

Читать
онлайн
Read
online

Таха Е.А.¹, Ларионова Р.В.^{1,2}, Петров С.В.^{1,2}, Казарян Г.Г.¹, Валеева А.Р.¹,
Коровина М.О.^{1,2}, Шамаев Н.Д.², Пипченко А.П.², Ренадино И.³, Кравцова О.А.²,
Хаертынов К.С.^{1,4}, Бадрутдинов О.Р.², Мукминов М.Н.^{1,2}, Шуралев Э.А.^{1,2,5}, Арлеевская М.И.^{1,2}

Возможный механизм реализации триггерной роли загрязнения атмосферного воздуха при ревматоидном артрите (предварительные данные)

¹КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 420012, Казань, Россия;

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420008, Казань, Россия;

³Université Toulouse III – Paul Sabatier (Университет Тулузы III – Поль Сабатье), 31062, Тулуза, Франция;

⁴ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», 420075, Казань, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», 420029, Казань, Россия

Введение. В настоящее время появляются свидетельства триггерной роли экологических факторов в развитии ревматоидного артрита (РА).

Цель работы – исследовать роль экотоксикантов в развитии окислительного стресса (ОС) и в провокации РА у предрасположенных лиц.

Материалы и методы. Обследование лиц, сбор коллекций биологического материала проводили во время ревматологического приёма на базах центральных районных больниц (ЦРБ) в 45 районах Республики Татарстан (РТ). Измеряли уровни сывороточных маркеров ОС, а именно уровни окислённых белков, окислённых липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), оксигуанина, а также антител к окислённым ЛПНП. В местах проживания лиц, включённых в исследование, отобраны образцы для изучения экологических параметров. Кроме того, проведён сбор информации о параметрах экологической обстановки в административных районах РТ в 2008–2018 гг. (по находящимся в открытом доступе отчётам Минэкологии Республики Татарстан).

Результаты. Проведено сравнение уровней маркеров ОС в образцах сывороток крови лиц, проживающих на территориях с наибольшим и наименьшим содержанием отдельных экотоксикантов в атмосфере, таких как монооксид углерода, летучие органические соединения (ЛОС), углеводороды (без ЛОС), твёрдые частицы, сернистый газ, оксид азота. Уровни окислённых белков и окислённых ЛПНП оказались достоверно более высокими у жителей районов с наибольшим содержанием в атмосфере монооксида углерода и ЛОС в сравнении с жителями районов с наименьшим содержанием этих веществ. Авторами показано, что вклад экологических показателей в провокацию продукции антител к окислённым ЛПНП в группах родственников больных РА на генетической и преclinical стадиях III–IV заболевания составил 40%. Согласно результатам множественного регрессионного анализа, у лиц из указанных выше групп, а также лиц на ранней стадии заболевания уровни окислённых ЛПНП и окислённых белков зависят от воздействия совокупности экологических факторов.

Ограничения исследования. В данной статье мы ограничились анализом связи ревматоидного артрита с показателями загрязнения воздуха. Исследование других экологических факторов (загрязнения почвы, воды, уровня радиации) продолжается. Это позволит уточнить конкретные механизмы влияния экспозомы на развитие заболевания в полном объёме. Кроме того, представленные выводы носят предположительный характер, поскольку выявленные закономерности получены при анализе данных в ограниченных по размеру выборках.

Заключение. Поскольку экологические факторы в определённой степени можно считать модифицируемыми, исследование их роли в развитии РА и конкретных механизмов триггерного воздействия этих факторов на лиц группы риска развития заболевания имеет важное фундаментальное и прикладное значение.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; экологические факторы; загрязнение атмосферного воздуха; экотоксиканты; окислительный стресс; антитела

Соблюдение этических стандартов. Получено заключение Комитета по этике КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 24 сентября 2020 г. (протокол № 2/09). От всех пациентов, участвующих в исследовании, получено информированное согласие на участие.

Для цитирования: Таха Е.А., Ларионова Р.В., Петров С.В., Казарян Г.Г., Валеева А.Р., Коровина М.О., Шамаев Н.Д., Пипченко А.П., Ренадино И., Кравцова О.А., Хаертынов К.С., Бадрутдинов О.Р., Мукминов М.Н., Шуралев Э.А., Арлеевская М.И. Возможный механизм реализации триггерной роли загрязнения атмосферного воздуха при ревматоидном артрите (предварительные данные). *Гигиена и санитария*. 2022; 101(2): 139–145. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-2-139-145>

Для корреспонденции: Арлеевская Марина Игоревна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 420012, Казань, Россия. E-mail: marleev@mail.ru

Участие авторов: Таха Е.А., Ларионова Р.В., Петров С.В. – сбор и обработка материала, статистический анализ, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи; Казарян Г.Г., Валеева А.Р., Коровина М.О., Пипченко А.П., Кравцова О.А., Бадрутдинов О.Р. – сбор и обработка материала, написание текста; Шамаев Н.Д. – сбор и обработка материала, статистический анализ, написание текста; Ренадино И. – концепция и дизайн исследования, статистический анализ, ответственность за целостность всех частей статьи; Хаертынов К.С. – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Мукминов М.Н. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; Шуралев Э.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Арлеевская М.И. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01058.

