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» на качество жизни больных хроническим ринитом разных фенотипов / О.В. Смирнова, Н.С. Гончарова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2024. – № 92. – С. 77–84.

94. Современный взгляд на терапию аллергических конъюнктивитов / К.И. Нарзикулова, С.Ш. Миррахимова, Ж.О. Сафаров, Н.Н. Ибрагимова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14. – № 4. – С. 938–941.

95. Способ диагностики эндогенной интоксикации при абдоминальной патологии / И.И. Павлюченко, Ю.В. Дынько, С.Н. Патемин [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 5–6. – С. 164–165.

96. Стальная, И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – Москва : Медицина, 1977. – С. 66–68.

97. Структура цитокинового профиля назального секрета при аллергическом рините у детей / Е.В. Просекова, С.Ю. Нетесова, Н.Р. Забелина [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 55. – № 1. – С. 38–42.

98. Степень окислительного повреждения ДНК in vivo и in vitro как молекулярный предиктор нарушений, вызванных эндогенными и экзогенными факторами / Е.Е. Текуцкая, И.И. Павлюченко, Л.Р. Гусарук, И.С. Рябова // Передовые исследования Кубани : сборник материалов Ежегодной отчетной конференции грантодержателей Кубанского научного фонда, Сочи, 20–22 июня 2022 года. – Краснодар : Унитарная некоммерческая организация «Кубанский научный фонд», 2022. – С. 305–309.

99. Терехова, Е.П. Аллергический конъюнктивит : учеб. пособие / Е.П. Терехова ; ГБОУ ДПО «Российская мед. акад. Последипломного образования». – Москва : ГБОУ ДПО РМАПО, 2014. – 49 с.

100. Тимофеева, Н.В. Изучение фенотипической активности СУР3А4 у детей с острой аллергической крапивницей / Н.В. Тимофеева, Б.И. Кантемирова, А.А. Шилова // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9. – № 2. – С. 88–92.
101. Федосеев, Е.Н. Экспериментальное исследование сорбционных свойств эритроцитов / Е.Н. Федосеев, О.О. Шаповалова, Е.А. Шамрова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2019. – № 1. – С. 71–75.
102. Хабибулина, Л.Р. Эпидемиология поллинозов в современных условиях / Л.Р. Хабибулина // Астма и аллергия. – 2018. – № 2. – С. 18–21.
103. Ханферян, Р.А. Аллергенные свойства пыльцы некоторых растений Краснодарского края : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25 / Ханферян Роман Авакович. – Краснодар, 1975. – 13 с.
104. Хасанова, А.Р. Значение сывороточных уровней и генетических особенностей интерлейкинов 4, 10 и 13 для прогноза течения и эффективности терапии больных атопическим дерматитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Хасанова Арина Рашидовна. – Москва, 2023. – 23 с.
105. Шахова, Н.В. Распространенность бронхиальной астмы и аллергических заболеваний среди детей / Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Т.С. Кашинская // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – Т. 69. – № 2. – С. 5–12.
106. Ширяева, Д.М. Экологические аспекты поллинозов. Обзор литературы / Д.М. Ширяева, Н.В. Минаева, Л.В. Новоселова // Экология человека. – 2016. – № 12. – С. 3–10.
107. Шлапакова, Т.И. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии / Т.И. Шлапакова, Р.К. Костин, Е.Е. Тягунова // Биоорганическая химия. – 2020. – Т. 46. – № 5. – С. 466–485.
108. Шогенова, М.С. Современные подходы к патогенетической терапии аллергического ринита / М.С. Шогенова, С.Х. Хутуева, Л.С. Шогенова // Фармакология & Фармакотерапия. – 2021. – № 4. – С. 36–42.

