

УДК 616-092

DOI 10.34014/2227-1848-2026-2-92-110

СВЯЗЬ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ С КЛИНИЧЕСКИМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЕГО РАЗВИТИЯ

И.Л. Сердюк^{1,2}, А.Р. Валеева^{1,2}, С.В. Петров^{1,2}, М.О. Коровина¹,
Н.Д. Шамаев¹, А.А. Новиков³

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия;

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

³ ООО «Лаборатории Новиковых», г. Казань, Россия

Ревматоидный артрит (РА) является мультифакторным заболеванием. В список его предполагаемых внешних триггеров входят экотоксиканты.

Цель – изучить связь экологических показателей с клиническими и лабораторными показателями у больных РА и лиц на преклинических стадиях заболевания.

Материалы и методы. В группах пациентов с ранней (рнРА, n=349), развернутой (рзРА, n=529) и преклиническими (пре-РА, n=333) стадиями РА, а также условно здоровых лиц с неотягощенной аутоиммунными и иммуновоспалительными заболеваниями наследственностью (контроль, n=203) была проанализирована связь клинических признаков и лабораторных показателей РА со средними за 10 лет параметрами экологической обстановки в административных районах Республики Татарстан (РТ) и концентрацией тяжелых металлов в образцах почвы в населенных пунктах проживания участников исследования.

Результаты. Экофакторы в предельно допустимых концентрациях (ПДК), несомненно, влияли на некоторые тестируемые параметры во всех группах, включая контрольную, в частности, на уровни РФ и СОЭ. Впечатляет тот факт, что экофакторы также влияли на уровни сывороточных Ig в объединенной когорте всех обследованных лиц, и эти параметры были обратно пропорциональны уровням экотоксикантов.

Несомненным доказательством влияния экофакторов на иммунопатологические процессы на пре-РА стадиях явилась выявленная закономерность: в отличие от лиц с III и VI пре-РА стадиями и пациентов с рнРА (V стадия), лица с I (генетической) стадией преобладают в населенных пунктах с меньшей плотностью населения и более низкими концентрациями некоторых атмосферных загрязнителей. Еще одним свидетельством участия экофакторов в иммунопатогенезе пре-РА и самого заболевания являются выявленные зависимости клинических и лабораторных показателей РА в группах пре-РА и рнРА.

Выводы. Продемонстрирована связь экологических факторов с проанализированными клиническими и лабораторными показателями во всех группах. Полученные данные о роли средовых факторов в патогенезе РА могут быть использованы для разработки алгоритмов терапевтического вмешательства с целью предотвращения или отсрочки начала заболевания на его доклинической стадии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, преклиническая стадия, атмосферные загрязнители, тяжелые металлы в почве.

Введение. Ревматоидный артрит (РА) является общепризнанной моделью многофакторных заболеваний, развивающихся вследствие неадекватного ответа на вызовы окружающей среды [1, 2]. В список предполагаемых средовых триггеров РА входят

экологические факторы [3]. Так, риск развития данного заболевания повышен при проживании в районах с высоким уровнем загрязняющих атмосферных выбросов [4, 5]. Эксперименты на животных моделях выявили, что экотоксиканты вмешиваются в

патогенетически значимые для РА процессы [3, 6–13].

Цель исследования. Анализ связи некоторых экологических параметров с клиническими и лабораторными показателями РА в группах больных и лиц группы риска на пре-клинических стадиях заболевания.

Материалы и методы. В исследование были включены 1414 человек из татарстанской когорты [14], которые были разделены на группы: пациенты на ранней V стадии РА (рнРА, n=349); пациенты с развернутой VI стадией РА (рзвРА, n=529), их родственники 1-й степени родства (пре-РА, n=333) на I–IV пре-клинических стадиях заболевания.

Пациенты с рнРА соответствовали диагностическим критериям ACR/EULAR 2010 [15]. При включении больного в исследование до 2010 г. рнРА был диагностирован консилиумом в составе трех ревматологов и подтвержден при последующем наблюдении.

Контрольная группа состояла из 203 условно здоровых лиц с неотягощенной аутоиммунными и иммуновоспалительными заболеваниями наследственностью.

Все включенные в проект лица проживают в населенных пунктах административных районов Республики Татарстан.

Характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Характеристика групп
Characteristics of the study groups

Показатель Parameter	Контроль Control	пре-РА Pre-RA	рнРА Early RA	рзвРА Established RA
Возраст, лет, медиана (МКР) Age, years, median (IQR)	52,0 (28,5)	45,0 (45,0)	49,0 (49,0)	56,05 (56,0)
Пол: женский / мужской (женский, %) Sex: female / male (female, %)	187 / 16 (92,1)	321 / 12 (96,4)	329 / 20 (94,3)	489 / 40 (92,4)
Пациенты на стадиях пре-РА 1 / 2 / 3 / 4, чел. Patients at pre-RA stages 1 / 2 / 3 / 4, n		18 / 16 / 142 / 157		
Стаж РА, лет, медиана (МКР) RA duration, years, median (IQR)			0,55 (1,0)	7,0 (7,0)
DAS28-СОЭ, баллов, медиана (МКР): низкая / умеренная / высокая активность (%) DAS28-ESR, points, median (IQR): low / moderate / high activity (%)			4,9 (40,5): 10,3 / 42,9 / 46,8	4,9 (45,0): 13,8 / 40,4 / 45,8
HAQ, баллов, медиана (МКР) HAQ score, points, median (IQR)			1,25 (74,0)	1,9 (74,0)
СОЭ, мм/ч, медиана (МКР) ESR, mm/h, median (IQR)			35,0 (32,0)	30,0 (27,0)
Уровень СРБ, мг/мл, медиана (МКР) CRP level, mg/mL, median (IQR)			8,2 (23,5)	9,5 (26,0)
РФ, МЕ/мл, медиана (МКР) RF, IU/mL, median (IQR)			37,9 (38,5)	56,0 (86,0)
РФ-позитивные пациенты, % RF-positive patients, %			68,1	74,7