Поступила: 03.08.2021 / Принята к печати: 25.11.2021 / Опубликована: 10.03.2022

Elena A. Takha¹, Regina V. Larionova^{1,2}, Sergei V. Petrov^{1,2}, Gevorg G. Kazarian¹, Anna R. Valeeva¹, Marina O. Korovina^{1,2}, Nikolai D. Shamaev², Anna P. Pipchenko², Yves Renaudineau³, Olga A. Kravtsova², Kamil S. Khaertynov^{1,4}, Oleg R. Badrutdinov², Malik N. Mukminov^{1,2}, Eduard A. Shuralev^{1,2,5}, Marina I. Arleevskaya^{1,2}

Possible mechanism of the implementing the trigger role of air pollution in rheumatoid arthritis (preliminary data)

¹KSMA – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, 420012, Russian Federation;

²Kazan Federal University, Kazan, 420008, Russian Federation;

³Université Toulouse III – Paul Sabatier, Toulouse, 31062, France;

⁴Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Kazan, 420075, Russian Federation;

⁵Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Bauman, Kazan, 420029, Russian Federation

Introduction. Currently, there is evidence of a triggering role of environmental factors in developing rheumatoid arthritis (RA).

The purpose of this work was to investigate the role of oxidative stress in provoking the preclinical stage of RA in susceptible individuals and its possible relationship with the effects of ecotoxins.

Materials and methods. Examination of cases collecting biosamples was carried out during rheumatologic examination of the persons in the regional hospitals of 45 administrative districts of the Republic of Tatarstan (RT), Russia. Serum markers of oxidative stress were measured, namely levels of oxidized proteins, oxidized lipids, oxyguanine, and antibodies to oxidized LDL. The environmental parameters of residences of the persons included in the project were measured. Information was collected on the parameters of the environmental situation in the administrative districts of the Republic of Tatarstan in 2008–2018 (from publicly available reports of the Ministry of Ecology of the Republic of Tatarstan).

Results. There was performed a comparison of the levels of oxidative markers in samples from individuals living in regions with the highest and lowest concentrations of certain atmosphere ecotoxins, including carbon monoxide, hydrocarbons (volatile organic compounds (VOCs) free), particulate matter, VOCs, sulfur dioxide, and nitrogen oxide. The levels of oxidized proteins and oxidized LDL were significantly higher in residents of areas with the highest carbon monoxide and VOCs compared to residents of areas with the lowest content of these substances. The contribution of environmental indicators to the provocation of the anti-LDG antibody production in groups with genetic and preclinical RA stages was revealed to account for 40%. According to the results of multiple regression analysis, in individuals from the above groups and individuals at early RA stage, the levels of oxidized LDL and oxidized proteins depended on the effect of a combination of certain environmental factors.

Limitations. In this article, we limited ourselves to the analysis of the RA association with air pollution indices. The study of other environmental factors (soil, water pollution, radiation levels) is ongoing. This will allow clarifying the specific mechanisms of the influence of the exposome on the development of the disease in total. In addition, the conclusions presented are speculative since the identified patterns were obtained by analyzing data in the limited data samples.

Conclusion. Since environmental factors can be considered modifiable to a certain extent, the study of their role in the RA development and specific mechanisms of the disease triggered by these factors on persons at risk are of fundamental and applied importance.

Keywords: rheumatoid arthritis; environmental factors; air pollution; ecotoxins; oxidative stress; antibodies

Compliance with ethical standards. The conclusion of the Ethics Committee of the Kazan State Medical Academy – a branch campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia dated September 24, 2020 (Protocol No 2/09) was received. Informed consent to participate in the study was obtained from all recruited patients.

For citation: Takha E.A., Larionova R.V., Petrov S.V., Kazarian G.G., Valeeva A.R., Korovina M.O., Shamaev N.D., Pipchenko A.P., Renaudineau Y., Kravtsova O.A., Khaertynov K.S., Badrutdinov O.R., Mukminov M.N., Shuralev E.A., Arleevskaya M.I. Possible mechanism of implementing the trigger role of air pollution in rheumatoid arthritis (preliminary data). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(2): 139-145. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-2-139-145> (In Russian)

For correspondence: Marina I. Arleevskaya, MD, PhD, Senior Researcher of Central Research Lab of Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, 420012, Russian Federation. E-mail: marleev@mail.ru

Information about the authors:

Takha E.A., https://orcid.org/0000-0001-9932-8417	Larionova R.V., https://orcid.org/0000-0002-0651-0728	Petrov S.V., https://orcid.org/0000-0002-8930-8129
Valeeva A.R., https://orcid.org/0000-0001-5218-9341	Kazarian G.G., https://orcid.org/0000-0001-6422-8299	Shamaev N.D., https://orcid.org/0000-0002-0575-3760
Pipchenko A.P., https://orcid.org/0000-0003-1783-0337	Korovina M.O., https://orcid.org/0000-0002-2307-928X	Renaudineau Y., https://orcid.org/0000-0001-5098-5002
Kravtsova O.A., https://orcid.org/0000-0002-4227-008X	Khaertynov K.S., https://orcid.org/0000-0003-4764-560X	