109. Шустова, Д.В. Бронхиальная астма как патофизиологическое звено современности / Д.В. Шустова, С.А. Занин // *Universum: медицина и фармакология*. – 2025. – № 1. – С. 56–59.
110. Abboud, M.M. Alterations of serum and saliva oxidative markers in patients with bronchial asthma / M.M. Abboud, F.A. Al-Rawashdeh, E.M. Al-Zayadneh // *J. Asthma*. – 2022. – Vol. 59. – № 11. – P. 2154–2161.
111. Agashe, S.N. Aerobiology: Aeropalynology / S.N. Agashe, E. Caulton // *Pollen and Spores*. – CRC Press, 2019. – P. 168–224.
112. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma / J. Pakkasela, P. Ilmarinen, J. Honkamäki [et al.] // *BMC Pulm. Med*. – 2020. – Vol. 20. – P. 9.
113. Alan Yalım, S. Seasonal Oxidative Stress and Airway Reactivity in Rhinitis: Distinct Patterns in Allergic vs. Non-allergic Individuals / S. Alan Yalım, A.F. Kalpaklıoğlu, A. Baçcıoğlu // *Thorac Res Pract*. – 2026. – Vol. 27 – № 3. – P. 141–147.
114. Allergic Rhinitis: A Clinical and Pathophysiological Overview / S.M. Nur Husna, H.-T.T. Tan, N. Md Shukri [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 874114.
115. Allergic rhinitis: diagnosis and management / Z.A. Siddiqui, A. Walker, M.M. Pirwani [et al.] // *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*. – 2022. – Vol. 83. – № 2. – P. 1–9.
116. Antioxidative properties of phenolic compounds and their effect on oxidative stress induced by severe physical exercise / J. Kruk, B.H. Aboul-Enein, E. Duchnik, M. Marchlewicz // *J. Physiol. Sci*. – 2022. – Vol. 72. – № 1. – P. 19.
117. Association between human IL-10 gene polymorphisms and serum IL-10 level in patients with food allergy / T.K. Chen, J.H. Lee, H.H. Yu [et al.] // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2012. – Vol. 111. – № 12. – P. 686–692.
118. Association of interleukin-12B rs6887695 with susceptibility to allergic rhinitis / S. Falahi, F. Salari, A. Rezaeiemanesh [et al.] // *Immunol. Res*. – 2021. – Vol. 69. – № 2. – P. 189–195.
119. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond / T. Tsakok, R. Woolf, C.H. Smith [et al.] // *Br. J. Dermatol*. – 2019. – Vol. 180. – № 3. – P. 464–474.

120. Automatic pollen recognition with the Rapid-E particle counter: the first-level procedure, experience and next steps / I. Saulienė, L. Sukienė, G. Daunys [et al.] // *Atmos. Meas. Tech.* – 2019. – Vol. 12. – № 6. – P. 3435–3452.
121. Biedrzycki, G. The antioxidant barrier, oxidative/nitrosative stress, and protein glycation in allergy: from basic research to clinical practice / G. Biedrzycki, B. Wolszczak-Biedrzycka, J. Dorf // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 15. – P. 1440313.
122. Bonini, M. Ragweed story: from the plant to the patient / M. Bonini, V. Ceriotti // *Aerobiologia.* – 2020. – № 36. – P. 45–48.
123. Climate Change and Future Pollen Allergy in Europe / I.R. Lake, N.R. Jones, M. Agnew [et al.] // *Environmental Health Perspectives.* – 2017. – Vol. 125. – No. 3. – P. 385–391.
124. Cohen, B. Allergic Rhinitis // *Pediatr. Rev.* – 2023. – Vol. 44. – № 10. – P. 537–550.
125. Concomitant occurrence of anthropogenic air pollutants, mineral dust and fungal spores during long-distance transport of ragweed pollen / Ł. Grewling, P. Bogawski, M. Kryza [et al.] // *Environ. Pollut.* – 2019. – Vol. 254. – P. 112948.
126. Comorbid allergic rhinitis and asthma: important clinical considerations / E. Nappi, G. Paoletti, L. Malvezzi [et al.] // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2022. – Vol. 18. – № 7. – P. 747–758.
127. Cordingley, D.M. Anti-inflammatory and anti-catabolic effects of creatine supplementation: a brief review / D.M. Cordingley, S.M. Cornish, D.G. Candow // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14. – № 3. – P. 544.
128. Dai, X. Interactions between glutathione S-transferase genes and household air pollution on asthma and lung function / X. Dai, S.C. Dharmage, C.J. Lodge // *Front. Mol. Biosci.* – 2022. – Vol. 9. – P. 955193.
129. D'Amato, G. Climate change, air pollution, pollen allergy and extreme atmospheric events / G. D'Amato, M. D'Amato // *Curr Opin Pediatr.* – 2023. – Vol. 35. – № 3. – P. 356–361.
130. Delves, P.J. Molecular Components of the Immune System / P.J. Delves, B.F. Mandell // *Immunology; Allergic Disorders – MSD Manual Professional*

Version. – URL : <https://www.msmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders> (дата обращения: 20.12.2024).

131. Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheeze and rhinitis / H. Clark, R. Granell, J.A. Curtin [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2019. – Vol. 49. – № 11. – P. 1475–1486.

132. Dikareva, T.V. Distribution of allergenic plants in Russia / T.V. Dikareva, V.Yu. Rumiantsev // *Geography, Environment, Sustainability*. – 2015. – Vol. 8. – № 4. – P. 18–25.

133. Evaluation of genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method / V. Ozdemir, W. Kalowa, B.K. Tang [et al.] // *Pharmacogenetics*. – 2000. – Vol. 10. – № 5. – P. 373–388.

134. Evaluation of oxidative stress biomarkers and antioxidant parameters in allergic asthma patients with different level of asthma control / B. Karadogan, S. Beyaz, A. Gelincik [et al.] // *J. Asthma*. – 2021. – Vol. 59. – № 4. – P. 663–672.

135. Excessive Production of Hydrogen Peroxide in Mitochondria Contributes to Atopic Dermatitis / D. Minzaghi, P. Pavel, C. Kremslehner, M. Maciejczyk // *J Invest Dermatol*. – 2023. – Vol. 143. – № 10. – P. 1906–1918.

136. From mechanism to therapy: How EIPA modulates dendritic cell-mediated allergic responses via IL-12b and TIM4 / Y. Feng, J. Yang, L. Liu [et al.] // *Biomed. Pharmacother*. – 2025. – Vol. 189. – P. 118285.

137. Genes related to allergen exposure in allergic rhinitis: a gene-chip-based study in a mouse model / M. Wang, Y. Li, J. Yang [et al.] // *BMC Med. Genomics*. – 2022. – Vol. 15. – № 1. – P. 243.

138. Genomics of asthma, allergy and chronic rhinosinusitis: novel concepts and relevance in airway mucosa / A. Laulajainen-Hongisto, A. Lyly, T. Hanif [et al.] // *Clin. Transl. Allergy*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 45.

139. Glutathione S-transferase gene polymorphisms and risk of nasal or colorectal polyposis / Y. Zhang, H. Zhang, P. Zhang, G. Zhang // *Biosci. Rep*. – 2019. – Vol. 39. – № 1. – P. BSR20181226.

140. Golubeva, O.Y. Particles Morphology Impact on Cytotoxicity, Hemolytic Activity and Sorption Properties of Porous Aluminosilicates of Kaolinite Group /

O.Y. Golubeva, Y.A. Alikina, E.Y. Brazovskaya // *Nanomaterials* (Basel). – 2022. – Vol. 12. – № 15. – P. 2559.

141. Hannikainen, P. Allergic Rhinitis, Rhinosinusitis, and Asthma: Connections Across the Unified Airway / P. Hannikainen, C. Kahn, E. Toskala // *Otolaryngol. Clin. North Am.* – 2024. – Vol. 57. – № 2. – P. 171–178.

142. How Do Pollen Allergens Sensitize / S.V. Guryanova, E.I. Finkina, D.N. Melnikova [et al.] // *Front. Mol. Biosci.* – 2022. – Vol. 9. – P. 900533.

143. IL-1 $\beta$  and iNOS can drive the asthmatic comorbidities and decrease of lung function in perennial allergic rhinitis children / M.W. Han, S.H. Kim, I. Oh [et al.] // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2024. – Vol. 20. – P. 1.

144. Jiang, F. IL-4 rs2243250 polymorphism associated with susceptibility to allergic rhinitis: a meta-analysis / F. Jiang, A. Yan // *Biosci. Rep.* – 2021. – Vol. 41. – № 4. – P. BSR20210522.