АЦЦП, Ед/мл, медиана (МКР) Anti-CCP, U/mL, median (IQR)		116,1 (372,5)	194,2 (292,0)
АЦЦП-позитивные пациенты, % Anti-CCP-positive patients, %		72,8	80,7

Примечание. РА – ревматоидный артрит, МКР – межквартильный размах, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Note. RA – Rheumatoid Arthritis, IQR – interquartile range, ESR – erythrocyte sedimentation rate, CRP – C-reactive protein, RF – rheumatoid factor, anti-CCP – anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

Исследование одобрено этическим комитетом Казанской государственной медицинской академии (разрешение № 15/1/2002). Разрешение было подтверждено 16 февраля 2023 г. (№ 5/02). Письменное согласие на проведение исследований и публикацию результатов было получено от всех участников.

Клиническое и лабораторное обследование. Показатели РА были выбраны согласно Клиническим рекомендациями РФ [16]. Стадии заболевания определены в соответствии с рекомендациями Исследовательской группы по факторам риска ревматоидного артрита EULAR [17]: I (генетическая) – отсутствие клинических и лабораторных симптомов; II (аутоиммунная) – повышенные скорость оседания эритроцитов (СОЭ), и/или уровни С-реактивного белка (СРБ), и/или ревматоидного фактора (РФ), и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) без каких-либо суставных симптомов; III (артралгическая) – летучие боли в суставах без клинических и выявляемых инструментальными методами признаков артрита; IV – недифференцированный артрит, не соответствующий диагностическим критериям ACR/EULAR 2010 РА; V – рнРА, отвечающий диагностическим критериям; VI – рзвРА – при стаже заболевания более 1 года.

У лиц пре-РА группы и в обеих РА группах оценивались следующие клинические показатели: количество болезненных и отежных суставов из 28 включенных в DAS28, выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ), утренняя скованность (ч), функциональные нарушения согласно опроснику для оценки состояния здоровья (HAQ). У пациентов с РА были оценены

показатели DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ. В пре-РА группе дополнительно фиксировали количество признаков артралгии (счет артралгии) согласно рекомендации EULAR [18].

Лабораторные тесты. Во всех группах, включая контрольную, исследовали СОЭ по Вестергрену, уровни СРБ, РФ и АЦЦП.

Сывороточный уровень СРБ определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) ELISA Kit (Crystal Chem, USA); сывороточные антитела к АЦЦП – с помощью набора для иммуноферментного анализа АЦЦП человека (ARIGO); сывороточный РФ – с помощью набор для иммуноферментного анализа IgM человеческого ревматоидного фактора (ARIGO).

Для оценки сывороточной концентрации иммуноглобулинов IgG, IgA и IgM проводили турбидиметрический анализ (Hitachi 917).

Экологический анализ. Из находящихся в свободном доступе отчетов Министерства экологии Республики Татарстан собрана информация об экологических параметрах в административных районах в 2008–2018 гг. При статистическом анализе использовались средние значения за 10 лет.

Учитывались содержание монооксида углерода, твердых частиц, летучих органических соединений (ЛОС), углеводов (без ЛОС), диоксида серы и оксида азота в атмосфере, плотность населения в пунктах проживания участников исследования [19]. Отбор образцов почвы (слой Ad – 0–5 см, A1 – 5–25 см) в населенных пунктах проводился в соответствии с ранее описанной методикой [20].

Статистический анализ. Для статистического анализа полученных данных применяли

U-критерий Манна – Уитни [21]; рассчитывали корреляцию рангового порядка Спирмена [22] (коэффициент корреляции оценивали по шкале Чеддока: 0–0,3 – очень слабая, 0,3–0,5 – слабая, 0,5–0,7 – средняя, 0,7–0,9 – высокая, 0,9–1,0 – очень высокая корреляция); проводили множественный регрессионный анализ [23]; для коррекции на множественное тестирование (post-hoc) применяли процедуру Бонферони – Холма [24] ($p \leq 0,01$ – достоверные различия, $p \geq 0,01 \leq 0,05$ – возможные различия, требующие подтверждения дальнейшими исследованиями).

Результаты. *Различия в группах горожан и сельчан.* Представленные в публикациях результаты сравнительного анализа различных показателей у городских и сельских жителей оказались крайне противоречивыми [23–25].

Сравнение экологических параметров в городах (от 100 тыс. до более 1 млн жителей) и селах (менее 1 тыс. жителей) показало, что ситуация не так однозначна, как ожидалось («города грязнее, села чище»). С одной стороны, это обуславливалось циркуляцией атмосферных потоков, хозяйственной деятельностью (в селах используются пестициды, удобрения, в городах развивается промышленность), с другой – ограничениями исследования, поскольку имелся доступ к данным об атмосферных выбросах на уровне административных районов, но не населенных пунктов.