Contribution: Takha E.A., Larionova R.V., Petrov S.V. – collection and processing of material, statistical processing, writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article; Kazarian G.G., Valeeva A.R., Korovina M.O., Pipchenko A.P., Kravtsova O.A., Badrutdinov O.R. – collection and processing of material, writing text; Shamaev N.D. – collection and processing of material, statistical processing, writing text; Renaudineau Y. – concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article; Kravtsova O.A. – collection and processing of material, writing text; Khaertynov K.S. – editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; Mukminov M.N. – concept and design of the study, collection and processing of material, writing text, editing; Shuralev E.A. – concept and design of the study, collection and processing of material, editing, approval of the final version of the article; Arleevskaya M.I. – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, writing text, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research (RFBR) according to the research project 19-29-01058.

Received: August 03, 2021 / Accepted: November 25, 2021 / Published: March 10, 2022

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – широко распространённое хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, им страдает около 1% населения Земли.

Как известно, наиболее значимым генетическим фактором риска развития РА являются определённые аллели HLA-DRB1 гена, так называемые Shared Epitopes (SE), однако они определяют лишь 30–50% общего генетического риска [1]. Помимо SE поиск с помощью интернет-ресурса GWAS (Genome-Wide Association Study) выявил более 100 ассоциированных с РА локусов, и их число продолжает увеличиваться [2].

Примечательно, что генетические факторы обуславливают лишь около 40–50% серопозитивного и около 20–30% серонегативного РА [3]. Остальные более чем 50% риска обусловлены воздействием негенетических, в том числе, вероятно, экологических факторов [4]. Если генетические маркеры риска развития РА хорошо изучены и отслеживаются в клинической практике, то средовые факторы риска практически не изучены.

В настоящее время появляются свидетельства триггерной роли экологических факторов в развитии РА [5, 6]. Авторы подобных публикаций приводят результаты анализа связи заболеваемости РА или параметров заболевания с предшествующим или дляншимся контактом с тем или иным экотоксикантом либо со средой обитания: город/село [7], расстояние от места жительства до автомобильной трассы [8].

Различные экотоксиканты провоцируют неспецифические процессы в организме. В частности, в экспериментах на животных показано, что большинство тяжёлых металлов [9, 10], оксид азота, кремний [11], углеводороды, фреоны [2], хлорорганические пестициды [12] могут провоцировать окислительный стресс (ОС). Известным является тот факт, что различные экотоксиканты (техногенные взвешенные частицы (PM₁₀ и PM_{2,5}), диоксид серы, диоксид азота, монооксид углерода, озон) влияют на заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями [13] и, как показано в модельных экспериментах, на развитие бактериальных инфекций [14]. Связь бактериальных и вирусных инфекций с развитием и поддержанием активности РА продемонстрирована рядом исследователей, в том числе авторами данной работы [15–18].

Продукция активных форм кислорода (АФК) является важным аспектом противоинфекционного ответа. Признаки ОС присутствуют при различных воспалительных процессах, а также при вирусных и бактериальных инфекциях [19, 20].

Неудивительно, что при РА ОС развивается как в сосудистом русле, так и в суставах [5, 21], причём выраженность этого процесса коррелирует с активностью заболевания и, по-видимому, имеет патогенетическое значение [2, 5]. Однако большинство публикаций посвящено развёрнутой стадии РА и лишь единичные – его ранней стадии. Между тем Европейская лига против ревматизма (EULAR) призвала сосредоточиться на изучении патогенеза доклинических стадий заболевания [22].

Таким образом, как показывают данные литературы, экотоксиканты могут играть триггерную роль в развитии РА, в частности, контакт с ними способствует увеличению заболеваемости бактериальными и вирусными инфекциями и развитию ОС в организме. Последний в свою очередь способен провоцировать процесс модификации белков (например, через реакцию карбонилирования) и увеличивать аутоиммунную нагрузку на организм через выработку антител к подобным белкам. Кроме того, показано, что генерируемые АФК стимулируют активацию сигнального пути NF- κ B, имеющего важное значение в развитии РА [23, 24].

Цель исследования – изучение роли окислительного стресса в провокации доклинических стадий РА у предрасположенных лиц и возможной его связи с воздействием экотоксикантов.

Материалы и методы

Обследование лиц с ранней и доклинической стадиями РА, а также лиц с неотягощённым РА семейным анамнезом (контроль), сбор коллекций биологического материала проводили во время ревматологического приёма на базах ЦРБ 45 административных районов Республики Татарстан (РТ).