145. Malondialdehyde as a Potential Oxidative Stress Marker for Allergy-Oriented Diseases: An Update / R. Cordiano, M. Di Gioacchino, R. Mangifesta [et al.] // *Molecules.* – 2023. – Vol. 28. – № 16. – P. 5979.

146. Malondialdehyde in nasal fluid: a biomarker for monitoring asthma control in relation to air pollution exposure / L. He, X. Cui, Z. Li [et al.] // *Environmental Science & Technology.* – 2020. – Vol. 54. – № 18. – P. 11405–11413.

147. Meng, Y. Advances and novel developments in allergic rhinitis / Y. Meng, C. Wang, L. Zhang // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75. – № 12. – P. 3069–3076.

148. Miao, L. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in diseases / L. Miao, D.K.St. Clair // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2009. – Vol. 47. – № 4. – P. 344–356.

149. Molecular Biomarkers in IgE Immunoassays Used for Grass Pollen Allergy Diagnosis in European Clinical Settings / L.M. Gheorghita, M. Preda, C.S. Marghidan [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2026. – Vol. 27 – № 3. – P. 1393.

150. Oxidative stress in Alzheimer's disease: current knowledge of signaling pathways and therapeutics / R. Dhapola, S.K. Beura, P. Sharma [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2024. – Vol. 51. – № 1. – P. 48.

151. Oxidative Stress and Skin Diseases: The Role of Lipid Peroxidation / F. Li Pomi, L. Gammeri, F. Borgia [et al.] // *Antioxidants* (Basel). – 2025. – Vol. 14. – № 5. – P.555.
152. Pathogenesis and Key Cells in Allergic Rhinitis / Y. He, Y. Chen, S. Xu [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2025. – Vol. 186. – № 5. – P. 418–429.
153. Pollen-Induced Oxidative Stress Influences Both Innate and Adaptive Immune Responses via Altering Dendritic Cell Functions / A. Csillag, I. Boldogh, K. Pázmándi [et al.] // *Journal of immunology.* – 2010. – Vol. 184. – P. 2377–2385.
154. Plasma levels of oxysterols 7-ketocholesterol and cholestane-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -triol in patients with allergic asthma / B.N. Zanjani, A. Samadi, S.Y. Isikhan [et al.] // *J. Asthma.* – 2023. – Vol. 60. – № 2. – P. 288–297.
155. Results of frequency analysis distribution of A1188C rs3212227 polymorphism in the IL12B gene among patients with chronic rhinosinusitis polyposis / U.S. Khasanov, J.A. Djuraev, U.N. Vokhidov [et al.] // *Oriental Journal of Medicine and Pharmacology.* – 2022. – Vol. 2. – № 1. – P. 104–115.
156. Role of mitochondria in inflammatory lung diseases / V.R. Narala, S.R. Narala, P. Aiya Subramani [et al.] // *Frontiers in Pharmacology.* – 2024. – Vol. 15. – Art. 1433961. – DOI: 10.3389/fphar.2024.1433961. – URL : <https://translated.turbopages.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1433961> (дата обращения: 16.03.2026).
157. Selected heterozygosity at cis-regulatory sequences increases the expression homogeneity of a cell population in humans / M. Sung, J. Jang, K. Lee [et al.] // *Genome Biol.* – 2016. – Vol. 17. – № 1. – P. 164.
158. The burden of atopic dermatitis in US adults: Health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey / L. Eckert, S. Gupta, C. Amand [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2018. – Vol. 78. – № 1. – P. 54–61.
159. The IL1B-511 Polymorphism (rs16944 AA Genotype) Is Increased in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease in Mexican Population / R. Falfán-Valencia, G. Pavón-Romero, A. Camarena [et al.] // *Journal of allergy.* – 2012. – P. 741313.

160. The role and therapeutic potential of nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in ischemic stroke / G. Xu, F. Dong, L. Su [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2024. – Vol. 171. – P. 116140.

161. Time lag between Ambrosia sensitization and Ambrosia allergy: a 20-year study (1989–2008) in Legnano, northern Italy / A. Tosi, B. Wüthrich, M. Bonini [et al.] // *Swiss Medical Weekly.* – 2011. – Vol. 141. – P. w13253.

