

Original article ©

ГИГИЕНА И САНИТАРИЯ (<https://www.rjhas.ru/jour/index>) Том 101 • № 2 • 2022

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

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}

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 rheumatoid arthritis in susceptible individuals and its possible relationship with the effects of ecotoxicants. 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 ecotoxicants, 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 indexes. 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; ecotoxicants; 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): . <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-2-> (In Russian)

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: February 28, 2022

Keywords: [RHEUMATOID ARTHRITIS](#), [ENVIRONMENTAL FACTORS](#), [AIR POLLUTION](#), [ECOTOXICANTS](#), [OXIDATIVE STRESS](#), [ANTIBODIES](#)

СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

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>

Контекст: *...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]...*

2. Le Vot C., Lemaire J., Pernet 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>

Контекст: *...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]...*

...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)...

...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]...

3. Frisell T., Saevarsdottir S., Askling 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>

Контекст: *...Примечательно, что генетические факторы обуславливают лишь около 40-50% серопозитивного и около 20-30% серонегативного РА [3]...*

4. Deane K.D., Demouelle 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>

Контекст: *...Остальные более чем 50% риска обусловлены воздействием негенетических, в том числе, вероятно, экологических факторов [4]...*

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>

Контекст: *...В настоящее время появляются свидетельства триггерной роли экологических факторов в развитии РА [5, 6]...*

...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]...

...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]...

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>

Контекст: *...В настоящее время появляются свидетельства триггерной роли экологических факторов в развитии РА [5, 6]...*

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>

Контекст: *...Авторы подобных публикаций приводят результаты анализа связи заболеваемости РА или параметров заболевания с предшествующим или длящимся контактом с тем или иным экотоксикантом либо со средой обитания: город/село [7], расстояние от места жительства до автомобильной трассы [8]...*

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>

Контекст: *...Авторы подобных публикаций приводят результаты анализа связи заболеваемости РА или параметров заболевания с предшествующим или длящимся контактом с тем или иным экотоксикантом либо со средой обитания: город/село [7], расстояние от места жительства до автомобильной трассы [8]...*

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>

Контекст: *...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)...*

10. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007; 39(1): 44-84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>

Контекст: ...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)...

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)

Контекст: ...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)...

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>

Контекст: ...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)...

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>

Контекст: ...Известным является тот факт, что различные экотоксиканты (техногенные взвешенные частицы (PM10 и PM2,5), 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]...

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>

Контекст: ...PM2,5, 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]...

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/fimmu.2018.02771>

Контекст: ...Связь бактериальных и вирусных инфекций с развитием и поддержанием активности РА продемонстрирована рядом исследователей, в том числе авторами данной работы [15-18]...

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/fimmu.2017.01725>

Контекст: ...Связь бактериальных и вирусных инфекций с развитием и поддержанием активности РА продемонстрирована рядом исследователей, в том числе авторами данной работы [15-18]...

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>

Контекст: *...Связь бактериальных и вирусных инфекций с развитием и поддержанием активности РА продемонстрирована рядом исследователей, в том числе авторами данной работы [15-18]...*

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>

Контекст: *...Связь бактериальных и вирусных инфекций с развитием и поддержанием активности РА продемонстрирована рядом исследователей, в том числе авторами данной работы [15-18]...*

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

Контекст: *...Признаки ОС присутствуют при различных воспалительных процессах, а также при вирусных и бактериальных инфекциях [19, 20]...*

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>

Контекст: *...Признаки ОС присутствуют при различных воспалительных процессах, а также при вирусных и бактериальных инфекциях [19, 20]...*

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>

Контекст: *...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]...*

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>

Контекст: *...Между тем Европейская лига против ревматизма (EULAR) призвала сосредоточиться на изучении патогенеза доклинических стадий заболевания [22]...*

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)

Контекст: *...Кроме того, показано, что генерируемые АФК стимулируют активацию сигнального пути NF-κB, имеющего важное значение в развитии РА [23, 24]...*

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>

Контекст: *...Кроме того, показано, что генерируемые АФК стимулируют активацию*

сигнального пути NF-κB, имеющего важное значение в развитии РА [23, 24]...