Помимо естественной разницы плотности населения в пунктах проживания, в городах наблюдались значительно более высокие средние уровни атмосферных окиси углерода, ЛОС, оксидов азота (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Сравнение концентраций атмосферных экотоксикантов и почвенных тяжелых металлов в городах и сельской местности

Comparison of atmospheric ecotoxicant and soil heavy metal concentrations in urban and rural areas

Переменная Variable	Сум. ранг «город» Rank sum “urban”	Сум. ранг «село» Rank sum “rural”	U	Z	p	Z скорр. Adjusted Z	p	N «город» N “urban”	N «село» N “rural”
Плотность населения в пунктах проживания Population density in residential areas	↑ 271655	↓ 34498	45	22,83	0	25,40	0	520	262
Летучие органические соединения Volatile organic compounds	↑ 296374,5	↓ 81640,5	19512,5	19,68	0	21,19	0	517	352
Оксиды азота Nitrogen oxides	↑ 298335,5	↓ 79679,5	17551,5	20,22	0	21,77	0	517	352
Монооксид углерода Carbon monoxide	↑ 283796,5	↓ 94218,5	32090,5	16,22	0	17,46	0	517	352
Cr в слое A1 Cr in the A1 horizon	↑ 249660,5	↓ 123155,5	64502,5	6,86	0	7,51	0	521	342

Mn в слое A1 Mn in the A1 horizon	↓ 196831,5	↑ 175984,5	60850,5	-7,88	0	-8,52	0	521	342
Se в слое A1 Se in the A1 horizon	↑ 308857	↓ 63959	5306	23,39	0	25,28	0	521	342
Zn в слое A1 Zn in the A1 horizon	↑ 313405,5	↓ 59410,5	757,5	24,66	0	26,65	0	521	342
Cu в слое Ad Cu in the Ad horizon	↑ 303212,5	↓ 61872,5	6261,5	22,89	0	24,81	0	521	333
Mn в слое Ad Mn in the Ad horizon	↓ 181534	↑ 183551	45553	-11,72	0	-12,70	0	521	333
Ni в слое Ad Ni in the Ad horizon	↓ 196463	↑ 168622	60482	-7,47	0	-8,15	0	521	333
Pb в слое Ad Pb in the Ad horizon	↑ 303794	↓ 61291	5680	23,06	0	25,03	0	521	333
Se в слое Ad Se in the Ad horizon	↓ 165489,5	↑ 199595,5	29508,5	-16,28	0	-17,74	0	521	333
Zn в слое Ad Zn in the Ad horizon	↑ 307343,5	↓ 57741,5	2130,5	24,07	0	26,08	0	521	333

Примечание. U-критерий Манна – Уитни (с коррекцией непрерывности) по переменной «тип населенного пункта»; различия значимы при $p < 0,05$.

Note. Mann – Whitney U-test (with continuity correction) by the “type of settlement” variable; the differences are significant at $p < 0.05$.

Различия в содержании тяжелых металлов в образцах почв, взятых непосредственно на территориях населенных пунктов, оказались разнонаправленными.

При рНРА разницы между клиническими и лабораторными показателями горожан и сельчан не зафиксировано. В контроле и в пре-РА группе отмечались был более высокие показатели СОЭ у сельчан по сравнению с горожанами (рис. 1 а, б).

У сельчан с рзвРА отмечено большее количество болезненных суставов и более высокие уровни РФ и СОЭ, чем у горожан (рис. 1 в–д), т.е. у них выявлялись признаки большей активности рзвРА.

Следует подчеркнуть, что разница в активности рзвРА у горожан и сельчан не обязательно была обусловлена факторами окружающей среды. Скорее всего, она связана с недостаточным контролем заболевания.