162. Transfluthrin is Associated with High Susceptibility to Asthma in Children with Promoter Variants of Beta Chain of High-Affinity Receptor IgE and Tumour Necrosis Factors- $\alpha$  Genes / S. Singh, M.R. Kulshrestha, A.K. Pathak [et al.] // *Biochem. Genet.* – 2024. – Vol. 62. – № 4. – P. 2553–2570.

163. Today's oxidative stress markers / M. Czerska, K. Mikołajewska, M. Zieliński [et al.] // *Med. Pr.* – 2015. – Vol. 66. – № 3. – P. 393–405.

164. Tumor Necrotic Factor-Alpha (-308A/G, rs1800629) and Interleukin-13 (R130Q, rs20541) Gene Polymorphisms as Predictors of Severe Asthma in Pilot Cohort of Kuwaiti Population: Influence of Age, Nasal Polyps, Fractional Exhaled Nitric Oxide, and Blood Eosinophil Count / M. Al-Ahmad, A. Ali, A. Maher, M. Z. Haider // *J. Asthma Allergy.* – 2025. – Vol. 18. – P. 903–914.

165. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (-308G > A) Gene Polymorphism and Its Association with Asthma and Atopy Status / A. Razaghian, N. Parvaneh, A.A. Amirzargar, M. Gharagozlou // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* – 2023. – Vol. 22. – № 4. – P. 337–344.

166. Williams, R.H. Methods for integrated air sampling and DNA analysis for detection of airborne fungal spores / R.H. Williams, E. Ward, H.A. McCartney // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2001. – Vol. 67. – № 6. – P. 2453–2461.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

|                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Рисунок 1. Схема реакции образования малонового диальдегида<br>( <a href="https://biokhimija.ru/oxidative-stress/perekisnoe-okislenie-lipidov.html">https://biokhimija.ru/oxidative-stress/perekisnoe-okislenie-lipidov.html</a> ) .....                          | 22 |
| Рисунок 2. Схема действия ферментных и естественных антиоксидантов в условиях окислительного стресса<br>( <a href="https://delphanto.ru/specialistam/Oxidative-stress-and-pathology">https://delphanto.ru/specialistam/Oxidative-stress-and-pathology</a> ) ..... | 23 |
| Рисунок 3. Реакция конъюгации с участием глутатион-S-трансферазы<br>( <a href="https://biokhimija.ru/oxidative-stress/kontrol-okisleniya.html">https://biokhimija.ru/oxidative-stress/kontrol-okisleniya.html</a> ) .....                                         | 25 |
| Рисунок 4. Дизайн исследования .....                                                                                                                                                                                                                              | 39 |
| Таблица 1. Основные клинико-лабораторные показатели исследуемой и контрольной групп пациентов .....                                                                                                                                                               | 41 |
| Формула 1. Расчет концентрации гемоглобина .....                                                                                                                                                                                                                  | 42 |
| Формула 2. Расчет активности каталазы .....                                                                                                                                                                                                                       | 43 |
| Формула 3. Расчет активности супероксиддисмутазы .....                                                                                                                                                                                                            | 44 |
| Формула 4. Расчет активности глутатион-S-трансферазы .....                                                                                                                                                                                                        | 44 |
| Формула 5. Расчет уровня малонового диальдегида .....                                                                                                                                                                                                             | 45 |
| Формула 6. Расчет общей оксидантной активности .....                                                                                                                                                                                                              | 45 |
| Формула 7. Расчет степени эндогенной интоксикации .....                                                                                                                                                                                                           | 45 |
| Рисунок 5. Этапы полимеразной цепной реакции .....                                                                                                                                                                                                                | 49 |
| Рисунок 6. Детекция результатов на амплификаторе Rotor Gene в режиме реального времени (SYBR Green) .....                                                                                                                                                         | 50 |
| Рисунок 7. Результат детекции исследуемой смеси в УФ-свете методом гель-электрофореза .....                                                                                                                                                                       | 51 |
| Рисунок 8. Пыльцеуловители Lanzoni VPPS 2000 и ПКР-БИО .....                                                                                                                                                                                                      | 53 |
| Рисунок 9. Анализ пыльцы под микроскопом Meiji Techno x40 .....                                                                                                                                                                                                   | 53 |
| Формула 8. Расчет общей площади микропрепарата .....                                                                                                                                                                                                              | 54 |
| Рисунок 10. Схема подсчета аэроаллергенов на микропрепарате .....                                                                                                                                                                                                 | 54 |