Проведён сбор информации о параметрах экологической обстановки в административных районах РТ в 2008–2018 гг. (по находящимся в открытом доступе отчётам Минэкологии Республики Татарстан). При статистическом анализе данных использовали средние показатели этих параметров за 10 лет. В частности, рассматривали такие факторы, как содержание в атмосферном воздухе монооксида углерода, углеводородов (без ЛОС), твёрдых частиц, ЛОС, сернистого газа, оксида азота. Учитывали плотность населения и количество транспортных средств в населённых пунктах – местах проживания обследуемых лиц.

Исследования уровней маркеров ОС и антител к окислённым ЛПНП (антиокси-ЛПНП) проводили иммуноферментным методом с помощью стандартных коммерческих наборов: уровень окислённого белка – AOPP kit (каталожный номер KR7811W, Immun diagnostik AG); уровень окислённых липидов – Mercodia Oxidized LDL ELISA (каталожный номер 10-1143-01, Mercodia AB); уровень оксигуанина – HT8-охо-d GELISA Kit II (каталожный номер 4380-192-K, Trevigen, Inc.); уровень антител к окислённым ЛПНП – IMTEC-oxLDL-Antibodies (каталожный номер ITC59500, HUMAN GmbH).

Статистический анализ проводили методами ANOVA/MANOVA и множественного регрессионного анализа. Силу корреляционной зависимости оценивали по шкале Чеддока (менее 0,3 – слабая; 0,3–0,5 – умеренная; 0,5–0,7 – заметная; 0,7–0,9 – высокая корреляционная зависимость). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

Организационные вопросы. К настоящему времени сывороточные уровни маркеров ОС (AOPP, LDL-OXI, 8-охо), а также антиокси-ЛПНП исследованы в ограниченных по объёму выборках (контроль $n = 20$, РОД $n = 24$, ранний РА $n = 25$, развёрнутый РА $n = 17$). Небольшой объём выборки позволяет лишь предположить некоторые закономерности.

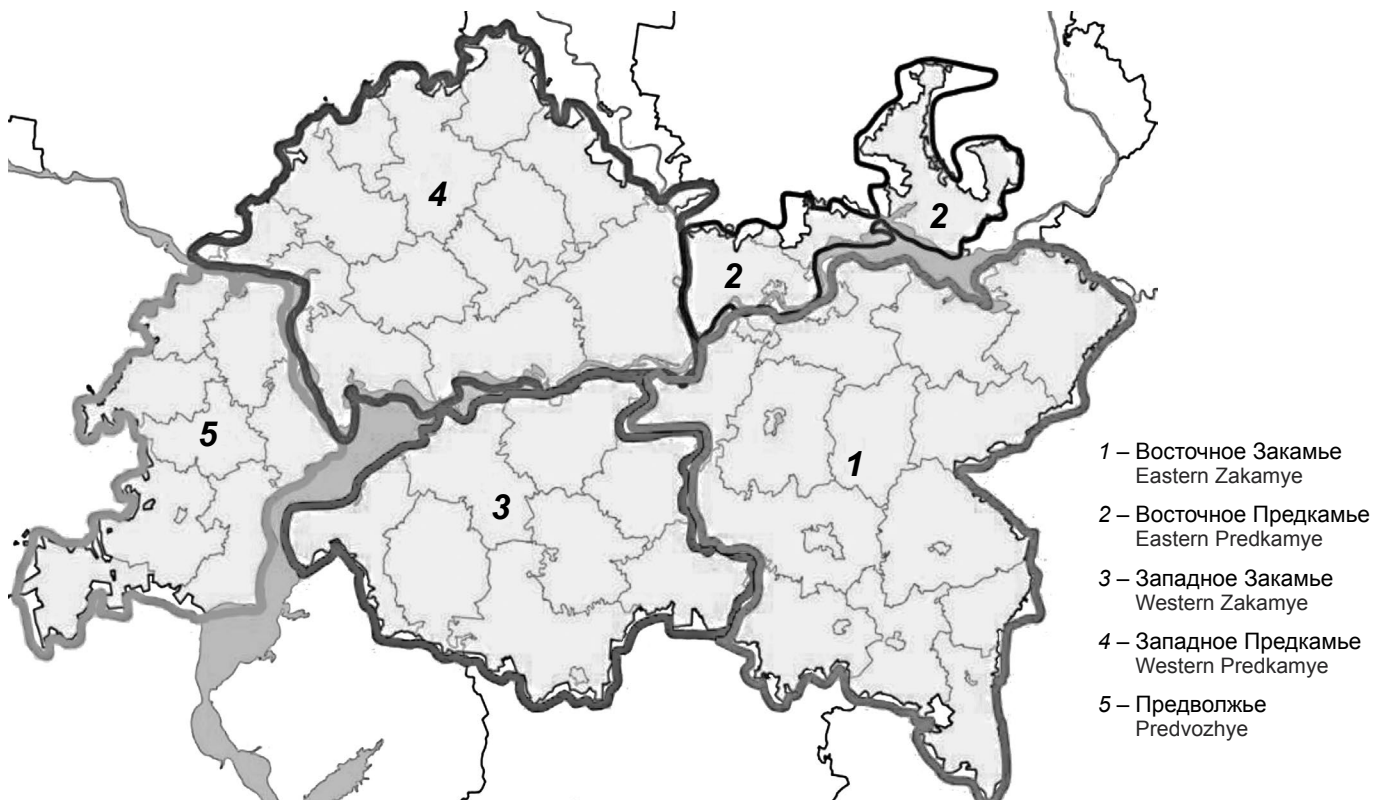
Выраженность ОС в группах больных РА, родственников и лиц контрольной группы. Ввиду небольшого объёма выборок сравнивали полученные данные в группах без учёта места жительства и деления больных РА по стадиям заболевания. Различия в содержании сывороточных маркеров окислительного стресса в группах отсутствовали. В то же время в группах больных РА и родственников сывороточные уровни антиокси-ЛПНП превышали таковые в контроле ($p < 0,02$, ANOVA-MANOVA).

Зависимость выраженности ОС от параметров экологической обстановки. С учётом малых размеров выборок анализ влияния экологических параметров на показатели ОС и уровни антиокси-ЛПНП проводили в группах лиц, проживающих в конкретных биогеохимических провинциях РТ, без разделения на когорты больных, родственников и лиц контрольной группы.

Следует подчеркнуть, что все экологические параметры (информация об их уровнях получена из отчётов Минэкологии Республики Татарстан) находились в пределах предельно допустимых значений.

Регионы РТ объединены в биогеохимические провинции (см. рисунок):

- Восточное Закамье (1-я провинция) и Восточное Предкамье (2-я провинция), являющиеся регионами нефтедобычи и химической промышленности;
- Западное Предкамье (3-я провинция) – также регион с развитой химической и нефтехимической промышленностью, в котором наблюдается высокая плотность населения и наибольшее количество транспортных средств;



Биогеохимические провинции Республики Татарстан.
Biogeochemical provinces of the Republic of Tatarstan.

Таблица 1 / Table 1

Зависимость сывороточных уровней окислённых ЛПНП у жителей 2-й и 5-й провинций от содержания монооксида углерода в атмосфере (по данным отчётов Минэкологии Республики Татарстан за 2005–2018 гг.), множественный регрессионный анализ

Dependence of serum oxidized LDL levels in residents of second and fifth provinces on the atmospheric carbon monoxide content (according to the reports of the Ministry of Ecology of the Republic of Tatarstan (RT) for 2005–2018), multiple regression analysis

Сумма всех эффектов: зависимая величина – окислённые ЛПНП Summary of all effects; dependent value – oxidized LDL						
	df Эффект Effect	MS Эффект Effect	df Ошибка Error	MS Ошибка Error	F	p
	1	2288.121	10	463.4063	4.9376	0.0505
Результаты регрессионного анализа; зависимая величина – окислённые ЛПНП Regression results; dependent value – oxidized LDL						
R: 0.6350; R-square: 0.4033						
F(1, 10) = 6.758; p = 0.0265						
	Величина B B-value	Стандарт Ошибка Standard Error	Бета beta	t(10)	p	
Монооксид углерода Carbon monoxide	23.1407	8.9016	0.635	2.5996	0.0265	

- Западное Закамье (4-я провинция), где хорошо развита нефтедобыча;
- Предволжье (5-я провинция) – относительно чистая провинция, в которой преобладают предприятия лёгкой и деревообрабатывающей промышленности.

Выраженный недостаток или избыток каких-либо химических элементов в среде, на которую может оказывать влияние деятельность человека, вызывает в пределах данной провинции биогеохимические эндемии заболеваний растений, животных и человека.

Зависимость параметров ОС у жителей биогеохимических провинций РТ от отдельных экологических показателей. Сравнение выраженности ОС в образцах сывороток крови жителей 4-й и 5-й провинций с наибольшими различиями в плотности населения и в количестве транспортных средств не выявило различий в уровнях сывороточных маркеров ОС и антиокси-ЛПНП (ANOVA-MANOVA).

Также не обнаружено корреляционной зависимости этих параметров (методом множественного регрессионного анализа) от плотности населения, количества транспортных средств и совокупности этих параметров в указанных провинциях.

Проведено сравнение уровней маркеров ОС в сыворотках крови лиц, проживающих в провинциях с наибольшим и наименьшим содержанием отдельных экотоксикантов в атмосфере.

Уровни окислённых белков и окислённых ЛПНП оказались достоверно более высокими у жителей 2-й провинции с наибольшим содержанием монооксида углерода по сравнению с жителями 5-й провинции с наименьшим содержанием этого экотоксиканта. Зависимость уровней окислённых ЛПНП от содержания этого экотоксиканта в атмосфере была заметной (в терминах шкалы Чеддока, beta = 0,64) и достоверной (табл. 1).