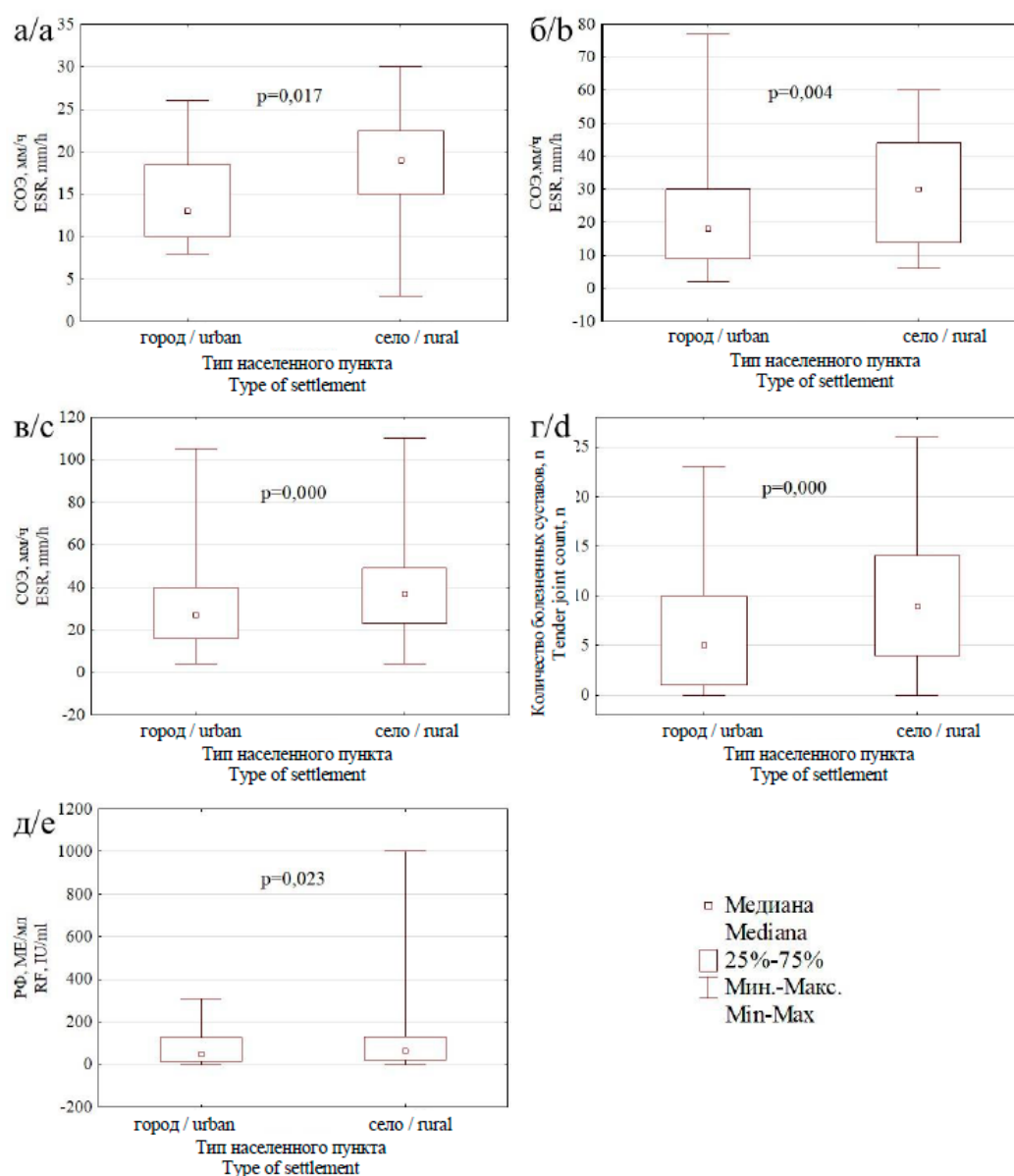


Рис. 1. Сравнение показателей РА у городских и сельских жителей в группах: а) СОЭ в контрольной группе; б) СОЭ в группе пре-РА; в) СОЭ в группе рзвРА; г) количество болезненных суставов у лиц с рзвРА; д) уровень РФ у лиц с рзвРА (U-критерий Манна – Уитни)

Fig. 1. Comparison of RA parameters in urban and rural residents in groups: а) ESR in the control group; б) ESR in the pre-RA group; в) ESR in the established RA group; г) Tender joint count in individuals with established RA; д) RF level in individuals with established RA (Mann – Whitney U-test)

Связь клинических и лабораторных показателей ревматоидного артрита с экологическими параметрами в группах. В группе пре-РА не обнаружено корреляции

показателей заболевания с экологическими параметрами. В контроле выявлена слабая прямая корреляция СОЭ с уровнем Мп нижних почвенных слоев (рис. 2).

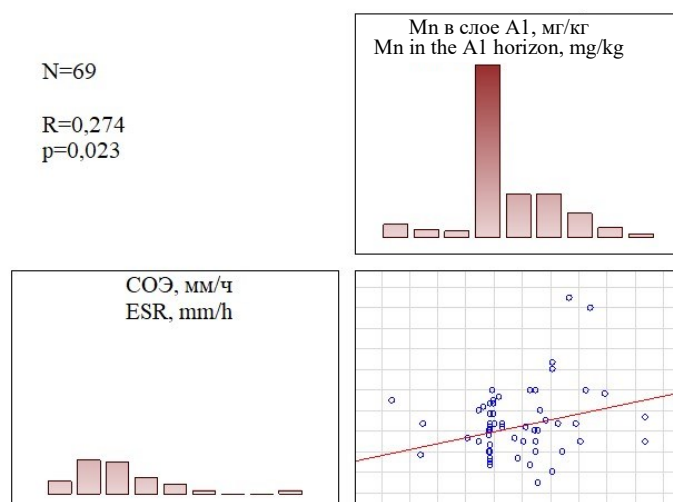


Рис. 2. Связь между СОЭ и концентрацией Mn в слое A1 в контрольной группе (ранговая корреляция Спирмена)

Fig. 2. Correlation between ESR and Mn concentration in the A1 horizon in the control group (Spearman's rank correlation)

В группах РА величина СОЭ коррелировала с атмосферными окисью углерода и ЛОС,

причем связи были обратными, очень слабыми, но высоко достоверными (рис. 3).

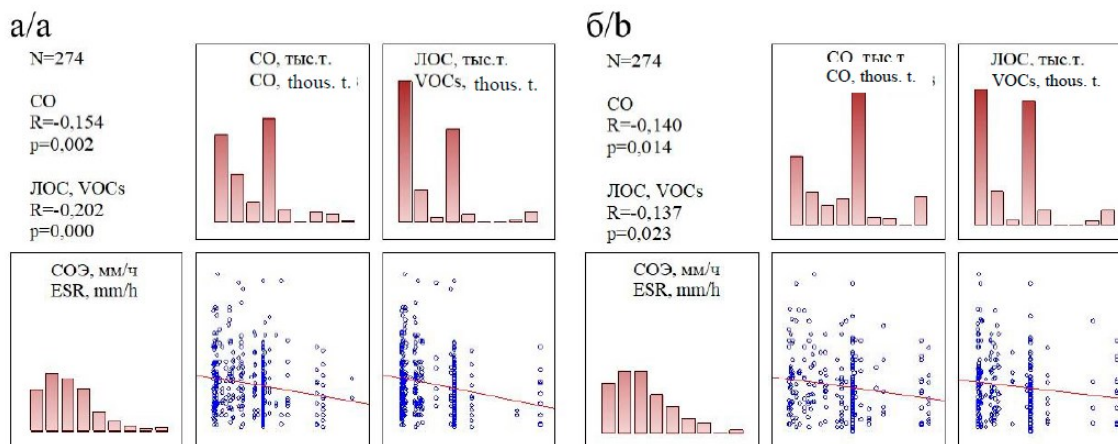


Рис. 3. Связь между СОЭ и атмосферными окисью углерода (CO) и ЛОС при: а) рнРА; б) рэвРА (ранговая корреляция Спирмена)

Fig. 3. Correlation between ESR and atmospheric carbon monoxide (CO) and VOCs in: а) early RNA; б) established RA (Spearman's rank correlation)

Связи уровней РФ и АЦЦП с экологическими параметрами в контрольной, пре-РА и РА группах не выявлены. Тем не менее анализ показал, что, в отличие от лиц с III и VI пре-РА стадиями и пациентов с рнРА, лица с I (генетической) стадией преобладают в населенных

пунктах с меньшей плотностью населения, более низкими концентрациями атмосферных оксида азота, ЛОС, Cd в нижнем почвенном слое и более высокими концентрациями металлов, связанных с антиоксидантной защитой – Cu и Se в нижних почвенных слоях (рис. 4, 5).