|                                                                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Формула 9. Расчет анализируемой площади микропрепарата .....                                                                                                                                                     | 54 |
| Таблица 2. Сравнительная характеристика группы контроля с группой<br>исследования по биохимическим показателям .....                                                                                             | 58 |
| Рисунок 11. Уровень биохимических показателей в группе<br>исследования и группе контроля .....                                                                                                                   | 59 |
| Таблица 3. Сравнительная характеристика подгрупп исследования по<br>биохимическим показателям .....                                                                                                              | 61 |
| Рисунок 12. Уровень биохимических показателей в подгруппах<br>пациентов с поллинозом .....                                                                                                                       | 62 |
| Таблица 4. Сравнение пациентов с сезонной аллергией и контрольной<br>группой по иммунологическим показателям .....                                                                                               | 66 |
| Рисунок 13. Сравнение показателя общего IgE (МЕ/мл) среди подгрупп<br>с сезонной аллергией и контрольной группой .....                                                                                           | 67 |
| Рисунок 14. Сравнение показателя IL-10 (пг/мл) у групп с сезонной<br>аллергией и контрольной группой .....                                                                                                       | 67 |
| Рисунок 15. Сравнение показателя IL-4 (пг/мл) у групп с сезонной<br>аллергией и контрольной группой .....                                                                                                        | 68 |
| Рисунок 16. Сравнение показателя TNF- $\alpha$ (пг/мл) у групп с сезонной<br>аллергией и контрольной группой .....                                                                                               | 68 |
| Рисунок 17. График корреляционной связи уровня малонового<br>диальдегида с общим иммуноглобулином E в крови у лиц<br>с сезонной аллергией, жителей Краснодарского края .....                                     | 72 |
| Рисунок 18. Влияние полиморфизма -589C > T (rs2243250) на<br>экспрессию гена IL-4 в легких ( <a href="http://www.gtexportal.org/">http://www.gtexportal.org/</a> ) .....                                         | 74 |
| Рисунок 19. Влияние полиморфизма 313 A > G (Ile105Val, rs1695) на<br>экспрессию гена GSTP1 в легких ( <a href="http://www.gtexportal.org/">http://www.gtexportal.org/</a> ) .....                                | 75 |
| Рисунок 20. Белковые взаимодействия ( <a href="https://string-db.org/">https://string-db.org/</a> ) .....                                                                                                        | 76 |
| Таблица 5. Участие генов системы биотрансформации ксенобиотиков,<br>антиоксидантной защиты и иммунного надзора в биологических<br>процессах ( <a href="https://string-db.org/">https://string-db.org</a> ) ..... | 78 |

|                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Таблица 6. Частота встречаемости генотипов полиморфизмов генов системы АОЗ, СБТК и ИН в исследуемой и контрольных группах .....                      | 79 |
| Таблица 7. Распределение генотипов при полиморфизмах генов СБТК, АОЗ и ИН в контрольной группе и исследуемых подгруппах .....                        | 83 |
| Таблица 8. Биохимические показатели крови в зависимости от генотипов полиморфизма 308-G > А гена TNF $\alpha$ в исследуемой группе .....             | 87 |
| Рисунок 21. Активность каталазы в зависимости от генотипов полиморфизма 308-G > А гена TNF $\alpha$ у лиц с поллинозом .....                         | 88 |
| Таблица 9. Биохимические показатели крови в зависимости от генотипов полиморфизма 58T > С гена SOD2 в исследуемой группе .....                       | 88 |
| Рисунок 22. Активность каталазы в зависимости от генотипов полиморфизма 58T > С гена SOD2 у лиц с поллинозом .....                                   | 89 |
| Рисунок 23. Уровень сорбционной способности эритроцитов в зависимости от генотипов полиморфизма 58T > С гена SOD2 у лиц с поллинозом .....           | 89 |
| Таблица 10. Биохимические показатели крови в зависимости от генотипов полиморфизма 392A > G гена CYP3A4(1A/1B) в исследуемой группе .....            | 90 |
| Рисунок 24. Активность супероксиддисмутазы в зависимости от генотипов полиморфизма 392A > G гена CYP3A4(1A/1B) у лиц с поллинозом .....              | 90 |
| Рисунок 25. Уровень сорбционной способности эритроцитов в зависимости от генотипов полиморфизма 392A > G гена CYP3A4(1A/1B) у лиц с поллинозом ..... | 91 |
| Рисунок 26. Календарь пыления и спороношения г. Краснодар за 2022 г .....                                                                            | 93 |
| Рисунок 27. Календарь пыления и спороношения г. Краснодар за 2023 г .....                                                                            | 93 |