Таблица 2 / Table 2

Зависимость сывороточных уровней окислённых белков у жителей 1-й и 5-й провинций от содержания оксидов азота в атмосфере (по данным отчётов Минэкологии Республики Татарстан за 2005–2018 гг.), множественный регрессионный анализ

Dependence of oxidized protein serum levels in residents of first and fifth provinces on the atmospheric nitrogen oxide content (according to the reports of the Ministry of Ecology of RT for 2005–2018, multiple regression analysis)

Сумма всех эффектов: зависимая величина – окислённые протеины Summary of all effects; dependent value – oxidized proteins						
	df Эффект Effect	MS Эффект Effect	df Ошибка Error	MS Ошибка Error	F	p
	1	441.036	22	747.1786	0.5903	0.4505
Результаты регрессионного анализа; зависимая величина – окислённые протеины Regression results; dependent value – oxidized proteins						
R: 0.4416; R-square: 0.195 F(1,22) = 5.3309; p = 0.0307						
	Величина В B-value	Стандарт Standard Ошибка Error	Бета beta	t(22)	p	
Оксид азота Nitrogen oxide	2.898	1.2551	0.4416	2.3089	0.0307	

Несмотря на достоверные различия в уровнях окислённых белков в образцах из 2-й и 5-й провинций, зависимость этого показателя от содержания монооксида углерода в атмосфере была незначительной. Возможно, обнаруженные различия обусловлены влиянием других экотоксикантов.

Уровни маркеров окислительного стресса в образцах сыворотки крови жителей 1-й (с наибольшим содержанием оксидов азота) и 5-й (с наименьшим содержанием оксида азота) провинций были сравнимыми. Тем не менее зависимость сывороточных уровней окислённых белков от этого экологического показателя была достоверной, хотя и умеренной (beta = 0,44; табл. 2).

Аналогичные результаты получены при анализе зависимости уровней маркеров ОС от содержания ЛОС в атмосфере при сравнении образцов из 1-й (наибольшее содержание экотоксикантов) и 5-й (наименьшее содержание экотоксикантов) провинций. Зависимость уровней окислённых белков от этого экологического показателя была умеренной (beta = 0,41) и достоверной (табл. 3).

Проанализирована зависимость уровней окислённых ЛПНП и окислённых белков от уровней экотоксикантов в атмосфере в группах родственников на генетической (без клинических и лабораторных признаков) и на III–IV (с суставными симптомами) преคลินิกских стадиях заболевания. Достоверные различия отсутствовали, что, возможно, связано с недостаточными объёмами выборки, однако выявлена тенденция к более высоким уровням этих показателей ОС у лиц в III–IV преคลินิกских стадиях РА по сравнению таковыми в генетической стадии. Причём в указанных группах совокупности экологических факторов (монооксид углерода, оксиды углерода, углеводороды, ЛОС, твёрдые частицы, сернистый газ) влияли на уровни окислённых ЛПНП (p = 0,017) и белков (p = 0,02).

В группе больных ранним РА в отсутствие достоверных различий в уровнях окислённых белков, возможно, из-за

Таблица 3 / Table 3

Зависимость сывороточных уровней окислённых белков у жителей 1-й и 5-й провинций от содержания летучих органических соединений в атмосфере (по данным отчётов Минэкологии РТ за 2005–2018 гг.), множественный регрессионный анализ

Dependence of serum oxidized protein levels in residents of first and fifth provinces on the atmospheric volatile organic compounds (according to the reports of the Ministry of Ecology of RT for 2005–2018, multiple regression analysis)

Результаты регрессионного анализа; зависимая величина – окислённые протеины Regression results; dependent value – oxidized proteins					
R: 0.4084; R-square: 0.1668 F(1,22) = 4.4038; p = 0.0476					
	Величина В B-value	Стандарт Standard Ошибка Error	Бета beta	t(22)	p
Летучие органические соединения Volatile organic compounds (VOCs)	1.173	0.559	0.4084	2.0985	0.0476

Таблица 4 / Table 4

Различия в уровнях антиокси-ЛПНП в ряду «лица контрольной группы – родственники на генетической стадии РА – родственники на III–IV преคลินิกских стадиях заболевания – больные с ранним РА»

Differences in the levels of antioxy-LDL in the line controls – relatives at the genetic stage of rheumatoid arthritis (RA) – relatives at 3rd–4th preclinical stages of the disease – early RA patients

Сумма всех эффектов Summary of all effects					
df Эффект Effect	MS Эффект Effect	df Ошибка Error	MS Ошибка Error	F	p
2	67.6018	32	20.2063	3.3456	0.0479

недостаточного объёма выборок отмечалась тенденция к увеличению этого показателя по сравнению с родственниками на генетической и III–IV преคลินิกских стадиях РА. Кроме того, данный показатель ОС находился в достоверной и сильной зависимости от совокупности экологических параметров (монооксид углерода, оксиды углерода, углеводороды, ЛОС, твёрдые частицы, сернистый газ; R = 0,83; p = 0,00038).

Связь сывороточных уровней антиокси-ЛПНП с маркерами ОС и экологическими показателями у жителей биогеохимических провинций РТ. Выявлены достоверные различия (p = 0,0479) в уровнях антиокси-ЛПНП в ряду «лица контрольной группы – родственники на генетической стадии РА – родственники на III–IV преคลินิกских стадиях – больные с ранним РА» (табл. 4).