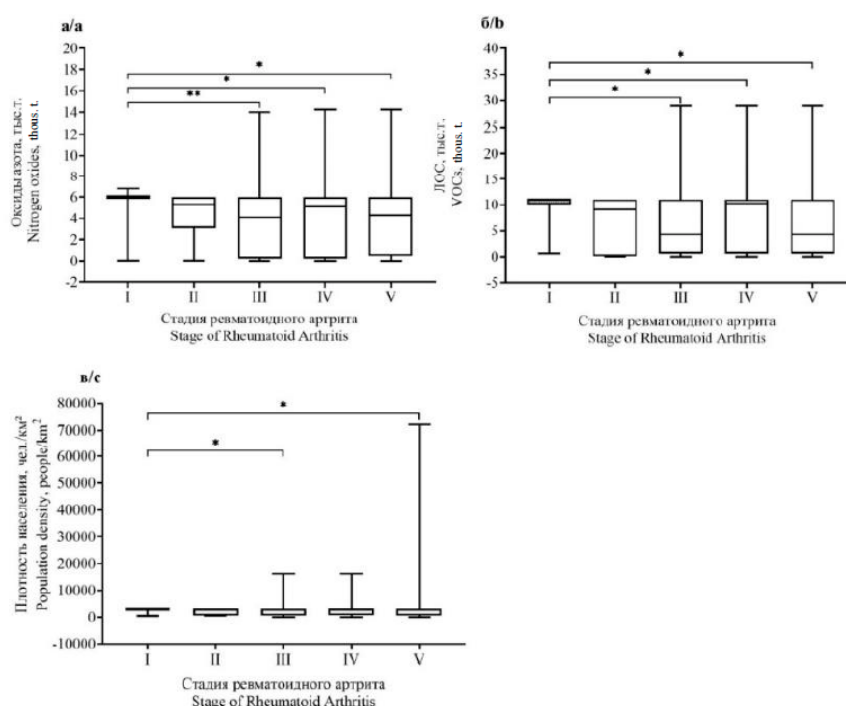


Рис. 4. Связь I–IV пре-РА и V рРА стадий с уровнем оксидов азота (а), ЛОС (б), плотностью населения в пунктах проживания (в) (U-критерий Манна – Уитни, * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,001$)

Fig. 4. The link of I–IV pre-RA stages and eRA (stage V) with the levels of nitrogen oxides (a), VOCs (b), and population density at the settlement (c) (Mann – Whitney U-test, * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,001$)

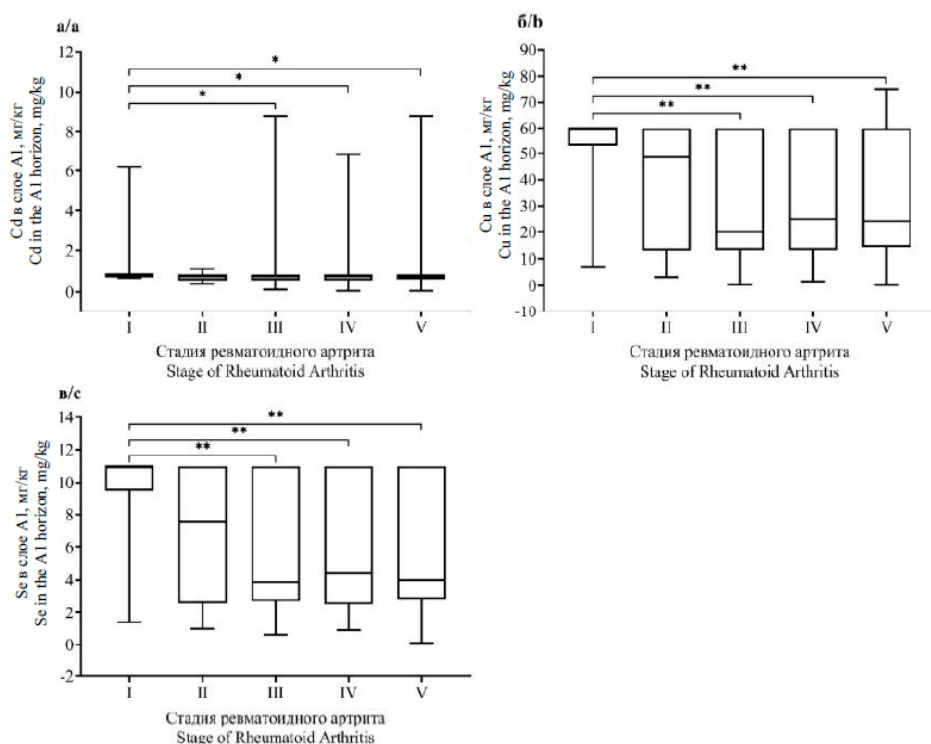


Рис. 5. Связь I–IV пре-РА и V рРА стадий с уровнями Cd (а), Cu (б) и Se (в) в слое A1 (U-критерий Манна – Уитни, * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,001$)

Fig. 5. The link of I–IV pre-RA stages and eRA (stage V) with the levels of Cd (a), Cu (b) and Se (c) in the A1 horizon (Mann – Whitney U-test, * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,001$)

Совокупное влияние нескольких экофакторов в разных сочетаниях на некоторые индексы РА обнаружено во всех группах, включая контрольную (табл. 3). Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее выражен-

ными были зависимости в пре-РА группе, в то время как влияние экофакторов в группах рнРА и рзвРА хотя и прослеживалось, но, видимо, ослабевало в процессе эволюции заболевания.