|                                                                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Рисунок 28. Календарь пыления и спороношения г. Краснодар<br>за 2024 г .....                                                               | 94  |
| Рисунок 29. Календарь пыления и спороношения г. Краснодар<br>за 2025 г .....                                                               | 94  |
| Таблица 11. Особенности пыления и спороношения в г. Краснодар<br>в 2022 г. ....                                                            | 95  |
| Таблица 12. Особенности пыления и спороношения в г. Краснодар<br>в 2023 г. ....                                                            | 97  |
| Таблица 13. Особенности пыления и спороношения в г. Краснодар<br>за 2024 г. ....                                                           | 99  |
| Таблица 14. Особенности пыления и спороношения в г. Краснодар<br>за 2025 г. ....                                                           | 101 |
| Рисунок 30. Концентрации пыльцы <i>Ambrosia</i> в основной период<br>пыления в г. Краснодар 2022-2025 гг. ....                             | 104 |
| Таблица 15. Показатели метаболических сдвигов в максимальный<br>период пыления аэроаллергена у лиц, имеющих к нему<br>сенсibilизацию ..... | 107 |

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение А

## Акты о внедрении

  
«УТВЕРЖДАЮ»  
Оперативный управляющий  
ООО «СЛ Медикалгруп»  
Аргатенко И.В.  
«28» сентября 2026 г.

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ**

**Предмет внедрения:** патент №220706 на полезную модель «Волюметрический споро-пыльцевой уловитель аллергенов».

**Кем предложен:** зав. кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, д.м.н., профессор Павлюченко И.И., ассистент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ Клименко Я.В.

**Источник информации:** патент на полезную модель «Волюметрический споро-пыльцевой уловитель аллергенов» заявка №2023107332, приоритет полезной модели 27 марта 2023 г., дата гос. регистрации 28.09.2023 г.

**Авторы:** Павлюченко И.И., Рубан В.С., Клименко Я.В., Мороз А.Н.

**Где и кем внедрено:** г. Краснодар, общество с ограниченной ответственностью «СЛ МедикалГруп», исполнительный директор Потапова Ю.А.

**Цель внедрения:** включение инновационной составляющей патента в организационно-методическую, медико-профилактическую и санитарно-гигиеническую деятельность учреждения.

**Результаты внедрения:** расширение знаний и понятий у профильных специалистов учреждения о влиянии внешних (экобиологических) факторов на здоровье населения Краснодарского края и установление уровня риска развития заболеваний и патологических состояний аллергической природы сезонного характера с целью своевременной и персонализированной профилактики на основании дополнительных методов лабораторно-генетических исследований.

Оперативный управляющий  
ООО «СЛ Медикалгруп»



—И.В. Аргатенко

«УТВЕРЖДАЮ»

Заведующий краевым  
аллергологическим центром  
ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1  
им. проф. С.В. Очаповского» МЗ КК

 Федотова Н.В.

«17» марта 2026 г.

### АКТ О ВНЕДРЕНИИ

**Предмет внедрения:** база данных информационного хранилища полиморфизмов генов цитокинов, металлопротеиназы, систем биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты при различных формах поллиноза.

**Кем предложен:** заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, д.м.н., профессор Павлюченко И.И., ассистент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ Клименко Я.В.

**Источник информации:** Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU2025624134, дата гос. регистрации 03.10.2025 г., заявка № 2025623808 от 15.09.2025 г.