Множественный регрессионный анализ в группах родственников и больных ранним РА выявил достоверную связь уровней антиокси-ЛПНП с конкретными экологическими параметрами (табл. 5). Вклад экологических показателей в провокацию продукции этих антител в группах составил 40%.

Таблица 5 / Table 5

Зависимость уровней антиокси-ЛПНП от содержания экотоксикантов в атмосфере (группы родственников на генетической, III–IV преคลินิกских стадиях и на стадии раннего РА)**Dependence of antioxy-LDL levels in the groups of relatives at the genetic, 3rd–4th preclinical stages and at the stage of early RA on the content of atmospheric ecotoxigants**

	Результаты регрессионного анализа; зависимость – антитела к окислённым ЛПНП				
	Results of the regression analysis: dependence – autoantibodies to LDGoxi				
	Multiple R: 0.6723; R-square: .4520; F(11,23) = 1.7248; p = 0.01304				
	Величина В	Ошибка	Бета	t(23)	p
	B-weight	Error	beta		
Окислённые ЛПНП / LDGoxi	0.1272	0.0413	2.0563	0.3083	0.0607
Плотность населения / Population density	-0.0057	0.0045	-1.0913	-1.2556	0.2219
Транспорт / Vehicle	0.0001	5.69E-05	3.1238	2.4156	0.0241
Монооксид углерода / Carbon monoxide	-1.7809	2.7659	-1.2923	-0.6439	0.526
Углеводороды (без ЛОС) / Hydrocarbons (VOC-free)	0.9368	0.7348	0.6377	1.2749	0.2151
Твёрдые частицы / Solid	-7.0456	11.0893	-1.0004	-0.6354	0.5315
ЛОС / VOCs	0.9899	0.8225	1.7342	1.2035	0.241
Сернистый газ / Sulfur dioxide	0.7446	4.0331	0.4523	0.1846	0.8551
Оксиды азота / Nitrogen oxides	-3.8804	2.0146	-3.5061	-1.9261	0.0665
Другие / Other	37.8076	15.0977	3.4469	2.5042	0.0198

Обсуждение

Анализ данных, полученных при исследовании малых выборок биологических образцов, позволил предположить следующие закономерности.

Во-первых, содержащиеся в атмосфере экотоксиканты (производственные выбросы), даже если их уровни не превышают предельно допустимых значений, провоцируют ОС у всех жителей региона. При анализе малых выборок маркеров ОС можно предположить, что выраженность ОС у больных ранним РА и лиц группы риска развития заболевания – родственников этих больных – не отличается от таковой в контроле. Однако с учётом выявленных тенденций, возможно, при увеличении выборок различия в уровнях маркеров ОС в группах могут оказаться достоверными.

Во-вторых, обнаружено, что ОС закономерно провоцирует продукцию антител к окислённым продуктам, в частности, к исследованным нами антиокси-ЛПНП. Причём оказалось, что у лиц, предрасположенных к развитию РА, на преคลินิกских стадиях заболевания, а также у больных ранним РА уровень этих антител повышен.

Ограничения исследования. В данной статье мы ограничились анализом связи ревматоидного артрита с показателями

загрязнения воздуха. Исследование других экологических факторов (загрязнения почвы, воды, уровня радиации) продолжается. Это позволит уточнить конкретные механизмы влияния экспозомы на развитие заболевания в полном объёме. Кроме того, представленные выводы носят предположительный характер, поскольку выявленные закономерности получены при анализе данных в ограниченных по размеру выборках данных.

Заключение

Выраженность ОС (в том числе окислённых ЛПНП) у жителей загрязнённых регионов выше, чем у жителей условно чистых районов. Учитывая вероятную триггерную роль ОС, опосредуемую антителами к окислённым ЛПНП, вероятность заболеть РА выше у лиц группы риска, проживающих в загрязнённых районах. Для проверки этой гипотезы необходимо увеличивать выборки результатов исследования сывороточных уровней маркеров окислительного стресса и антител к ним. Полученные данные, возможно, позволят разработать подходы к профилактике перехода лиц группы риска с доклинических в киническую стадию РА.