Таблица 3
Table 3

Влияние экофакторов на индексы РА в группах
Impact of environmental factors on RA parameters in groups

Группа Group	Модель Model	R×100, % *	p
РФ RF			
Контроль Control	Плотность населения, монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), твердые частицы, диоксид серы, ЛОС, оксиды азота Population density, carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOC), particulate matter, sulfur dioxide, VOCs, nitrogen oxides	73	<0,00069
СОЭ ESR			
Контроль Control	Плотность населения, ЛОС, твердые частицы, монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), оксиды азота, диоксид серы, Sr в слое Ad, Cu, Mo, Pb, Mn в слое A1) Population density, VOCs, particulate matter, carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOCs), nitrogen oxides, sulfur dioxide, Sr in the Ad horizon, Cu, Mo, Pb, Mn in the A1 horizon)	86	<0,00000
пре-РА pre-RA	Плотность населения, ЛОС, монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), оксиды азота, диоксид серы, твердые частицы, Cu, Fe, Ni (оба слоя), Mn, Pb, Se (слой A1) Population density, VOCs, carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOCs), nitrogen oxides, sulfur dioxide, particulate matter, Cu, Fe, Ni (both horizons), Mn, Pb, Se (A1 horizon)	58	<0,00000
рнРА early RA	ЛОС, монооксид углерода, Zn (слой Ad) VOCs, carbon monoxide, Zn (Ad horizon)	22	<0,01
Количество болезненных суставов Tender joint count			
пре-РА pre-RA	Плотность населения, ЛОС, монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), оксиды азота, диоксид серы, твердые частицы, Cu, Fe, Ni, Sr (оба слоя) Zn (слой Ad) Population density, VOCs, carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOC), nitrogen oxides, sulfur dioxide, particulate matter, Cu, Fe, Ni, Sr (both horizons), Zn (Ad horizon).	51	<0,00928
рнРА early RA	Плотность населения, ЛОС, монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), оксиды азота, диоксид серы, твердые частицы, Cu, Fe, Ni, Al, As, Cd, Co, Cr, Mn, Mo, Pb, Se (слой Ad), Sr, Zn (оба слоя) Population density, VOCs, carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOC), nitrogen oxides, sulfur dioxide, particulate matter, Cu, Fe, Ni, Al, As, Cd, Co, Cr, Mn, Mo, Pb, Se (Ad horizon), Sr, Zn (both horizons)	70	<0,00264

рзвРА established Ra	Плотность населения, ЛОС, монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), оксиды азота, твердые частицы, диоксид серы, Sr, Zn, Pb (оба слоя) Population density, VOCs, carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOC), nitrogen oxides, particulate matter, sulfur dioxide, Sr, Zn, Pb (both horizons)	29	<0,02077
Количество отежных суставов Swollen joint count			
пре-РА pre-RA	Монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), ЛОС, твердые вещества, диоксид серы, оксиды азота, Sr (оба слоя), Zn (слой Ad), Cd (слой A1) Carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOC), VOCs, solid matter, sulfur dioxide, nitrogen oxides, Sr (both horizons), Zn (Ad horizon), Cd (A1 horizon)	78	<0,00000
рнРА early RA	Плотность населения, оксиды азота, диоксид серы, ЛОС, твердые вещества, углеводороды (без ЛОС), монооксид углерода, Sr, Zn (оба слоя), Cd (слой A1) Population density, nitrogen oxides, sulfur dioxide, VOCs, solid matter, hydrocarbons (non-VOC), carbon monoxide, Sr, Zn (both horizons), Cd (A1 horizon)	67	<0,00003
Анкета оценки состояния здоровья Health Assessment Questionnaire			
рнРА early RA	Плотность населения, монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), твердые частицы, ЛОС, диоксид серы, оксиды азота, Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, Se, Sr, Zn (слой Ad) Population density, carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOC), particulate matter, VOCs, sulfur dioxide, nitrogen oxides, Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, Se, Sr, Zn (Ad horizon)	75	<0,00000
рзвРА established RA	Плотность населения, монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), твердые частицы, ЛОС, диоксид серы, оксиды азота, Sr, Zn, Pb (оба слоя) Population density, carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOC), particulate matter, VOCs, sulfur dioxide, nitrogen oxides, Sr, Zn, Pb (both horizons)	34	<0,0001

Примечание. Множественный регрессионный анализ; * – снижение разброса данных в выборке в % при анализе указанной модели ($R \times 100$).

Note. Multiple regression analysis; * – reduction in data dispersion within the sample in % when analyzing the specified model ($R \times 100$).

Как обсуждалось выше, значения СОЭ оказались ниже у жителей населенных пунктов с более высокими концентрациями оксидов азота, ЛОС, монооксида углерода в атмосфере и более высокой плотностью населения. Корреляция величины СОЭ с атмосферной концентрацией окиси углерода при РА была обратной.

Изменение СОЭ является результатом совокупного влияния различных факторов, в частности, связано с колебаниями уровней сывороточных иммуноглобулинов. Анализ кор-

реляций, как и ожидалось, выявил слабую, но высоко достоверную прямую связь между величинами СОЭ и уровнями сывороточных IgA, IgM, IgG, РФ, АЦЦП в объединенных контрольной, пре-РА и обеих РА группах (табл. 4). Корреляции этих гуморальных факторов с плотностью населения, атмосферными экотоксикантами и содержанием большинства почвенных металлов были обратными (прямая зависимость зафиксирована только для концентрации Mn, Ni и Se в почвенных слоях).