**Авторы:** Клименко Я.В., Павлюченко И.И.

**Где и кем внедрено:** г. Краснодар, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, заведующий краевым аллергологическим центром Федотова Н.В.

**Цель внедрения:** включение инновационной составляющей базы данных информационного хранилища полиморфизмов генов цитокинов, металлопротеиназы, систем биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты при различных формах поллиноза в научно-исследовательский процесс и использование в диагностике пациентов с аллергическими заболеваниями.

**Результаты внедрения:** расширение знаний, умений и навыков, необходимых для установления уровня риска развития заболеваний и патологических состояний аллергической природы сезонного характера у населения Краснодарского края с целью своевременной и персонализированной профилактики на основании дополнительных методов лабораторно-генетических исследований.

Заведующий краевым аллергологическим центром  
ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ КК

 Н.В. Федотова

Авторы предложения:

 И.И. Павлюченко

 Я.В. Клименко





### АКТ О ВНЕДРЕНИИ

**Предмет внедрения:** материалы исследования систем антиоксидантной и иммунной защиты, процессов свободно-радикального окисления, перекисного окисления липидов на тканевом и клеточном уровне у лиц с поллинозом, жителей Краснодарского края.

**Кем предложен:** зав. кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, д.м.н., профессор Павлюченко И.И., аспирант кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ Клименко Я.В.

**Источник информации:** материалы статьи «Особенности сдвигов показателей иммуно-, антиоксидантного статуса у жителей Краснодарского края, страдающих поллинозом» (Павлюченко И.И., Клименко Я.В., Голанцев А.С. и соавт. Молекулярная медицина. 2026; (2): 39-46. <https://doi.org/10.29296/24999490-2026-02-05>)

**Где и кем внедрено:** г. Краснодар, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедрой фундаментальной и клинической биохимии.

**Цель внедрения:** включение инновационной составляющей материалов статьи в курс лекций, практических занятий кафедры фундаментальной и клинической биохимии.

**Результаты внедрения:** расширение знаний, умений и навыков, необходимых в области понимания теоретических и практических вопросов патофизиологии поллиноза.

**Эффективность внедрения:** совершенствование учебного процесса, получение новых знаний студентами кафедры фундаментальной и клинической биохимии.

Заведующий кафедрой  
фундаментальной и клинической биохимии  
д.м.н., профессор

И.М. Быков

Авторы предложения:

И.И. Павлюченко

Я.В. Клименко



### АКТ О ВНЕДРЕНИИ

**Предмет внедрения:** база данных информационного хранилища полиморфизмов генов цитокинов, металлопротеиназы, систем биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты при различных формах поллиноза.

**Кем предложен:** аспирант кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ Клименко Я.В.

**Источник информации:** Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU2025624134, дата гос. регистрации 03.10.2025 г., заявка № 2025623808 от 15.09.2025 г.

**Авторы:** Клименко Я.В., Павлюченко И.И.

**Где и кем внедрено:** г. Краснодар, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедрой нормальной физиологии.

**Цель внедрения:** включение инновационной составляющей материалов статьи в курс лекций, практических занятий кафедры нормальной физиологии.

**Результаты внедрения:** расширение знаний, умений и навыков обучающимися для понимания теоретических и практических вопросов в области прогнозирования, диагностики и профилактики заболеваний и патологических состояний аллергической природы сезонного характера у населения Краснодарского края.

**Эффективность внедрения:** совершенствование учебного процесса, получение новых знаний студентами кафедры нормальной физиологии.

Заведующий кафедрой  
нормальной физиологии  
д.м.н., профессор

И.И. Павлюченко

Автор предложения:

Я.В. Клименко

## Приложение Б

## Патент и свидетельство о регистрации базы данных



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2025624234

База данных информационного хранилища  
полиморфизмов генов цитокинов, металлопротеиназы,  
систем биотрансформации ксенобиотиков и  
антиоксидантной защиты при различных формах  
поллиноза

Правообладатель: *Клименко Яна Владимировна (RU)*Авторы: *Клименко Яна Владимировна (RU), Павлюченко  
Иван Иванович (RU)*

Заявка № 2025623808

Дата поступления 15 сентября 2025 г.

Дата государственной регистрации  
в Реестре баз данных 03 октября 2025 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов