

# Окислительный стресс у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

В. Ч. Нгуен, Д. Г. Солдатов ✉

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

## Резюме

По результатам многочисленных исследований последних лет продемонстрировано, что одним из важнейших патофизиологических механизмов формирования хронического воспаления в стенке бронхов больных бронхиальной астмой (БА) является окислительный стресс (ОС). ОС способствует хронизации воспаления и ремоделированию дыхательных путей. **Целью** обзора явилось изучение роли ОС у больных тяжелой БА (ТБА) и возможностей его терапевтической коррекции на основании анализа литературных источников баз данных *PubMed* и *Google Scholar* за период 2020–2025 гг. **Материалы и методы.** Изучены 83 публикации баз данных *PubMed* и *Google Scholar*, отобранные в результате поиска по следующим ключевым словам: «окислительный / оксидативный стресс при тяжелой бронхиальной астме», «лечение окислительного стресса при тяжелой бронхиальной астме», «антиоксидантная терапия при тяжелой бронхиальной астме». **Заключение.** Сделан вывод о том, что ОС играет важнейшую роль в патогенезе ТБА, способствуя формированию и поддержанию хронического воспаления в бронхиальной стенке, гиперреактивности и ремоделированию бронхов, персистенции симптомов и снижению вентиляционной функции легких. Поиск и разработка инновационных методов лечения, направленных на уменьшение выраженности ОС в стенке бронхов, в частности ингаляционная терапия термической гелий-кислородной смесью, может представлять особый интерес в комплексной терапии ТБА с целью установления наиболее полного контроля над заболеванием.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, окислительный / оксидативный стресс, свободные кислородные радикалы, контроль над бронхиальной астмой, антиоксидантная терапия.

**Конфликт интересов:** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование:** Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Нгуен В. Ч., Солдатов Д. Г., 2025

Для цитирования: Нгуен В. Ч., Солдатов Д. Г. Окислительный стресс у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 540–552. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-540-552

# Oxidative stress in patients with severe asthma

Van Truong Nguyen, Dmitry G. Soldatov ✉

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

## Abstract

Numerous studies in recent years have demonstrated that oxidative stress (OS) is one of the most important pathophysiologic mechanisms of chronic inflammation in the bronchial wall of asthma patients. OS contributes to chronic inflammation and airway remodeling. **The aim** of this review was to investigate the role of OS in patients with severe asthma (SA) and therapeutic options for OS improvement based on analysis of literature data from PubMed and Google Scholar databases for the period 2020 – 2025. **Methods.** 83 PubMed and Google Scholar publications were selected for the review by searching the following keywords: oxidative stress in SA, OS treatment in SA, and antioxidant therapy in SA. **Conclusion.** OS plays a crucial role in the pathogenesis of SA, contributing to the formation and maintenance of chronic inflammation in the bronchial wall, bronchial hyperreactivity and remodeling, persistence of symptoms, and decreased ventilatory function of the lungs. Search and development of innovative treatment methods aimed at reducing the severity of OS in the bronchial wall, in particular inhalation therapy with a thermal helium-oxygen mixture, may be of particular interest in the complex therapy of SA in order to establish the most comprehensive control of the disease.

**Key words:** severe asthma, oxidative stress, free oxygen radicals, asthma control, antioxidant therapy.

**Conflict of interest.** The authors report that there is no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

© Nguyen V.Tr., Soldatov D.G., 2025

For citation: Nguyen V.Tr., Soldatov D.G. Oxidative stress in patients with severe asthma. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 540–552 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-540-552

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, оказывающих существенное негативное влияние на качество жизни пациентов. Согласно данным международного руководства «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2024),

в настоящее время > 300 млн человек в мире страдают БА, из них более 1 000 пациентов ежедневно умирают от этого заболевания [1]. В России распространенность БА, согласно официальным статистическим данным, в 2022 г. составила 1 073,1 на 100 тыс. населения (1,591 млн человек), демонстрируя рост на 3,8 %

по сравнению с предшествующим годом (1,569 млн человек в 2021 г.) [2, 3]. В общей структуре заболевания 5–20 % приходится на долю ТБА [6]. Общие расходы на лечение ТБА в России (без назначения генно-инженерных биологических препаратов) составляют в 1 447,2 млрд руб. в год [4].

При ТБА течение заболевания остается зачастую неконтролируемым, несмотря на проводимое лечение, или поддается контролю лишь на фоне мощной базисной терапии, соответствующей V ступени GINA. Рефрактерность к проводимой базисной терапии сопровождается частыми обострениями и госпитализациями, незапланированными визитами к врачу, в т. ч. за неотложной помощью. При ТБА в дыхательных путях (ДП) наряду с воспалительной реакцией в результате регенеративных процессов в ответ на хроническое воспаление могут развиваться необратимые структурные изменения, называемые ремоделированием бронхов.

Среди важнейших патогенетических механизмов ТБА особая роль принадлежит окислительному стрессу (ОС), возникающему в ДП вследствие дисбаланса между выработкой активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной защитой организма. АФК – высокоактивные молекулы (супероксиданион-радикал ( $O_2^-$ ), гидроксильный радикал ( $OH^-$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ), синглетный кислород ( $O_2$ ) и др.), способные в зависимости от концентрации оказывать в организме как регулирующее, так и токсическое действие. Важнейшие регулирующие эффекты АФК хорошо известны и проявляются, в частности, в обеспечении регенерации органов и тканей, поддержании гомеостаза, реализации бактерицидного, цитотоксического и иммунорегуляторного механизмов защиты организма, процессов хемотаксиса и фагоцитоза. Напротив, в концентрациях, превышающих физиологические значения, АФК проявляют свой токсический эффект, вступая в химические реакции с молекулами различных органов и систем, вызывая деградацию структурных белков, перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных стенок и нуклеиновых кислот, ингибирование ферментов, изменяя структуру и функциональные свойства гормонов, способствуя повышенной выработке свободного кальция и усиливая апоптоз [5–7]. АФК и продукты ПОЛ способствуют повышенной выработке цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкины (IL) -1, -6 и др.) и медиаторов воспаления (производные арахидоновой кислоты, лейкотриены, простагландины, тромбоксаны; гистамин, брадикинин, серотонин), имеющих важнейшее значение в патогенезе БА.

Часто ОС может сопровождаться нитрозативным стрессом, обусловленным повышенным образованием активных форм азота (АФА) – оксида азота ( $NO^*$ ), нитроксильного аниона ( $NO^-$ ), катиона нитрозония ( $NO^+$ ), пероксинитрита ( $ONOO^-$ ), диоксида азота ( $NO_2^*$ ), нитрит-аниона ( $NO_2^-$ ), а также других физиологически значимых производных NO. По данным ряда исследований при изучении конечных продуктов нитрозативного стресса выявлена прямая корреляция между концентрацией NO и тяжестью эозинофильного воспаления ДП у больных БА [8].

Целью настоящего обзора явилось изучение роли ОС в патогенезе ТБА и современных возможностей его коррекции на основании анализа литературных данных базы *PubMed* и *Google Scholar* за период 2020–2025 гг. Изучены 83 публикации, отобранные в результате поиска по следующим ключевым словам: «окислительный / оксидативный стресс при тяжелой бронхиальной астме», «лечение окислительного стресса при тяжелой бронхиальной астме», «антиоксидантная терапия при тяжелой бронхиальной астме».

### Роль аэрополлютантов и ингаляции раздражающих веществ в формировании окислительного стресса дыхательных путей

Неблагоприятные факторы окружающей среды играют решающую роль в развитии ОС у пациентов с ТБА. Воздействие аэрополлютантов и ингаляционных раздражающих агентов, таких как твердые мелкодисперсные частицы размером  $\leq 2,5$  мкм (PM2.5), озон ( $O_3$ ) и табачный дым, сопровождается доказанным увеличением производства АФК в ДП.

**Твердые частицы (PM2.5).** Взвешенные в воздухе мелкодисперсные частицы PM2.5 включают в себя мельчайшие частицы сажи, асфальта, автомобильных шин, соединения тяжелых металлов, минеральные соли, различные аллергены и микроорганизмы, которые при попадании в организм вызывают комплекс патологических реакций, включающий в себя ОС, усиление воспалительных процессов, повреждение эндотелия, вегетативную дисфункцию, повреждение митохондрий и генотоксичность [9].

Показано, что длительная ингаляция высоких доз PM2.5 может приводить к формированию БА, причем ведущим патогенетическим механизмом является развитие ОС ДП [10]. Воздействие PM2.5 может оказывать повреждающее действие на эпителиальные клетки ДП, вызывать воспаление и высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ ). В то же время ингаляция PM2.5 стимулирует высвобождение ионов кальция эпителиальными клетками ДП и эндоплазматическим ретикуломом, которые активируют и фосфорилируют митоген-активированные протеинкиназы (МАРК), усиливающие транскрипцию генов (NF- $\kappa$ B, AP-1), которые, в свою очередь, способствуют последующему высвобождению IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ . Таким образом активируются Т-лимфоциты 2-го типа иммунного ответа и развивается гиперреактивность ДП. Кроме того, воздействие PM2.5 может вызывать аутофагию через внутриклеточные сигнальные каскады PI3K / Akt / mTOR и усиливать ее путем влияния на экспрессию синтазы оксида азота-2 (NOS2) и трансформирующей фактор роста- $\beta$ 1 (*Transforming growth factor- $\beta$ 1* – TGF $\beta$ 1), вызывая ремоделирование ДП.

При попадании частиц PM2.5 повышенная продукция АФК носит характер защитной реакции организма [11]. Однако при чрезмерном производстве АФК в сочетании с недостаточной антиоксидантной защитой нарушается окислительно-восстановительный баланс, что приводит к ОС и подтверждается по-

вешением уровня таких биомаркеров ОС, как 8-изопростан и малондиальдегид (МДА) [12, 13].

Показано, что попадание PM<sub>2.5</sub> в ДП может нарушать функцию митохондрий в клетках легких. Дисфункция митохондрий приводит к выходу электронов из электронно-транспортной цепи и их связыванию с кислородом с образованием супероксид-анионов, что еще больше усугубляет ОС [14]. Этот каскад окислительных повреждений способствует воспалению, ремоделированию ДП и прогрессированию хронических заболеваний легких, таких как БА и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Сравнительные исследования показателей легочной функции у жителей регионов, проживающих в зонах с различной степенью загрязнения воздуха PM<sub>2.5</sub> частицами и диоксидом азота, демонстрируют наличие прямой корреляции между содержанием аэрополлютантов и маркеров ОС (8-изопростан в конденсате выдыхаемого воздуха) и обратной корреляции — с показателями функции внешнего дыхания (жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — ОФВ<sub>1</sub>) [10].

По данным недавно опубликованного метаанализа 1 027 исследований ( $n = 25\,789\,433$ ) убедительно продемонстрировано, что длительное превышение предельно допустимой концентрации PM<sub>2.5</sub> на каждые 10 мг / м<sup>3</sup> ассоциировано с возрастанием риска БА (заболеваемости, распространенности и смертности) на 21,4 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 11,4–32,3 %) у детей и на 7,1 % (95%-ный ДИ — 1,6–12,9 %) — у взрослых. В 2019 г. почти 1/3 случаев БА в мире была связана с воздействием PM<sub>2.5</sub> [15].

Также показано, что при превышении предельно допустимой концентрации PM<sub>2.5</sub> на каждые 10 мг / м<sup>3</sup> увеличивается риск экстренной госпитализации по поводу обострения БА среди детей [16].

**Озон (O<sub>3</sub>).** Приземный (тропосферный) озон занимает 2-е место среди аэрополлютантов по своей агрессивности для здоровья человека. Он образуется в нижних слоях атмосферы в результате фотохимического взаимодействия оксида азота и органических соединений. В то время как острое воздействие озона вызывает гиперреактивность ДП и нейтрофильное воспаление, хроническое воздействие озона — длительный ОС, приводящий к гибели клеток ДП и хроническому воспалению бронхов с развитием эмфиземы, схожее с таковым при ХОБЛ. Однако в обоих случаях роль ОС в патогенезе дыхательных расстройств крайне велика.

Озон является мощным индуктором АФК как у здоровых людей, так и больных БА. Агрессивное действие озона проявляется активной выработкой АФК преимущественно за счет ПОЛ легочного сурфактанта и клеточных мембран [17]. Увеличение АФК вызывает повреждение клеток, митохондриальную дисфункцию и повреждение митохондриальной ДНК (мтДНК), образование и высвобождение токсичных метаболитов. АФК быстро активируют высвобождение провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-23, IL-33, TNF- $\alpha$  и тимического стромального лимфопоэтина (*Thymic Stromal Lymphopoietin* — TSLP),

что приводит к каскаду провоспалительных изменений в структурных и иммунных клетках в слизистой оболочке ДП. Страдает фагоцитирующая активность альвеолярных макрофагов, отмечается снижение интенсивности эффероцитоза, что, в свою очередь, усиливает явления воспаления в ДП [18]. Активная выработка цитокинов, в особенности IL-1 $\beta$ , IL-17A, IL-22, повышение экспрессии молекул внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) обуславливают приток нейтрофилов и еще большую выработку АФК в очаге воспаления. Включение сигнальных клеточных путей, в частности, ROR $\gamma$ t, способствует активации транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, который, в свою очередь, подавляет экспрессию и функцию рецепторов глюкокортикостероидных (ГКС) гормонов (РГГ) на альвеолоцитах 2-го типа. В развитии резистентности РГГ оказываются задействованы как минимум 3 патогенетических механизма, а именно — ингибирование ядерной транслокации РГГ, препятствование связыванию РГГ с ГКС-регуляторными элементами (nGRE) и подавление взаимосвязи с транскрипционными факторами. Представляется, что именно развитие резистентности РГГ, обусловленной ОС, является одной из важнейших причин формирования ТБА и ее неконтролируемого течения. Было убедительно продемонстрировано, что вдыхание озона крысами может вызывать обострение эозинофильного воспаления ДП и Th2-иммунный ответ [19]. Несмотря на эти экспериментальные данные, четкого подтверждения влияния острой ингаляции озона на развитие Т2-воспаления у людей до настоящего времени не получено [20].

Хроническое воздействие озона связано с увеличением частоты и тяжести обострений различных эндотипов БА. Показано, что у пациентов с БА, подвергающихся хроническому воздействию озона, повышается уровень АФК и соответственно снижается функция легких, измеряемая по ОФВ<sub>1</sub> [21–23].

**Табачный дым и аэрозоль электронных средств доставки никотина.** Табачный дым, вызывая ОС в дыхательной системе, является мощным источником АФК [24]. При горении табака образуется сложная смесь свободных радикалов и других реактогенных молекул, в частности, короткоживущих радикалов, таких как супероксид-анион (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) и гидроксильные радикалы (<sup>-</sup>ОН) и долгоживущих радикалов — пероксида водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) и пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>) [25]. АФК могут непосредственно повреждать эпителий ДП, воздействуя на клеточные липиды, белки и ДНК, что приводит к воспалению, увеличению выработки слизи и бронхоконстрикции — ключевым симптомам БА [26].

У курящих пациентов ОС особенно выражен не только за счет повышенной продукции АФК, что подтверждается повышением уровня маркеров ОС, — МДА и параоксоназы [27], но и подавления табачным дымом антиоксидантной системы легких. Показано, что у курильщиков часто снижается уровень таких антиоксидантных ферментов, как супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза [28]. Такое воздействие способствует увеличению тяжести и частоты симптомов БА, поскольку сниженная антиоксидантная способность

не в состоянии нейтрализовать приток АФК из окружающей среды, что делает табачный дым одним из основных модифицируемых факторов риска в лечении этого хронического респираторного заболевания.

В последние годы значительное внимание исследователей уделяется возможности электронных средств доставки никотина вызывать ОС ДН. Считается, что одним из источников АФК является собственно пар, образующийся при использовании электронных сигарет. Было обнаружено, что даже без ароматизаторов или никотина образующийся при выпаривании аэрозоль пропиленгликоля и глицерина содержит высокие дозы АФК. Наибольший вред для респираторного здоровья связан с никотином и ароматизаторами, входящими в состав вейпов. Карбонилы, такие как формальдегид и ацетальдегид, постоянно встречающиеся в электронных сигаретах, также могут способствовать окислительно-восстановительному дисбалансу [29]. Было убедительно продемонстрировано, что воздействие электронных сигарет вызывает значительное увеличение воспалительных биомаркеров, в частности, IL-8 и IL-6, снижение лактатдегидрогеназы и изменения ММР9 в клетках, температуры выдыхаемого воздуха. Развивающийся после курения электронных сигарет ОС может провоцировать воспаление эндотелия легких у молодых здоровых пациентов [27]. Согласно данным недавнего метаанализа и систематического обзора данных 10 поперечных исследований, охвативших в общей сложности 483 948 подростков в возрасте 15–16 лет, убедительно продемонстрировано, что вейпинг ассоциирован со статистически значимым более высоким риском развития БА [30].

### Патофизиология повреждений дыхательных путей, индуцированных окислительным стрессом

Исследователи полагают, что основными патофизиологическими механизмами клеточного повреждения ДП на фоне ОС являются:

- *дисфункция митохондрий.* В норме митохондрии производят АФК как побочный продукт окислительного фосфорилирования, с помощью которого клетки вырабатывают АТФ. В здоровых клетках уровень АФК жестко регулируется. При гиперпродукции АФК и развитии ОС окислительное повреждение влияет на репликацию и транскрипцию мтДНК, приводит к снижению митохондриальной функции, нарушению активности электронно-транспортной цепи и падению мембранного потенциала, что в свою очередь обуславливает усиление выработки АФК и дальнейшее окислительное повреждение клеток [31, 32]. Известно также, что АФК изменяют структуру теломер и сокращают их длину, способствуя процессу старения. Прогрессирующая митохондриальная дисфункция является пагубным фактором в повреждении клеток ДП, усугубляет ОС и способствует сохранению воспаления в ДП;
- *активация клеточных сигнальных путей.* АФК являются мощными активаторами ядерного фактора транскрипции – NF-κB, регулирующего экспрес-

сию различных провоспалительных генов. При активации АФК NF-κB транслируется в ядро, где связывается с ДНК и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-4, IL-5 и IL-13. Эти цитокины играют важнейшую роль в аллергическом воспалении, способствуя привлечению эозинофилов, выработке IgE и гиперсекреции слизи [33];

- *другим важнейшим сигнальным путем, активируемым АФК, является путь MAPK, который включает 3 основные киназы – ERK, JNK и p38 MAPK.* АФК-индуцированная активация MAPK приводит к фосфорилированию различных факторов транскрипции, что обуславливает выработку дополнительных провоспалительных медиаторов, таких как TNF-α, IL-1β и GM-CSF [34, 35];
- *высвобождение провоспалительных цитокинов.* Активация NF-κB и MAPK приводит к увеличению выработки нескольких провоспалительных цитокинов, которые являются ключевыми медиаторами БА.

IL-4, IL-5 и IL-13 играют центральную роль в иммунном ответе Th2, который преобладает при аллергической БА. IL-4 способствует дифференцировке наивных Т-клеток в Th2-клетки и стимулирует В-клетки к выработке IgE. IL-5 критически важен для роста, дифференцировки и активации эозинофилов. IL-13 способствует гиперреактивности ДП, вызывая выработку слизи и способствуя ремоделированию ДП [36, 37].

Цитокины TNF-α и IL-1β участвуют не только в острой воспалительной реакции, но и в хроническом воспалении, наблюдаемом при БА. TNF-α способствует привлечению дополнительных воспалительных клеток, включая нейтрофилы, в очаг воспаления, а IL-1β усиливает экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, способствуя экстравазации иммунных клеток в ткани ДП [38].

### Роль различных клеточных элементов в формировании воспаления и гиперреактивности дыхательных путей

*Эозинофилы.* Эозинофилы являются ключевыми эффекторными клетками при аллергической БА, а эозинофильный тип воспаления ДП составляет, по данным Бельгийского регистра, 55 % в структуре неконтролируемой ТБА [39]. Воспалительный эффект этих клеток осуществляется посредством высвобождения мощных цитоплазматических белков (основной протеин, эозинофильный катионный протеин, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный нейротоксин) и цитокинов (провоспалительные IL, TGF-α и β, хемокины, липидные медиаторы (фактор активации тромбоцитов и лейкотриен C4)). Эозинофильная пероксидаза способствует значительной выработке АФК, катализирует производство мощного оксиданта хлорноватистой кислоты (НОСl) из H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, стимулирует ОС, апоптоз и некроз клеток [40]. Эозинофильный катионный протеин оказывает влияние на лимфоциты и стимулирует развитие Th2-иммунного ответа.

В последнее время внимание исследователей привлекает вопрос о важном влиянии ОС-индуцированной митохондриальной дисфункции эозинофилов на эозинофилию, Th2-воспаление и формирование ТБА [41]. Вырабатываемые провоспалительными клетками на фоне ОС IL-5 и GM-CSF могут играть особенно важную роль в нарушении функции эозинофилов, процесса апоптоза и развития тяжелого течения БА. IL-5 способствует высвобождению эозинофилов из костного мозга, их распространению, миграции в ДП, активации и выживаемости. IL-5 также действует на клетки-мишени, связываясь с их специфическим рецептором (IL-5R), представленным на различных клетках.

В настоящее время роль эозинофильного воспаления при БА не вызывает сомнения, а содержание эозинофилов в сыворотке крови может служить маркером аллергического воспаления в ДП. Повышенное количество эозинофилов в ДП пациентов с БА связано с ОС и повреждением тканей [7, 28].

**Нейтрофилы.** Нейтрофильный воспалительный процесс обуславливает в основном формирование т. н. нейтрофильной БА. Основными медиаторами ее являются Th17, инфламасомы, экзосомы и микроРНК [42]. Продукция нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) и увеличение цитоплазмы безъядерных нейтрофилов приводит к обострению симптомов БА.

Нейтрофилы содержат и выделяют мощный арсенал медиаторов. По-видимому, особое значение в формировании ОС приобретает фермент миелопероксидаза (МПО), катализирующий образование АФК из  $H_2O_2$  и выработку АФА, таких как пероксинитрит. Это способствует повреждению ДП и гиперсекреции слизи, усугублению симптомов БА. Нейтрофилы могут способствовать также формированию Th2-воспаления через внеклеточные ловушки.

Представляет интерес недавнее поперечное исследование с применением многофакторного анализа, по данным которого продемонстрирована возможность использования определенного уровня нейтрофилии периферической крови ( $> 4,55 \times 10^9 / л$  – в абсолютном выражении /  $> 55,15 \%$  – в относительном выражении) в качестве биомаркеров ТБА, характеризующих чувствительностью 83,3 / 54,8 % и специфичностью 64,0 / 88,0 % соответственно [43]. Также у больных ТБА выявлено статистически достоверное увеличение концентрации АФК нейтрофилов в индуцированных образцах мокроты и 8-изо-PGF<sub>2a</sub> в образцах периферической крови в группе пациентов с ТБА ( $p = 0,012$ ;  $p = 0,044$ ).

**Макрофаги.** Макрофаги являются важнейшими клетками врожденной иммунной системы, регулирующими иммунный ответ путем привлечения эозинофилов, нейтрофилов и моноцитов, а также активирующими эффекторные Th-клетки. В процессе поляризации макрофаги образуют 2 функционально противоположные субпопуляции – M1 и M2, отвечающие за реализацию Th-1 и Th-2 иммунного ответа соответственно. Они обладают противоположной функциональной активностью при воспалительных

процессах, демонстрируя различные цитотоксичность и регенеративные способности [44]. Подобная пластичность макрофагов позволяет им выполнять широкий спектр иммунологических функций, направленных как на развитие воспаления (провоспалительные M1-макрофаги), так и на борьбу с ним (противовоспалительные M2-макрофаги). Еще одна группа макрофагов – Mox – формируется в условиях ОС, когда в тканях возрастает опасность повреждения их свободными радикалами. Макрофаги не только сами устойчивы к повреждающим факторам, но и могут участвовать в поддержании окислительно-восстановительного баланса, выполняя роль «дирижера клеточного оркестра» и проявляя поистине удивительные возможности к самозащите против ОС [45]. Некоторые исследователи полагают, что киназы Mst1 и Mst2 (Mst1 / 2) распознают АФК и поддерживают клеточный окислительно-восстановительный баланс.

Развитие ОС ДП сопровождается митохондриальной дисфункцией макрофагов, классической активацией макрофагов M1 и выработкой провоспалительных цитокинов (интерферон- $\gamma$ , IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ). Классически активированные макрофаги также продуцируют индуцируемую синтазу оксида азота (iNOS), что вызывает повышение синтеза АФА. Избыток АФК / АФА может привести к нарушению функции макрофагов, например, старению, нарушению фагоцитоза и эффероцитоза. Макрофаги также активно вырабатывают АФК, в частности, благодаря активности NADPH-оксидазы – ферментного комплекса, который генерирует супероксидные радикалы ( $O_2^-$ ) [46, 47]. При БА активация макрофагов аллергенами или инфекционными агентами приводит к увеличению продукции АФК, что еще больше способствует воспалению и ремоделированию ДП.

Доказано, что макрофаги принимают активное участие в формировании различных эндотипов ТБА, в частности, ее нейтрофильного [48] и *rauci*-гранулоцитарного эндотипов [49]. Последний эндотип также характеризовался повышением резистентности РГГ и худшим контролем над ОФВ<sub>1</sub> при проведении противоастматического лечения.

### Структурные изменения дыхательных путей (ремоделирование)

Хронический ОС и воспаление приводят к структурным изменениям в ДП, в совокупности известные как ремоделирование ДП. Ремоделирование включает в себя следующие изменения:

- **субэпителиальный фиброз.** Это утолщение фундаментальной мембраны из-за чрезмерного отложения белков внеклеточного матрикса (*ExtraCellular Matrix* – ЕСМ), таких как коллаген. Этот процесс обусловлен хроническим воспалением и высвобождением факторов роста, таких как TGF- $\beta$ , которые стимулируют фибробласты к выработке компонентов ЕСМ. При утолщении базальной мембраны снижается эластичность ДП, способствуя сужению ДП и стойкому ограничению воздушного потока [50–53];

- *гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток.* При ТБА наблюдается увеличение размера (гипертрофия) и количества (гиперплазия) гладких мышц ДП. Хроническое воздействие медиаторов воспаления, таких как АФК и цитокины, вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток ДП и усиливает их сократительную способность. В результате увеличение массы гладкомышечных клеток приводит к гиперреактивности ДП [50–53];
- *гиперплазия бокаловидных клеток и гиперсекреция слизи.* Гиперплазия бокаловидных клеток часто индуцируется цитокинами, такими как IL-13. Это приводит к чрезмерной выработке слизи, которая может обтурировать ДП, усугублять ограничение воздушного потока и способствовать появлению характерных симптомов БА, таких как кашель и хрипы. Слизь также задерживает патогенные микроорганизмы и аллергены, усиливая воспаление [50–53];
- *ангиогенез.* Это процесс образования новых кровеносных сосудов, который происходит в ответ

на хроническое воспаление и гипоксию в тканях ДП. Считается, что увеличение количества сосудов способствует утолщению стенок ДП и усилению доставки воспалительных клеток в ДП, усугубляя воспаление и ремоделирование [50, 51].

Таким образом, патогенез ОС ДП представляет собой комплексный процесс, развивающийся при воздействии триггерных факторов (аэрополлютанты, ингаляции раздражающих веществ) и приводящий к развитию дисбаланса окислительно-восстановительного статуса клеток, развитию ОС, а затем и дисфункции митохондрий основных эффекторных клеток (рис. 1). Клеточная дисфункция сопровождается активацией клеточных сигнальных путей и активной выработкой провоспалительных цитокинов, направляющих воспалительную реакцию по не-T2- или T2-пути. Развитие воспаления способствует формированию гиперреактивности ДП. Хроническое воспаление и гиперреактивность ДП могут утяжелять течение БА и способствовать формированию структурных изменений ДП, описываемых термином «ремоделирование».

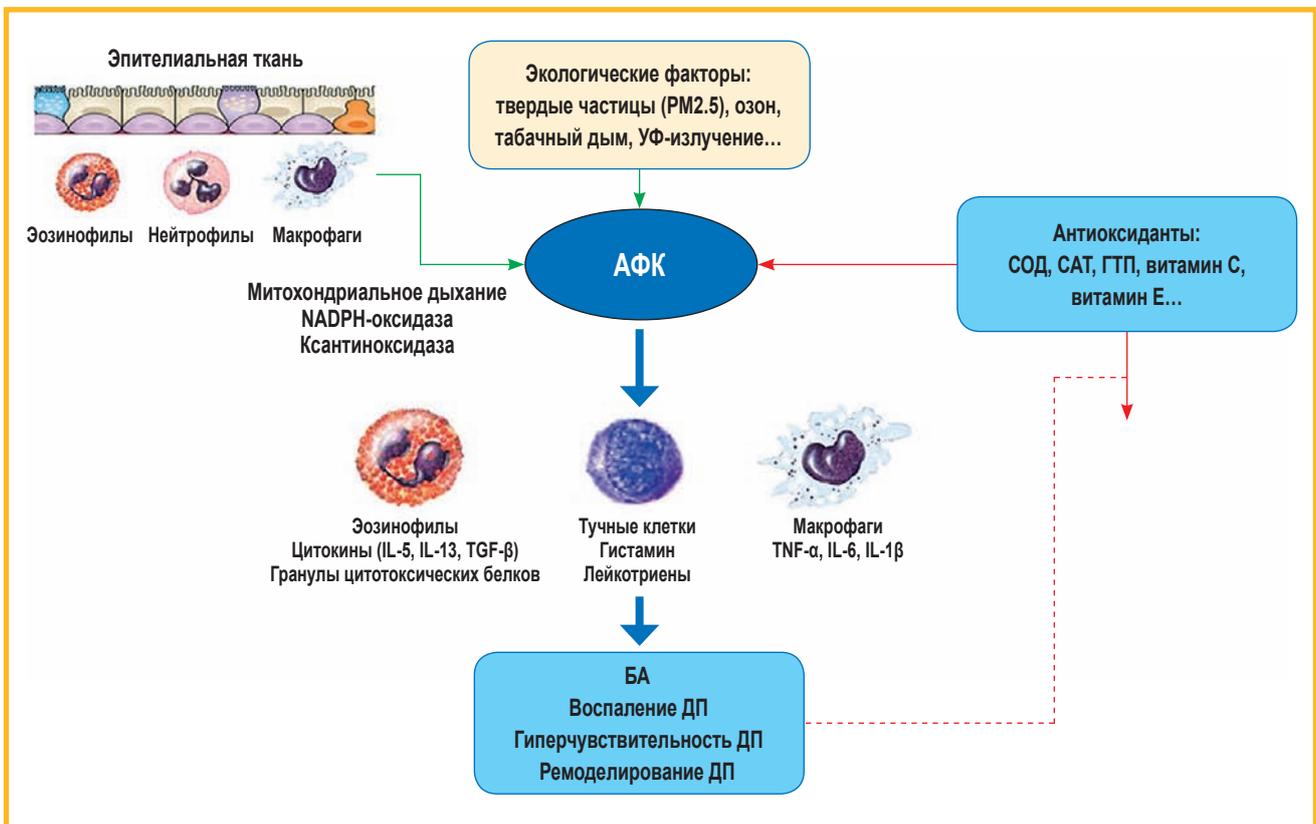


Рис. 1. Механизм развития окислительного стресса при бронхиальной астме

Примечание: АФК – активные формы кислорода; NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; СОД – супероксиддисмутаза; САТ – каталаза; ГТП – глутатионпероксидаза; IL – интерлейкин; TGF-β – трансформирующий фактор роста-β; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; БА – бронхиальная астма; ДП – дыхательные пути; при бронхиальной астме активные формы кислорода образуются из воспалительных клеток (таких как эпителиальные клетки, макрофаги, нейтрофилы и эозинофилы) и факторов окружающей среды. Эти воспалительные клетки генерируют активные формы кислорода через механизм митохондриального дыхания, никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазу и систему ксантинооксидазы. При бронхиальной астме активность антиоксидантов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, витамины E, C) снижена. Этот дисбаланс регулирует выброс различных факторов воспаления воспалительными клетками, активируя воспалительную реакцию и способствуя развитию и прогрессированию бронхиальной астмы.

Figure 1. Mechanism of oxidative stress development in asthma

Note: In asthma, reactive oxygen species are generated by inflammatory cells (such as epithelial cells, macrophages, neutrophils, and eosinophils) and environmental factors. These inflammatory cells generate reactive oxygen species through the mechanism of mitochondrial respiration, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, and the xanthine oxidase system. In asthma, the activity of antioxidants (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, vitamins E, C) is reduced. This imbalance regulates the release of various inflammatory factors by inflammatory cells, activating the inflammatory response and contributing to the development and progression of asthma.

## Биомаркеры окислительного стресса дыхательных путей

**Оксид азота в выдыхаемом воздухе (FeNO).** FeNO широко используется в качестве неинвазивного биомаркера воспаления ДП. При БА повышенный уровень FeNO отражает повышенную активность iNOS. Показано, что у пациентов с ТБА часто наблюдается значительно более высокий уровень FeNO по сравнению с лицами с легкой или умеренной формой заболевания, что делает FeNO надежным маркером для оценки воспаления и коррекции терапии [54–56].

**8-Изопростан.** 8-изопростан является стабильным конечным продуктом ПОЛ и одним из самых надежных маркеров ОС в ДП [6]. Показано, что его уровень повышен в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и моче у пациентов с ТБА, что коррелирует с тяжестью обструкции ДП и гиперреактивностью. Этот биомаркер все чаще используется в клинических и исследовательских условиях для оценки интенсивности окислительных процессов у пациентов с БА [57–59].

**Малоновый диальдегид.** МДА является побочным продуктом ПОЛ и служит прямым маркером ОС [6]. Повышенные уровни МДА постоянно наблюдаются в крови и конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов с ТБА. Более высокие концентрации МДА ассоциируются с более тяжелыми симптомами БА и плохим контролем над заболеванием, что подчеркивает его потенциал в качестве биомаркера как для диагностики, так и для мониторинга прогрессирования заболевания [60, 61].

## Пути коррекции окислительного стресса у больных тяжелой бронхиальной астмой

Виды профилактики окислительного стресса представлены на рис. 2.

**Здоровое питание** получает все большее признание и считается важным компонентом в профилактике ОС при ТБА. Доказано, что диета, богатая антиоксидантами, витаминами и необходимыми микроэлементами, может способствовать снижению частоты и тяжести заболевания [7, 62]. Такие продукты, как красный болгарский перец, цитрусовые, киви, брокколи содержат большое количество витамина С, который играет важную роль в борьбе с окислительным повреждением легких, подавляя образование TNF-α и изменяя пути метаболизма арахидоновой кислоты. Хотя по результатам исследований, посвященных приему добавок с витамином С, показаны противоречивые результаты, а более устойчивая связь со снижением риска развития БА и улучшением функции легких продемонстрирована у таких источников цельного питания, как фрукты и овощи. Отмечена обратная зависимость между потреблением фруктов и овощей и тяжестью БА: их более высокое включение в рацион было связано, по оценке пациентов, с уменьшением числа хрипов, воспаления ДП и симптомов БА [63, 64]. Зеленый чай также является продуктом, богатым мощными антиоксидантами, в частности, эпикатехином, эпигаллокатехином (EGC), EGC-3-галлатом (EGCG) и эпикатехин-3-галлатом. Эти катехины, содержащиеся в зеленом чае, являются основными антиоксидантами, демонстрируя высокую способность

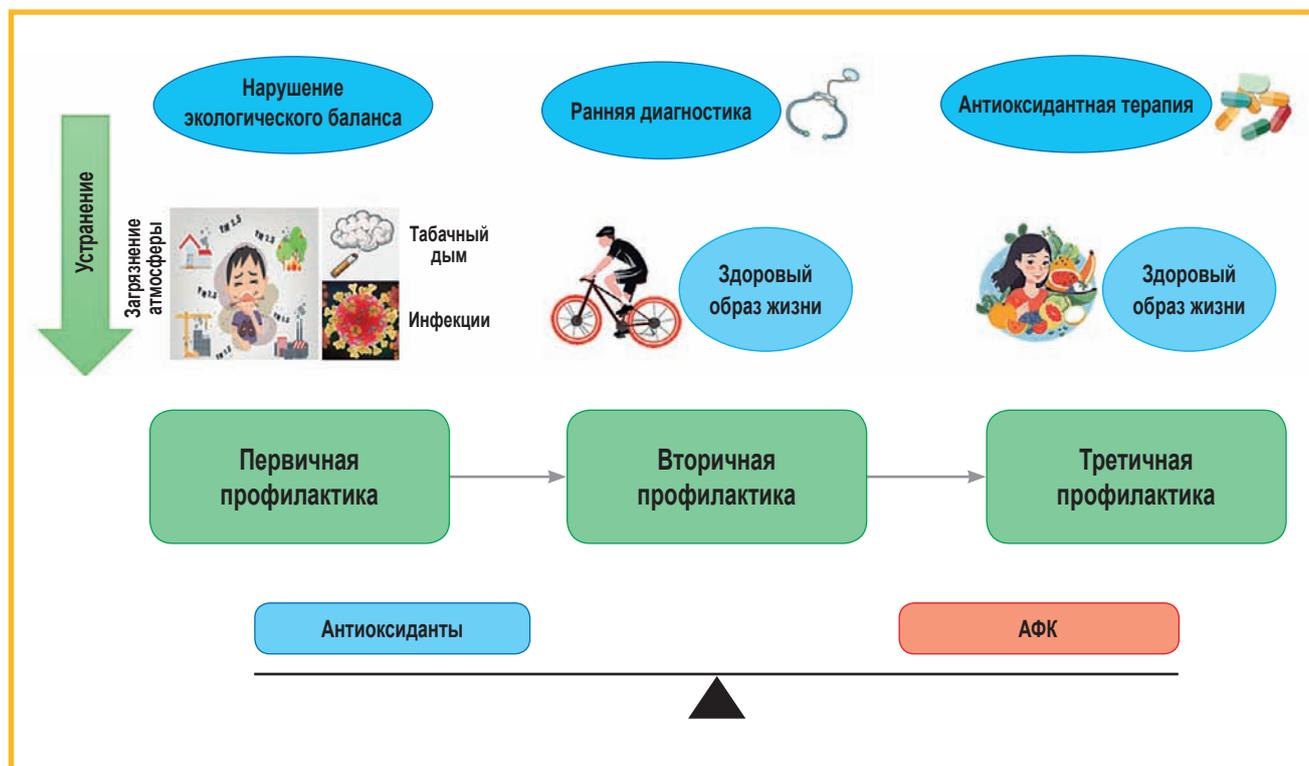


Рис. 2. Виды профилактики окислительного стресса  
Примечание: АФК – активные формы кислорода.

Figure 2. Types of oxidative stress prevention

снижать уровень АФК и АФА. Установлено также, что при лечении экстрактом зеленого чая значительно подавлялась выработка цитокинов Th2 и воспаление ДП у лабораторных животных и людей. Этот эффект был связан с ингибированием фосфорилирования MAPK, вызванного ОС, и ингибированием MMP-9 [65].

**Физическая активность (ФА)** играет важную роль в лечении БА, уменьшая воспаление ДП и повышая качество жизни пациентов. Доказано, что при регулярной ФА уменьшаются симптомы БА и системное воспаление, улучшается функция легких, а также поддерживается нормальный индекс массы тела, поскольку ожирение усугубляет тяжесть БА и снижает эффективность лечения. Благодаря ФА также модулируются иммунные реакции и повышается антиоксидантный статус, о чем свидетельствуют данные исследований, демонстрирующие снижение уровня МДА и повышение уровня антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы (GSH-Px) и СОД, при сочетании ФА с фармакологическим лечением [7, 66].

**Медицинские газы.** Молекулярный водород ( $H_2$ ) стал перспективным терапевтическим средством для снижения ОС в ДП у пациентов с ТБА. Его уникальные свойства, включая селективную антиоксидантную активность, противовоспалительный эффект и способность модулировать клеточные сигнальные пути, делают его привлекательным методом лечения респираторных заболеваний, характеризующихся окислительным повреждением и хроническим воспалением.  $H_2$  действует как селективный антиоксидант, уничтожая высокореактивные оксиданты, такие как гидроксильные радикалы и пероксинитрит, сохраняя при этом основные физиологические АФК, необходимые для нормального функционирования клеток. Кроме того,  $H_2$  влияет на окислительно-восстановительные сигнальные пути, включая активацию ядерного фактора эритроидного-2-родственного фактора 2 (Nrf2), который усиливает экспрессию эндогенных антиоксидантов, таких как СОД, каталаза и глутатионпероксидаза. Nrf2 также подавляет активность NADPH-оксидазы и снижает выработку свободных радикалов. При водородной терапии у пациентов с ТБА также снижается инфильтрация эозинофилами и нейтрофилами ДП и ингибируются цитокины Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), которые играют важную роль в избыточной секреции слизи и ремоделировании ДП [67].

Термический гелиокс ( $t\text{-He}/O_2$ ), включенный в состав клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации «Бронхиальная астма», имеет большие перспективы в комплексной терапии именно ТБА. Благодаря низкой плотности  $t\text{-He}/O_2$  усиливается доставка кислорода к легочной ткани, улучшается газообмен через альвеолокапиллярную мембрану, обеспечивая более эффективную оксигенацию тканей. При ТБА активация фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 $\alpha$ , вызывает повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), что способствует активации NADPH-оксидазы и повышению продукции АФК. HIF-1 $\alpha$  через регуляцию MDM2 способствует убикви-

тинированию p53, повышая выживаемость, пролиферацию, миграцию и воспалительную реакцию клеток гладкой мускулатуры ДП. HIF-1 $\alpha$  подавляет апоптоз, тем самым усугубляя вызванное БА воспаление ДП и вызывая их ремоделирование [68, 69]. Термический гелиокс, напротив, благодаря своей способности уменьшать гипоксемию способствует ингибированию HIF-1 $\alpha$  и снижению проявлений его негативных эффектов. Кроме того,  $t\text{-He}/O_2$  также способствует стабилизации функции митохондрий, предотвращая чрезмерное образование АФК, вызванное аномальным окислительным фосфорилированием.

**Антиоксидантная терапия.** Использование антиоксидантов, в частности N-ацетилцистеина (НАС) и витамина С, привлекло внимание в качестве потенциального дополнения к базисной терапии при лечении ТБА. НАС, предшественник глутатиона, усиливает антиоксидантную защиту организма, восстанавливая внутриклеточный уровень глутатиона и снижая ОС. Выявлено, что при назначении НАС может снижаться уровень АФК и улучшается функция легких у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями [70–72]. Аналогичным образом витамин С, мощный антиоксидант, предотвращает окислительное повреждение молекул за счет прямого уничтожения свободных радикалов путем передачи им электронов и их опосредованной нейтрализации путем активации других антиоксидантов, таких как альфа-токоферол (витамин Е) и глутатион (GSH) [71, 73], а также ингибирования ферментов, продуцирующих АФК, включая NADPH и ксантинооксидазу [74]. Его прием ассоциируется с уменьшением частоты и тяжести обострений БА [73, 75]. Церулоплазмин является основным внеклеточным антиоксидантом, ингибирующим ПОЛ на 50 % за счет инактивации супероксидного радикала, а также оказывает противовоспалительное действие. В.М.Провоторовым и соавт. продемонстрировано, что у 88,9 % пациентов с БА, получавших в комплексной терапии лечение церулоплазмином в течение 4 нед., отмечался лучший контроль над заболеванием, значительно уменьшились кашель и одышка по сравнению с контрольной группой пациентов, получавших стандартную базисную терапию [76].

**Генно-инженерная иммунобиологическая терапия (ГИБТ).** Применение моноклональных антител позволяет блокировать наиболее важные звенья воспаления как при Т2, так и не-Т2 (анти-TSLP) эндотипах ТБА. Возможно предположить, что блокирующие эффекты ГИБТ в отношении важнейших цитокинов (IL-4, IL-5, TSLP) и их рецепторов обуславливают уменьшение выработки АФК эффекторными клетками. В то же время исследования прямой взаимосвязи ГИБТ и выраженности ОС при ТБА единичны и нуждаются в дальнейшем расширении. Эффективность таргетной терапии ТБА на сегодняшний день не вызывает сомнения и позволяет в большинстве наблюдений добиваться существенного улучшения контроля над течением заболевания, снижения количества обострений и госпитализаций, оптимизации функции внешнего дыхания и качества жизни [77–83].

## Заключение

ОС является важнейшим фактором в патогенезе ТБА, усугубляющим воспаление ДП и тяжесть заболевания. АФК активируют провоспалительные пути, что приводит к усилению окислительного повреждения и хронического воспаления в ДП. Это приводит к гиперреактивности бронхов и ремоделированию ДП, которые являются характерными признаками ТБА. Исследования показывают, что ОС играет важную роль в обострении ТБА, ассоциируясь с более тяжелыми симптомами и снижением функции легких. Это подчеркивает необходимость разработки новых методов лечения, направленных на уменьшение ОС или его негативных последствий. Исследование ОС при ТБА открывает широкие перспективы для улучшения стратегии лечения пациентов с ТБА.

## Литература

- Rajvanshi N., Kumar P., Goyal J.P. Global initiative for asthma guidelines 2024: an update. *Indian Pediatr.* 2024; 61 (8): 781–786. DOI: 10.1007/s13312-024-3260-7.
- Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России. 2024. Доступно на: <https://mednet.ru/>
- Российское респираторное общество. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2024. Доступно на: <https://spulmo.ru/upload/KR-bronhialnaya-astma-2024.pdf>
- Зырянов С. К., Дьяков И. Н., Карпов О. И. Моделирование влияния иммунобиологических препаратов на экономическое бремя тяжелой бронхиальной астмы. *Качественная клиническая практика.* 2019 (3): 4–12. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10078.
- Juan C.A., Pérez de la Lastra J.M., Plou F.J., Pérez-Lebeña E. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (9): 4642. DOI: 10.3390/ijms22094642.
- Michaeloudes C., Abubakar-Waziri H., Lakhdar R. et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma. *Mol. Aspects Med.* 2022; 85: 101026. DOI: 10.1016/j.mam.2021.101026.
- Vincenzo S.D., Ferrante G., Ferraro M. et al. Oxidative stress, environmental pollution, and lifestyle as determinants of asthma in children. *Biology (Basel).* 2023; 12 (1): 133. DOI: 10.3390/biology12010133.
- Zuo L., Koozechian M.S., Chen L.L. Characterization of reactive nitrogen species in allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014; 112 (1): 18–22. DOI: 10.1016/j.anaai.2013.10.007.
- Колпакова А. Ф., Шарипов Р. Н., Волкова О. А., Колпаков Ф. А. О роли загрязнения воздуха взвешенными частицами в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Меры профилактики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020; 19 (3): 2421. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2421.
- Liu K., Hua S., Song L. PM2.5 exposure and asthma development: the key role of oxidative stress. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022; 2022: 3618806. DOI: 10.1155/2022/3618806.
- Liu Q., Weng J., Li C. et al. Attenuation of PM2.5-induced alveolar epithelial cells and lung injury through regulation of mitochondrial fission and fusion. *Part. Fibre Toxicol.* 2023; 20 (1): 28. DOI: 10.1186/s12989-023-00534-w.
- Hashemzadeh B., Idani E., Goudarzi G. et al. Effects of PM2.5 and NO2 on the 8-isoprostane and lung function indices of FVC and FEV1 in students of Ahvaz city, Iran. *Saudi J. Biol. Sci.* 2019; 26 (3): 473–480. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.11.008.
- Marsal A., Sauvain J.J., Thomas A. et al. Effects of personal exposure to the oxidative potential of PM2.5 on oxidative stress biomarkers in pregnant women. *Scie. Total Environ.* 2024; 911: 168475. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.168475.
- Liang Y., Chu P.H., Tian L. et al. Targeting mitochondrial permeability transition pore ameliorates PM2.5-induced mitochondrial dysfunction in airway epithelial cells. *Environ. Pollut.* 2022; 295: 118720. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.118720.
- Ni R., Su H., Burnett R.T. et al. Long-term exposure to PM2.5 has significant adverse effects on childhood and adult asthma: a global meta-analysis and health impact assessment. *One Earth.* 2024; 7 (11): 1953–1969. DOI: 10.1016/j.oneear.2024.09.022.
- Ho T.H., Van Dang C., Pham T.T.B. et al. Assessment of the association between PM2.5 concentration and hospital admissions for pediatric asthma in Ho Chi Minh City, Viet Nam. *Hygiene Environmental Health Advances.* 2024; 11: 100097. DOI: 10.1016/j.heha.2024.100097.
- Bromberg P.A. Mechanisms of the acute effects of inhaled ozone in humans. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1860 (12): 2771–2781. DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.07.015.
- Wiegman C.H., Li F., Ryffel B. et al. Oxidative stress in ozone-induced chronic lung inflammation and emphysema: a facet of chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1957. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01957.
- Sun N., Niu Y., Zhang R. et al. Ozone inhalation induces exacerbation of eosinophilic airway inflammation and Th2-skewed immune response in a rat model of AR. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 137: 111261. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111261.
- Arjomandi M., Wong H., Tenney R. et al. Effect of ozone on allergic airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol. Global.* 2022; 1 (4): 273–281. DOI: 10.1016/j.jacig.2022.05.007.
- Fang X., Huang S., Zhu Y. et al. Short-term exposure to ozone and asthma exacerbation in adults: a longitudinal study in China. *Front. Public Health.* 2022; 10: 1070231. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1070231.
- Huang W., Wu J., Lin X. Ozone exposure and asthma attack in children. *Front. Pediatr.* 2022; 10: 830897. DOI: 10.3389/fped.2022.830897.
- Holm S.M., Balmes J.R. Systematic review of ozone effects on human lung function, 2013 through 2020. *Chest.* 2022; 161 (1): 190–201. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.2170.
- Seo Y.S., Park J.M., Kim J.H., Lee M.Y. Cigarette smoke-induced reactive oxygen species formation: a concise review. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12 (9): 1732. DOI: 10.3390/antiox12091732.
- Emma R., Caruso M., Campagna D. et al. The impact of tobacco cigarettes, vaping products and tobacco heating products on oxidative stress. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11 (9): 1829. DOI: 10.3390/antiox11091829.
- Lewis B.W., Ford M.L., Rogers L.K., Britt R.D. Oxidative stress promotes corticosteroid insensitivity in asthma and COPD. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10 (9): 1335. DOI: 10.3390/antiox10091335.
- Chatterjee S., Tao J.Q., Johncola A. et al. Acute exposure to e-cigarettes causes inflammation and pulmonary endothelial oxidative stress in nonsmoking, healthy young subjects. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019; 317 (2): L155–166. DOI: 10.1152/ajplung.00110.2019.
- Colsohl M., Goderniaux N., Onorati S. et al. Biological effect of cigarette smoking in endothelial dysfunction: study of biomarkers of endothelial function, oxidative stress, inflammation, and lipids. *Eur. J. Environment Public Health.* 2023; 7 (3): em0136. DOI: 10.29333/ejeph/12995.
- Hutchinson A., ElBagoury M. Inflammation and oxidative stress from E-cigarette exposure: implications for COPD and asthma. *J. Pharmaceutical Res. Int.* 2022; 34 (38B): 33–50. DOI: 10.9734/jpr/2022/v34i38B36225.
- Li X., Zhang Y., Zhang R. et al. Association between E-cigarettes and asthma in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Prev. Med.* 2022; 62 (6): 953–960. DOI: 10.1016/j.amepre.2022.01.015.
- Villalpando-Rodriguez G.E., Gibson S.B. Reactive Oxygen Species (ROS) regulates different types of cell death by acting as a rheostat. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 9912436. DOI: 10.1155/2021/9912436.
- Allam V., Paudel K.R., Gupta G. et al. Nutraceuticals and mitochondrial oxidative stress: bridging the gap in the management of bronchial asthma. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2022; 29 (42): 62733–62754. DOI: 10.1007/s11356-022-21454-w.
- Guo Q., Jin Y., Chen X. et al. NF- $\kappa$ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024; 9 (1): 53. DOI: 10.1038/s41392-024-01757-9.
- Jomova K., Raptova R., Alomar S.Y. et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch. Toxicol.* 2023; 97 (10): 2499–2574. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9.