Таблица 4
Table 4

**Связь сывороточных уровней РФ, АЦЦП, IgA, M, G
с экологическими параметрами и СОЭ**

**Correlation between serum levels of RF, anti-CCP, IgA, IgM, and IgG
and environmental parameters and ESR**

Пара переменных Pair of Variables	Число наблюдений Number of observations	Коэффициент Спирмена R Spearman R	t(N-2)	p
СОЭ и IgA ESR & IgA	254	0,275062	4,541667	0,000009
СОЭ и IgM ESR & IgM	253	0,124975	1,995625	0,047055
СОЭ и IgG ESR & IgG	247	0,185148	2,949014	0,003496
СОЭ и РФ ESR & RF	778	0,290032	8,442226	0,000000
СОЭ и АЦЦП ESR & anti-CCP	515	0,318548	7,611455	0,000000
АЦЦП и Pb в слое A1 anti-CCP & Pb in the A1 horizon	534	-0,133917	-3,11688	0,001926
АЦЦП и Se в слое A1 anti-CCP & Se in the A1 horizon	536	-0,091913	-2,13299	0,033381
АЦЦП и Zn в слое A1 anti-CCP & Zn in the A1 horizon	536	-0,090876	-2,10872	0,035434
АЦЦП и плотность населения anti-CCP & population density	512	-0,092212	-2,09135	0,036991
АЦЦП и As в слое Ad anti-CCP & As in the Ad horizon	525	-0,140955	-3,25604	0,001203
АЦЦП и Pb в слое Ad anti-CCP & Pb in the Ad horizon	525	-0,132811	-3,06442	0,002293
АЦЦП и Se в слое Ad ACCP & Se in the Ad horizon	531	0,125534	2,91031	0,003763
IgA и монооксид углерода IgA & Carbon monoxide	259	-0,119835	-1,93505	0,054082
IgA и углеводороды (без ЛОС) IgA & Hydrocarbons (non-VOCs)	258	-0,180047	-2,92861	0,003712
IgA и Cd в слое A1 IgA & Cd in the A1 horizon	258	-0,121241	-1,95427	0,051758
IgA и Co в слое A1 IgA & Co in the A1 horizon	258	-0,204972	-3,35069	0,000928
IgA и Cu в слое A1 IgA & Cu in the A1 horizon	258	-0,224893	-3,69289	0,000271
IgA и Mn в слое A1 IgA & Mn in the A1 horizon	258	0,142266	2,29965	0,022274
IgA и Ni в слое A1 IgA & Ni in the A1 horizon	258	0,170640	2,77088	0,006000
IgA и Pb в слое A1 IgA & Pb in the A1 horizon	257	-0,269831	-4,47484	0,000012
IgA и Se в слое A1 IgA & Se in the A1 horizon	258	-0,211886	-3,46894	0,000613

IgA и Sr в слое A1 IgA & Sr in the A1 horizon	258	-0,184907	-3,01043	0,002870
IgA и Zn в слое A1 IgA & Zn in the A1 horizon	258	-0,225311	-3,70011	0,000264
IgA и оксиды азота IgA & Nitrogen oxides	259	-0,183076	-2,98539	0,003105
IgA и плотность населения IgA & Population density	248	-0,202261	-3,23930	0,001363
IgA и твердые частицы IgA & Particulate matter	259	-0,151417	-2,45572	0,014723
IgA и Al в слое Ad IgA & Al in the Ad horizon	256	-0,140337	-2,25896	0,024734
IgA и As в слое Ad IgA & As in the Ad horizon	255	-0,215042	-3,50240	0,000545
IgA и Cd в слое Ad IgA & Cd in the Ad horizon	256	-0,124442	-1,99882	0,046693
IgA и Co в слое Ad IgA & Co in the Ad horizon	256	-0,192506	-3,12652	0,001975
IgA и Cu в слое Ad IgA & Cu in the Ad horizon	256	-0,231384	-3,79053	0,000188
IgA и Mn в слое Ad IgA & Mn in the Ad horizon	256	0,120348	1,93207	0,054463
IgA и Ni в слое Ad IgA & Ni in the Ad horizon	256	0,129698	2,08465	0,038100
IgA и Pb в слое Ad IgA & Pb in the Ad horizon	255	-0,263768	-4,34952	0,000020
IgA и Se в слое Ad IgA & Se in the Ad horizon	256	0,185401	3,00693	0,002904
IgA и Zn в слое Ad IgA & Zn in the Ad horizon	256	-0,197817	-3,21624	0,001467
IgA и ЛОС IgA & VOCs	259	-0,215315	-3,53468	0,000484
IgG и монооксид углерода IgG & Carbon monoxide	252	-0,159763	-2,55894	0,011089
IgG и углеводороды (без ЛОС) IgG & Hydrocarbons (non-VOCs)	251	-0,175238	-2,80867	0,005369
IgG и Cu в слое A1 IgG & Cu in the A1 horizon	251	-0,164586	-2,63303	0,008992
IgG и Pb в слое A1 IgG & Pb in the A1 horizon	250	-0,149981	-2,38893	0,017646
IgG и Sr в слое A1 IgG & Sr in the A1 horizon	251	-0,124762	-1,98421	0,048330
IgG и Zn в слое A1 IgG & Zn in the A1 horizon	251	-0,152748	-2,43894	0,015430
IgG и оксиды азота IgG & Nitrogen oxides	252	-0,138829	-2,21654	0,027555
IgG и твердые частицы IgG & Particulate matter	252	-0,152761	-2,44404	0,015216
IgG и Cu в слое Ad IgG & Cu in the Ad horizon	249	-0,138550	-2,19870	0,028827
IgG и Mn в слое Ad IgG & Mn in the Ad horizon	249	0,162878	2,59447	0,010040

IgG и Pb в слое Ad IgG & Pb in the Ad horizon	248	-0,168301	-2,67790	0,007907
IgG и Zn в слое Ad IgG & Zn in the Ad horizon	249	-0,128677	-2,03926	0,042488
IgG и ЛОС IgG & VOCs	252	-0,126479	-2,01600	0,044870
IgM и Ni в слое Ad IgM & Ni in the Ad horizon	255	0,126773	2,03285	0,043112

Примечание. Ранговые корреляции Спирмена, зависимость значима при $p < 0,05000$.