Литература / References

1. Van der Woude D., Houwing-Duistermaat J.J., Toes R.E., Huizinga T.W., Thomson W., Worthington J., et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(4): 916–23. <https://doi.org/10.1002/art.24385>
2. Le Vot C., Lemaire J., Pernot P., Heninger M., Mestdagh H., Louarn E. Oxygen anion (O⁻) and hydroxide anion (HO⁻) reactivity with a series of old and new refrigerants. *J. Mass. Spectrom.* 2018; 53(4): 336–52. <https://doi.org/10.1002/jms.4054>
3. Frisell T., Saevardottir S., Asklung J. Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016; 12(6): 335–43. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.52>
4. Deane K.D., Demoruelle M.K., Kelmenson L.B., Kuhn K.A., Norris J.M., Holers V.M. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2017; 31(1): 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.003>
5. Khojah H.M., Ahmed S., Abdel-Rahman M.S., Hamza A.B. Reactive oxygen and nitrogen species in patients with rheumatoid arthritis as potential biomarkers for disease activity and the role of antioxidants. *Free Radic. Biol. Med.* 2016; 97: 285–91. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.06.020>
6. Parks C.G., Hoppin J.A., De Roos A.J., Costenbader K.H., Alavanja M.C., Sandler D.P. Rheumatoid arthritis in agricultural health study spouses: Associations with pesticides and other farm exposures. *Environ. Health Perspect.* 2016; 124(11): 1728–34. <https://doi.org/10.1289/EHP129>
7. Chiang Y.C., Yen Y.H., Chang W.C., Cheng K.J., Chang W.P., Chen H.Y. The association between urbanization and rheumatoid arthritis in Taiwan. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2016; 54(1): 1–10. <https://doi.org/10.5414/CP202306>
8. Hart J.E., Yanosky J.D., Puett R.C., Ryan L., Dockery D.W., Smith T.J., et al. Spatial modeling of PM₁₀ and NO₂ in the continental United States, 1985–2000. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117(11): 1690–6. <https://doi.org/10.1289/ehp.0900840>
9. Rudolf E., Cervinka M. The role of intracellular zinc in chromium (VI)-induced oxidative stress, DNA damage and apoptosis. *Chem. Biol. Interact.* 2006; 162(3): 212–27. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2006.06.005>
10. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and

Original article

- human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39(1): 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
11. Fubini B., Hubbard A. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2003; 34(12): 1507–16. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(03\)00149-7](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(03)00149-7)
 12. Evangelou E., Ntritsos G., Chondrogiorgi M., Kavvoura F.K., Hernández A.F., Ntzani E.E., et al. Exposure to pesticides and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Int.* 2016; 91: 60–8. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.02.013>
 13. Su W., Wu X., Geng X., Zhao X., Liu Q., Liu T. The short-term effects of air pollutants on influenza-like illness in Jinan, China. *BMC Public Health.* 2019; 19(1): 1319. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7607-2>
 14. Sahuquillo-Arce J.M., Ibáñez-Martínez E., Hernández-Cabezas A., Ruiz-Gaitán, A., Falomir-Salcedo P., Menéndez R., et al. Influence of environmental conditions and pollution on the incidence of *Streptococcus pneumoniae* infections. *ERJ Open Res.* 2017; 3(4): 14–2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00014-2017>
 15. Arleevskaya M.I., Albina S., Larionova R.V., Gabdoulkhakova A.G., Lemerle J., Renaudineau Y. Prevalence and incidence of upper respiratory tract infection events are elevated prior to the development of rheumatoid arthritis in first-degree relatives. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 2771. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02771>
 16. Arleevskaya M.I., Shafigullina A.Z., Filina Y.V., Lemerle J., Renaudineau Y. Associations between viral infection history symptoms, granulocyte reactive oxygen species activity, and active rheumatoid arthritis disease in untreated women at onset: Results from a longitudinal cohort study of Tatarstan women. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1725. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01725>
 17. Arleevskaya M.I., Gabdoulkhakova A.G., Filina Y.V., Miftakhova R.R., Bredberg A., Tsybulkin A.P. A transient peak of infections during onset of rheumatoid arthritis: a 10-year prospective cohort study. *BMJ Open.* 2014; 4(8): e005254. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005254>
 18. Larionova R.V., Arleevskaya M.I., Kravtsova O.A., Validov S., Renaudineau Y. In seroconverted rheumatoid arthritis patients a multi-reactive anti-herpes IgM profile is associated with disease activity. *Clin. Immunol.* 2019; 200: 19–23. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.01.004>
 19. Dandekar A., Mendez R., Zhang K. Cross talk between ER stress, oxidative stress, and inflammation in health and disease. *Methods Mol. Biol.* 2015; 1292: 205–14. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2522-3_15
 20. Khazan M., Hedayati M., Robati R.M., Riahi S.M., Nasiri S. Impaired oxidative status as a potential predictor in clinical manifestations of herpes zoster. *J. Med. Virol.* 2018; 90(10): 1604–10. <https://doi.org/10.1002/jmv.25204>
 21. Balogh E., Veale D.J., McGarry T., Orr C., Szekanecz Z., Ng C.T., et al. Oxidative stress impairs energy metabolism in primary cells and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2018; 20(1): 95. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1592-1>
 22. Gerlag D.M., Raza K., van Baarsen L.G., Brouwer E., Buckley C.D., Burmester G.R., et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the study group for risk factors for rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71(5): 638–41. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200990>
 23. Bonizzi G., Piette J., Merville M.P., Bours V. Cell type-specific role for reactive oxygen species in nuclear factor-kappa B activation by interleukin-1. *Biochem. Pharmacol.* 2000; 59(1): 7–11. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(99\)00290-7](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00290-7)
 24. Torices S., Julia A., Muñoz P., Varela I., Balsa A., Marsal S., et al. A functional variant of TLR10 modifies the activity of NFκB and may help predict a worse prognosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2016; 18(1): 221. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1113-z>