35. Pelaia C., Vatrella A., Gallelli L. et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in asthma and COPD: pathogenic aspects and potential targeted therapies. *Drug Des. Devel. Ther.* 2021; 15: 1275–1284. DOI: 10.2147/dddt.S300988.
36. Nakagome K., Nagata M. The possible roles of IL-4/IL-13 in the development of eosinophil-predominant severe asthma. *Biomolecules.* 2024; 14 (5): 546. DOI: 10.3390/biom14050546.
37. Pelaia C., Heffler E., Crimi C. et al. Interleukins 4 and 13 in asthma: key pathophysiologic cytokines and druggable molecular targets. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 851940. DOI: 10.3389/fphar.2022.851940.
38. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The cytokines of asthma. *Immunity.* 2019; 50 (4): 975–991. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.018.
39. Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian severe asthma registry (BSAR). *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1723–1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
40. Ненашева Н. Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии. *Медицинский совет.* 2018; (15): 44–52. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-44-52.
41. Koranteng J., Chung K.F., Michaeloudes C., Bhavsar P. The role of mitochondria in eosinophil function: implications for severe asthma pathogenesis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2024; 12: 1360079. DOI: 10.3389/fcell.2024.1360079.
42. Zhang X., Xu Z., Wen X. et al. The onset, development and pathogenesis of severe neutrophilic asthma. *Immunol. Cell Biol.* 2022; 100 (3): 144–159. DOI: 10.1111/imcb.12522.
43. Mao R., Jiang Z., Min Z. et al. Peripheral neutrophils and oxidative stress-associated molecules for predicting the severity of asthma: a cross-sectional study based on multidimensional assessment. *Front. Med. (Lausanne).* 2023; 10: 1240253. DOI: 10.3389/fmed.2023.1240253.
44. Федоров А., Ермак Н., Геращенко Т. и др. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции. *Сибирский онкологический журнал.* 2022; 21 (4): 124–136. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136.
45. Wang P., Geng J., Gao J. et al. Macrophage achieves self-protection against oxidative stress-induced ageing through the Mst-Nrf2 axis. *Nature Communications.* 2019; 10 (1): 755. DOI: 10.1038/s41467-019-08680-6.
46. Canton M., Sánchez-Rodríguez R., Spera I. et al. Reactive oxygen species in macrophages: sources and targets. *Front. Immunol.* 2021; 12: 734229. DOI: 10.3389/fimmu.2021.734229.
47. de Groot L.E., Van Der Veen T.A., Martinez F.O. et al. Oxidative stress and macrophages: driving forces behind exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019; 316 (2): L369–384. DOI: 10.1152/ajplung.00456.2018.
48. Fricker M., Qin L., Sánchez-Ovando S. et al. An altered sputum macrophage transcriptome contributes to the neutrophilic asthma endotype. *Allergy.* 2022; 77 (4): 1204–1215. DOI: 10.1111/all.15087.
49. Olgac M., Guler S.D., Demir S. et al., editors. Paucigranulocytic asthma: Do sputum macrophages matter? *Allergy Asthma Proc.* 2021; 42 (6): 530–536. DOI: 10.2500/aap.2021.42.210060.
50. Hough K.P., Curtiss M.L., Blain T.J. et al. Airway remodeling in asthma. *Front. Med. (Lausanne).* 2020; 7: 191. DOI: 10.3389/fmed.2020.00191.
51. Savin I.A., Zenkova M.A., Sen'kova A.V. Bronchial asthma, airway remodeling and lung fibrosis as successive steps of one process. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (22). DOI: 10.3390/ijms242216042.
52. Raby K.L., Michaeloudes C., Tonkin J. et al. Mechanisms of airway epithelial injury and abnormal repair in asthma and COPD. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1201658. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1201658.
53. Hough K.P., Curtiss M.L., Blain T.J. et al. Airway remodeling in asthma. *Front. Med.* 2020; 7: 191. DOI: 10.3389/fmed.2020.00191.
54. Rupani H., Kent B.D. Using fractional exhaled nitric oxide measurement in clinical asthma management. *Chest.* 2022; 161 (4): 906–917. DOI: 10.1016/j.chest.2021.10.015.
55. Lipworth B., Kuo C.R., Chan R. 2020 updated asthma guidelines: clinical utility of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthma management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (6): 1281–1282. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.03.006.
56. de Abreu F.C., da Silva Júnior J.L.R., Rabahi M.F. The fraction exhaled nitric oxide as a biomarker of asthma control. *Biomark. Insights.* 2019; 14: 1177271919826550. DOI: 10.1177/1177271919826550.
57. Elsheikh M.S., Mohamed N.H., Alsharkawy A.A.A. Improvement of asthma control after laser acupuncture and its impact on exhaled 8-isoprostane as an oxidative biomarker in chronic bronchial asthma. *Respir. Med.* 2019; 156: 15–19. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.07.022.
58. Duchene B., Caffry S., Kaminsky D.A. et al. Functional significance of 8-isoprostanes in sinonasal disease and asthma. *Respir. Med.* 2021; 185: 106506. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106506.
59. БиоХИММак. Маркеры воспаления и окислительного стресса. 2024. Доступно на: <https://biochemmack.ru/upload/uf/59e/59e74c-d08ad31f9c72ede8466c1b211a.pdf>
60. Cordiano R., Di Gioacchino M., Mangifesta R. et al. Malondialdehyde as a potential oxidative stress marker for allergy-oriented diseases: an update. *Molecules.* 2023; 28 (16): 5979. DOI: 10.3390/molecules28165979.
61. He L., Cui X., Li Z. et al. Malondialdehyde in nasal fluid: a biomarker for monitoring asthma control in relation to air pollution exposure. *Environ. Sci. Technol.* 2020; 54 (18): 11405–11413. DOI: 10.1021/acs.est.0c02558.
62. Stoodley I., Williams L., Thompson C. et al. Evidence for lifestyle interventions in asthma. *Breathe (Sheff.).* 2019; 15 (2): e50–61. DOI: 10.1183/20734735.0019-2019.
63. Hosseini B., Berthon B.S., Wark P., Wood L.G. Effects of fruit and vegetable consumption on risk of asthma, wheezing and immune responses: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017; 9 (4): 341. DOI: 10.3390/nu9040341.
64. Mendes F.C., Paciência I., Cavaleiro Rufo J. et al. Higher diversity of vegetable consumption is associated with less airway inflammation and prevalence of asthma in school-aged children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021; 32 (5): 925–936. DOI: 10.1111/pai.13446.
65. Kim J.W., Kim J.H., Jeong J.S. et al. Green tea extract suppresses airway inflammation via oxidative stress-driven MAPKs/MMP-9 signaling in asthmatic mice and human airway epithelial cells. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1362404. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1362404.
66. Onur E., Kabaroğlu C., Günay Ö. et al. The beneficial effects of physical exercise on antioxidant status in asthmatic children. *Allergol. Immunopathol.* 2011; 39 (2): 90–95. DOI: 10.1016/j.aller.2010.04.006.
67. Fu Z., Zhang J. Molecular hydrogen is a promising therapeutic agent for pulmonary disease. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2022; 23 (2): 102–122. DOI: 10.1631/jzus.B2100420.
68. Gao X., Li Y., Wang H. et al. Inhibition of HIF-1 $\alpha$  decreases expression of pro-inflammatory IL-6 and TNF- $\alpha$  in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95 (8): e746–750. DOI: 10.1111/aos.13096.
69. Wan M., Yu Q., Xu F. et al. Novel hypoxia-induced HIF-1 $\alpha$  activation in asthma pathogenesis. *Respir. Res.* 2024; 25 (1): 287. DOI: 10.1186/s12931-024-02869-0.
70. Abdel-Fattah M.M., Salama A.A.A., Messiha B.A.S. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of N-acetylcysteine in ovalbumin-sensitized rats. *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.* 2022; 11 (1): 2. DOI: 10.1186/s43088-021-00188-7.
71. Janciauskiene S. The beneficial effects of antioxidants in health and diseases. *Chronic. Obstr. Pulm. Dis.* 2020; 7 (3): 182–202. DOI: 10.15326/jcopdf.7.3.2019.0152.
72. Mokra D., Mokry J., Barosova R., Hanusrichterova J. Advances in the use of N-acetylcysteine in chronic respiratory diseases. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12 (9): 1713. DOI: 10.3390/antiox12091713.
73. Ghalibaf M.H.E., Kianian F., Beigoli S. et al. The effects of vitamin C on respiratory, allergic and immunological diseases: an experimental and clinical-based review. *Inflammopharmacology.* 2023; 31 (2): 653–672. DOI: 10.1007/s10787-023-01169-1.
74. Gegotek A., Skrzydlewska E. Antioxidative and anti-inflammatory activity of ascorbic acid. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11 (10): 1993. DOI: 10.3390/antiox11101993.
75. Kianian F., Karimian S.M., Kakhodaee M. et al. Protective effects of ascorbic acid and calcitriol combination on airway remodelling in ovalbumin-induced chronic asthma. *Pharmaceutical Biology.* 2020; 58 (1): 107–115. DOI: 10.1080/13880209.2019.1710218.
76. Провоторов В, Будневский А, Филатова Ю. Клинические проявления бронхиальной астмы под влиянием комплексной терапии с применением церулоплазмина. *Терапевтический архив.* 2016; 88 (3): 36–39. DOI: 10.17116/terarkh201688336-39.
77. Dupin C., Belhadi D., Guillemainault L. et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin. Exp. Allergy.* 2020; 50 (7): 789–798. DOI: 10.1111/cea.13614.

78. Harrison T., Canonica G.W., Chupp G. et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (4): 2000151. DOI: 10.1183/13993003.00151-2020.
79. Menzella F., Ballarin A., Sartor M. et al. Comparison between clinical trials and real-world evidence studies on biologics for severe asthma. *J. Int. Med. Res.* 2022; 50 (11): 3000605221133689. DOI: 10.1177/03000605221133689.
80. Sardon-Prado O., Diaz-Garcia C., Corcuera-Elosegui P. et al. Severe asthma and biological therapies: now and the future. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (18): 5846. DOI: 10.3390/jcm12185846.
81. Ramakrishnan S., Russell R.E.K., Mahmood H.R. et al. Treating eosinophilic exacerbations of asthma and COPD with benralizumab (ABRA): a double-blind, double-dummy, active placebo-controlled randomised trial. *Lancet Respir. Med.* 2025; 13 (1): 59–68. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00299-6.
82. Menzella F., Bonavia M., Bonini M. et al. Real-world experience with Benralizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a case series. *J. Asthma Allergy.* 2021; 14: 149–161. DOI: 10.2147/jaa.S295676.
83. Carpagnano G.E., Scioscia G., Buonamico E. et al. Early effectiveness of type-2 severe asthma treatment with dupilumab in a real-life setting; a FeNO-driven choice that leads to winning management. *Multidiscip. Respir. Med.* 2022; 17 (1): 797. DOI: 10.4081/mrm.2022.797.
14. Liang Y., Chu P.H., Tian L. et al. Targeting mitochondrial permeability transition pore ameliorates PM2.5-induced mitochondrial dysfunction in airway epithelial cells. *Environ. Pollut.* 2022; 295: 118720. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.118720.
15. Ni R., Su H., Burnett R.T. et al. Long-term exposure to PM2.5 has significant adverse effects on childhood and adult asthma: a global meta-analysis and health impact assessment. *One Earth.* 2024; 7 (11): 1953–1969. DOI: 10.1016/j.oneear.2024.09.022.
16. Ho T.H., Van Dang C., Pham T.T.B. et al. Assessment of the association between PM2.5 concentration and hospital admissions for pediatric asthma in Ho Chi Minh City, Viet Nam. *Hygiene Environmental Health Advances.* 2024; 11: 100097. DOI: 10.1016/j.heha.2024.100097.
17. Bromberg P.A. Mechanisms of the acute effects of inhaled ozone in humans. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1860 (12): 2771–2781. DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.07.015.
18. Wiegman C.H., Li F., Ryffel B. et al. Oxidative stress in ozone-induced chronic lung inflammation and emphysema: a facet of chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1957. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01957.
19. Sun N., Niu Y., Zhang R. et al. Ozone inhalation induces exacerbation of eosinophilic airway inflammation and Th2-skew immune response in a rat model of AR. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 137: 111261. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111261.
20. Arjomandi M., Wong H., Tenney R. et al. Effect of ozone on allergic airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol. Global.* 2022; 1 (4): 273–281. DOI: 10.1016/j.jacig.2022.05.007.
21. Fang X., Huang S., Zhu Y. et al. Short-term exposure to ozone and asthma exacerbation in adults: a longitudinal study in China. *Front. Public Health.* 2022; 10: 1070231. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1070231.
22. Huang W., Wu J., Lin X. Ozone exposure and asthma attack in children. *Front. Pediatr.* 2022; 10: 830897. DOI: 10.3389/fped.2022.830897.
23. Holm S.M., Balmes J.R. Systematic review of ozone effects on human lung function, 2013 through 2020. *Chest.* 2022; 161 (1): 190–201. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.2170.
24. Seo Y.S., Park J.M., Kim J.H., Lee M.Y. Cigarette smoke-induced reactive oxygen species formation: a concise review. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12 (9): 1732. DOI: 10.3390/antiox12091732.
25. Emma R., Caruso M., Campagna D. et al. The impact of tobacco cigarettes, vaping products and tobacco heating products on oxidative stress. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11 (9): 1829. DOI: 10.3390/antiox11091829.
26. Lewis B.W., Ford M.L., Rogers L.K., Britt R.D. Oxidative stress promotes corticosteroid insensitivity in asthma and COPD. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10 (9): 1335. DOI: 10.3390/antiox10091335.
27. Chatterjee S., Tao J.Q., Johncola A. et al. Acute exposure to e-cigarettes causes inflammation and pulmonary endothelial oxidative stress in nonsmoking, healthy young subjects. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019; 317 (2): L155–166. DOI: 10.1152/ajplung.00110.2019.
28. Colsoul M., Goderniaux N., Onorati S. et al. Biological effect of cigarette smoking in endothelial dysfunction: study of biomarkers of endothelial function, oxidative stress, inflammation, and lipids. *Eur. J. Environment Public Health.* 2023; 7 (3): em0136. DOI: 10.29333/ejeph/12995.
29. Hutchinson A., ElBagoury M. Inflammation and oxidative stress from E-cigarette exposure: implications for COPD and asthma. *J. Pharmaceutical Res. Int.* 2022; 34 (38B): 33–50. DOI: 10.9734/jpri/2022/v34i38B36225.
30. Li X., Zhang Y., Zhang R. et al. Association between E-cigarettes and asthma in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Prev. Med.* 2022; 62 (6): 953–960. DOI: 10.1016/j.amepre.2022.01.015.
31. Villalpando-Rodriguez G.E., Gibson S.B. Reactive Oxygen Species (ROS) regulates different types of cell death by acting as a rheostat. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 9912436. DOI: 10.1155/2021/9912436.
32. Allam V., Paudel K.R., Gupta G. et al. Nutraceuticals and mitochondrial oxidative stress: bridging the gap in the management of bronchial asthma. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2022; 29 (42): 62733–62754. DOI: 10.1007/s11356-022-21454-w.
33. Guo Q., Jin Y., Chen X. et al. NF- $\kappa$ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024; 9 (1): 53. DOI: 10.1038/s41392-024-01757-9.

Поступила: 09.02.25  
Принята к печати: 28.02.25

## References

1. Rajvanshi N., Kumar P., Goyal J.P. Global initiative for asthma guidelines 2024: an update. *Indian Pediatr.* 2024; 61 (8): 781–786. DOI: 10.1007/s13312-024-3260-7.
2. Russian Research Institute of Health. 2024. Available at: <https://mednet.ru/> (in Russian).
3. Russian Respiratory Society. [Guidelines: Bronchial asthma]. Available at: <https://spulmo.ru/upload/KR-bronhialnaya-astma-2024.pdf> (in Russian).
4. Zyryanov S.K., Dyakov I.N., Karpov O.I. [Modeling of the impact of biological drugs in the economic burden of severe asthma]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019; (3): 4–12. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10078 (in Russian).
5. Juan C.A., Pérez de la Lastra J.M., Plou F.J., Pérez-Lebeña E. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (9): 4642. DOI: 10.3390/ijms22094642.
6. Michaeloudes C., Abubakar-Waziri H., Lakhdar R. et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma. *Mol. Aspects Med.* 2022; 85: 101026. DOI: 10.1016/j.mam.2021.101026.
7. Vincenzo S.D., Ferrante G., Ferraro M. et al. Oxidative stress, environmental pollution, and lifestyle as determinants of asthma in children. *Biology (Basel).* 2023; 12 (1): 133. DOI: 10.3390/biology12010133.
8. Zuo L., Koozechian M.S., Chen L.L. Characterization of reactive nitrogen species in allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014; 112 (1): 18–22. DOI: 10.1016/j.anai.2013.10.007.
9. Kolpakova A.F., Sharipov R.N., Volkova O.A., Kolpakov F.A. [Role of air pollution by particulate matter in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Prevention measures]. *Kardiokulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2020; 19 (3): 2421. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2421 (in Russian).
10. Liu K., Hua S., Song L. PM2.5 exposure and asthma development: the key role of oxidative stress. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022; 2022: 3618806. DOI: 10.1155/2022/3618806.
11. Liu Q., Weng J., Li C. et al. Attenuation of PM2.5-induced alveolar epithelial cells and lung injury through regulation of mitochondrial fission and fusion. *Part. Fibre Toxicol.* 2023; 20 (1): 28. DOI: 10.1186/s12989-023-00534-w.
12. Hashemzadeh B., Idani E., Goudarzi G. et al. Effects of PM2.5 and NO2 on the 8-isoprostane and lung function indices of FVC and FEV1 in students of Ahvaz city, Iran. *Saudi J. Biol. Sci.* 2019; 26 (3): 473–480. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.11.008.
13. Marsal A., Sauvain J.J., Thomas A. et al. Effects of personal exposure to the oxidative potential of PM2.5 on oxidative stress biomarkers in pregnant women. *Scie. Total Environ.* 2024; 911: 168475. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.168475.

34. Jomova K., Raptova R., Alomar S.Y. et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch. Toxicol.* 2023; 97 (10): 2499–2574. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9.
35. Pelaia C., Vatrella A., Gallelli L. et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in asthma and COPD: pathogenic aspects and potential targeted therapies. *Drug Des. Devel. Ther.* 2021; 15: 1275–1284. DOI: 10.2147/dddt.S300988.
36. Nakagome K., Nagata M. The possible roles of IL-4/IL-13 in the development of eosinophil-predominant severe asthma. *Biomolecules.* 2024; 14 (5): 546. DOI: 10.3390/biom14050546.
37. Pelaia C., Heffler E., Crimi C. et al. Interleukins 4 and 13 in asthma: key pathophysiologic cytokines and druggable molecular targets. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 851940. DOI: 10.3389/fphar.2022.851940.
38. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The cytokines of asthma. *Immunity.* 2019; 50 (4): 975–991. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.018.
39. Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian severe asthma registry (BSAR). *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1723–1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
40. Nenasheva N.M. [Severe eosinophilic bronchial asthma: new therapeutic options]. *Meditsinskiy sovet.* 2018; (15): 44–52. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-44-52 (in Russian).
41. Koranteng J., Chung K.F., Michaeloudes C., Bhavsar P. The role of mitochondria in eosinophil function: implications for severe asthma pathogenesis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2024; 12: 1360079. DOI: 10.3389/fcell.2024.1360079.
42. Zhang X., Xu Z., Wen X. et al. The onset, development and pathogenesis of severe neutrophilic asthma. *Immunol. Cell Biol.* 2022; 100 (3): 144–159. DOI: 10.1111/imcb.12522.
43. Mao R., Jiang Z., Min Z. et al. Peripheral neutrophils and oxidative stress-associated molecules for predicting the severity of asthma: a cross-sectional study based on multidimensional assessment. *Front. Med. (Lausanne).* 2023; 10: 1240253. DOI: 10.3389/fmed.2023.1240253.
44. Fedorov A.A., Ermak N.A., Gerashchenko T.S. et al. [Polarization of macrophages: mechanisms, markers and factors of induction]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2022; 21 (4): 124–136. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136 (in Russian).
45. Wang P., Geng J., Gao J. et al. Macrophage achieves self-protection against oxidative stress-induced ageing through the Mst-Nrf2 axis. *Nature Communications.* 2019; 10 (1): 755. DOI: 10.1038/s41467-019-08680-6.
46. Canton M., Sánchez-Rodríguez R., Spera I. et al. Reactive oxygen species in macrophages: sources and targets. *Front. Immunol.* 2021; 12: 734229. DOI: 10.3389/fimmu.2021.734229.
47. de Groot L.E., Van Der Veen T.A., Martínez F.O. et al. Oxidative stress and macrophages: driving forces behind exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019; 316 (2): L369–384. DOI: 10.1152/ajplung.00456.2018.
48. Fricker M., Qin L., Sánchez-Ovando S. et al. An altered sputum macrophage transcriptome contributes to the neutrophilic asthma endotype. *Allergy.* 2022; 77 (4): 1204–1215. DOI: 10.1111/all.15087.
49. Olgac M., Guler S.D., Demir S. et al., editors. Paucigranulocytic asthma: Do sputum macrophages matter? *Allergy Asthma Proc.* 2021; 42 (6): 530–536. DOI: 10.2500/aap.2021.42.210060.
50. Hough K.P., Curtiss M.L., Blain T.J. et al. Airway remodeling in asthma. *Front. Med. (Lausanne).* 2020; 7: 191. DOI: 10.3389/fmed.2020.00191.
51. Savin I.A., Zenkova M.A., Sen'kova A.V. Bronchial asthma, airway remodeling and lung fibrosis as successive steps of one process. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (22). DOI: 10.3390/ijms242216042.
52. Raby K.L., Michaeloudes C., Tonkin J. et al. Mechanisms of airway epithelial injury and abnormal repair in asthma and COPD. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1201658. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1201658.
53. Hough K.P., Curtiss M.L., Blain T.J. et al. Airway remodeling in asthma. *Front. Med.* 2020; 7: 191. DOI: 10.3389/fmed.2020.00191.
54. Rupani H., Kent B.D. Using fractional exhaled nitric oxide measurement in clinical asthma management. *Chest.* 2022; 161 (4): 906–917. DOI: 10.1016/j.chest.2021.10.015.
55. Lipworth B., Kuo C.R., Chan R. 2020 updated asthma guidelines: clinical utility of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthma management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (6): 1281–1282. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.03.006.
56. de Abreu F.C., da Silva Júnior J.L.R., Rabahi M.F. The fraction exhaled nitric oxide as a biomarker of asthma control. *Biomark. Insights.* 2019; 14: 1177271919826550. DOI: 10.1177/1177271919826550.
57. Elsheikh M.S., Mohamed N.H., Alsharkawy A.A.A. Improvement of asthma control after laser acupuncture and its impact on exhaled 8-isoprostane as an oxidative biomarker in chronic bronchial asthma. *Respir. Med.* 2019; 156: 15–19. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.07.022.
58. Duchene B., Caffry S., Kaminsky D.A. et al. Functional significance of 8-isoprostanes in sinonasal disease and asthma. *Respir. Med.* 2021; 185: 106506. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106506.
59. BioChemMack. [Markers of inflammation and oxidative stress]. 2024. Available at: <https://biochemmack.ru/upload/uf/59e/59e74cd08ad31f-9c72ede8466c1b211a.pdf> (in Russian).
60. Cordiano R., Di Gioacchino M., Mangifesta R. et al. Malondialdehyde as a potential oxidative stress marker for allergy-oriented diseases: an update. *Molecules.* 2023; 28 (16): 5979. DOI: 10.3390/molecules28165979.
61. He L., Cui X., Li Z. et al. Malondialdehyde in nasal fluid: a biomarker for monitoring asthma control in relation to air pollution exposure. *Environ. Sci. Technol.* 2020; 54 (18): 11405–11413. DOI: 10.1021/acs.est.0c02558.
62. Stoodley I., Williams L., Thompson C. et al. Evidence for lifestyle interventions in asthma. *Breathe (Sheff.).* 2019; 15 (2): e50–61. DOI: 10.1183/20734735.0019-2019.
63. Hosseini B., Berthon B.S., Wark P., Wood L.G. Effects of fruit and vegetable consumption on risk of asthma, wheezing and immune responses: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017; 9 (4): 341. DOI: 10.3390/nu9040341.
64. Mendes F.C., Paciência I., Cavaleiro Rufo J. et al. Higher diversity of vegetable consumption is associated with less airway inflammation and prevalence of asthma in school-aged children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021; 32 (5): 925–936. DOI: 10.1111/pai.13446.
65. Kim J.W., Kim J.H., Jeong J.S. et al. Green tea extract suppresses airway inflammation via oxidative stress-driven MAPKs/MMP-9 signaling in asthmatic mice and human airway epithelial cells. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1362404. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1362404.
66. Onur E., Kabaroğlu C., Günay Ö. et al. The beneficial effects of physical exercise on antioxidant status in asthmatic children. *Allergol. Immunopathol.* 2011; 39 (2): 90–95. DOI: 10.1016/j.aller.2010.04.006.
67. Fu Z., Zhang J. Molecular hydrogen is a promising therapeutic agent for pulmonary disease. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2022; 23 (2): 102–122. DOI: 10.1631/jzus.B2100420.
68. Gao X., Li Y., Wang H. et al. Inhibition of HIF-1 $\alpha$  decreases expression of pro-inflammatory IL-6 and TNF- $\alpha$  in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95 (8): e746–750. DOI: 10.1111/aos.13096.
69. Wan M., Yu Q., Xu F. et al. Novel hypoxia-induced HIF-1 $\alpha$  activation in asthma pathogenesis. *Respir. Res.* 2024; 25 (1): 287. DOI: 10.1186/s12931-024-02869-0.
70. Abdel-Fattah M.M., Salama A.A.A., Messiha B.A.S. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of N-acetylcysteine in ovalbumin-sensitized rats. *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.* 2022; 11 (1): 2. DOI: 10.1186/s43088-021-00188-7.
71. Janciauskiene S. The beneficial effects of antioxidants in health and diseases. *Chronic. Obstr. Pulm. Dis.* 2020; 7 (3): 182–202. DOI: 10.15326/jcopdf.7.3.2019.0152.
72. Mokra D., Mokry J., Barosova R., Hanusrichterova J. Advances in the use of N-acetylcysteine in chronic respiratory diseases. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12 (9): 1713. DOI: 10.3390/antiox12091713.
73. Ghalibaf M.H.E., Kianian F., Beigoli S. et al. The effects of vitamin C on respiratory, allergic and immunological diseases: an experimental and clinical-based review. *Inflammopharmacology.* 2023; 31 (2): 653–672. DOI: 10.1007/s10787-023-01169-1.
74. Gegotek A., Skrzydlewska E. Antioxidative and anti-inflammatory activity of ascorbic acid. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11 (10): 1993. DOI: 10.3390/antiox11101993.
75. Kianian F., Karimian S.M., Kadkhodae M. et al. Protective effects of ascorbic acid and calcitriol combination on airway remodelling in ovalbumin-induced chronic asthma. *Pharmaceutical Biology.* 2020; 58 (1): 107–115. DOI: 10.1080/13880209.2019.1710218.
76. Provotorov V.M., Budnevsky A.V., Filatova Yu.I. [Clinical manifestations of asthma during combination therapy using ceruloplasmin]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016; 88 (3): 36–39. DOI: 10.17116/terarkh201688336-39 (in Russian).

77. Dupin C., Belhadi D., Guilleminault L. et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin. Exp. Allergy*. 2020; 50 (7): 789–798. DOI: 10.1111/cea.13614.
78. Harrison T., Canonica G.W., Chupp G. et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (4): 2000151. DOI: 10.1183/13993003.00151-2020.
79. Menzella F., Ballarin A., Sartor M. et al. Comparison between clinical trials and real-world evidence studies on biologics for severe asthma. *J. Int. Med. Res.* 2022; 50 (11): 3000605221133689. DOI: 10.1177/03000605221133689.
80. Sardon-Prado O., Diaz-Garcia C., Corcuera-Elosegui P. et al. Severe asthma and biological therapies: now and the future. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (18): 5846. DOI: 10.3390/jcm12185846.
81. Ramakrishnan S., Russell R.E.K., Mahmood H.R. et al. Treating eosinophilic exacerbations of asthma and COPD with benralizumab (ABRA): a double-blind, double-dummy, active placebo-controlled randomised trial. *Lancet Respir. Med.* 2025; 13 (1): 59–68. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00299-6.
82. Menzella F., Bonavia M., Bonini M. et al. Real-world experience with Benralizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a case series. *J. Asthma Allergy*. 2021; 14: 149–161. DOI: 10.2147/jaa.S295676.
83. Carpagnano G.E., Scioscia G., Buonamico E. et al. Early effectiveness of type-2 severe asthma treatment with dupilumab in a real-life setting; a FeNO-driven choice that leads to winning management. *Multidiscip. Respir. Med.* 2022; 17 (1): 797. DOI: 10.4081/mrm.2022.797.

Received: February 09, 2025

Accepted for publication: February 28, 2025

#### Информация об авторах / Authors Information

**Нгуен Ван Чьюнг** — аспирант кафедры госпитальной терапии Института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (996) 103-68-75; e-mail: dr.nguyentruong@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7529-6690>)

**Van Truong Nguyen**, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy, Institute of Maternity and Childhood, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (996) 103-68-75; e-mail: dr.nguyentruong@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7529-6690>)

**Солдатов Дмитрий Германович** — к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии Института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN-код: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

**Dmitry G. Soldatov**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Assistant Professor of the Department of Hospital Therapy, Institute of Maternity and Childhood, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN-code: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

#### Участие авторов

**Нгуен В.Ч.** — идея написания статьи, сбор и обработка материала, написание текста

**Солдатов Д.Г.** — написание и редактирование текста

Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Nguyen V.T.** — idea of the article, collection and processing of the material, writing the text

**Soldatov D.G.** — writing and editing the text

Both authors made a significant contribution to the search and analysis for the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.