Note: Spearman's rank correlations, the correlation is significant at $p < 0.05000$.

Обсуждение. В работе была сделана попытка выявить взаимосвязь между факторами окружающей среды и показателями РА на пре-клинической и клинических стадиях его развития. Важно подчеркнуть, что лица из всех обследованных групп проживают в одних и тех же населенных пунктах. Согласно отчетам Министерства экологии и природных ресурсов за 10 анализируемых лет в регионах Республики Татарстан не было зафиксировано дополнительных выбросов экотоксикантов. Таким образом, все лица, включенные в анализ, контактировали с экофакторами в предельно допустимых концентрациях. Экотоксиканты, несомненно, влияли на некоторые тестируемые параметры контрольной группы, в частности на уровни РФ и СОЭ. Впечатляет тот факт, что экофакторы также влияли на уровни сывороточных Ig в объединенной когорте всех обследованных лиц и эти параметры были обратно пропорциональны уровням экотоксикантов.

Несомненным доказательством влияния экофакторов на иммунопатологические про-

цессы на пре-РА стадиях явилась выявленная закономерность: лица с I (генетической) стадией, в отличие от лиц с III и VI пре-РА стадиями и пациентов с рнРА, преобладали в населенных пунктах с меньшей плотностью населения и более низкими концентрациями некоторых атмосферных загрязнителей. Еще одним свидетельством участия экофакторов в иммунопатогенезе пре-РА и самого заболевания являются выявленные зависимости клинических и лабораторных показателей РА в группах пре-РА и рнРА. Неожиданными оказались зависимости некоторых клинических и лабораторных данных от экофакторов при рзвРА, поскольку предполагалось, что эта стадия заболевания со многими установленными патогенетическими взаимодействиями мало зависит от внешних факторов.

Заключение. Выявленные зависимости позволили предположить, что экофакторы в предельно допустимых концентрациях могут провоцировать провоспалительные и иммунные процессы у жителей региона.

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 123020800134-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Сердюк И.Л.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Сердюк И.Л., Валеева А.Р., Петров С.В., Коровина М.О., Шамаев Н.Д., Новиков А.А.

Статистическая обработка данных: Новиков А.А.

Анализ и интерпретация данных: Петров С.В., Новиков А.А.

Написание и редактирование текста: Сердюк И.Л., Валеева А.Р., Петров С.В., Коровина М.О., Шамаев Н.Д., Новиков А.А.

Литература

1. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. Терапевтический архив. 2019; 91 (5): 4–7.
2. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (3): 277–294.
3. Arleevskaya M., Takha E., Petrov S., Kazarian G., Renaudineau Y., Brooks W., Larionova R., Korovina M., Valeeva A., Shuralev E., Mukminov M., Kravtsova O., Novikov A. Interplay of Environmental, Individual and Genetic Factors in Rheumatoid Arthritis Provocation. IJMS. 2022; 23: 8140.
4. Ho W.C., Chou L.W., Wang R.Y., Doan T.N., Yu H.L., Chou T.H., Liu K.Y., Wu P.C., Shieh S.H. Association between Exposure to Ambient Air Pollution and the Risk of Rheumatoid Arthritis in Taiwan: A Population-Based Retrospective Cohort Study. IJERPH. 2022; 19: 7006.
5. Ye Y., Ma K., Liu A. Associations between ambient particulate matter exposure and the prevalence of arthritis: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study. PLoS One. 2025; 20: e0327695.
6. Vivot K., Langlois A., Bietiger W., Dal S., Seyfritz E., Pinget M., Jeandidier N., Maillard E., Gies J.P., Sigrist S. Pro-Inflammatory and Pro-Oxidant Status of Pancreatic Islet In Vitro Is Controlled by TLR-4 and HO-1 Pathways. PLoS ONE. 2014; 9: e107656.
7. Valko M., Rhodes C.J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chemico-Biological Interactions. 2006; 160: 1–40.
8. Fubini B., Hubbard A. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis. Free Radical Biology and Medicine. 2003; 34: 1507–1516.
9. Romoser A.A., Chen P.L., Berg J.M., Seabury C., Ivanov I., Criscitiello M.F., Sayes, C. M. Quantum dots trigger immunomodulation of the NF- κ B pathway in human skin cells. Molecular Immunology. 2011; 48: 1349–1359.
10. Rudolf E., Cervinka M. Nickel modifies the cytotoxicity of hexavalent chromium in human dermal fibroblasts. Toxicology Letters. 2010; 197: 143–150.
11. Rudolf E., Červinka M. The role of intracellular zinc in chromium(VI)-induced oxidative stress, DNA damage and apoptosis. Chemico-Biological Interactions. 2006; 162: 212–227.
12. Altaf H., Revell P.A. Evidence for active antigen presentation by monocyte/macrophages in response to stimulation with particles: the expression of NF κ B transcription factors and costimulatory molecules. Inflammopharmacol. 2013; 21: 279–290.
13. Tawfik Amin A., Shiraishi N., Ninomiya S., Tajima M., Inomata M., Kitano S. Activation of nuclear factor kappa B and induction of migration inhibitory factor in tumors by surgical stress of laparotomy versus carbon dioxide pneumoperitoneum: an animal experiment. Surg Endosc. 2010; 24: 578–583. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0609-x>.
14. Arleevskaya M.I., Novikov A.A., Valeeva A.R., Korovina M.O., Serdiuk I.L., Popov V.A., Carlé C., Renaudineau Y. At Early Rheumatoid Arthritis Stage, the Infectious Spectrum Is Driven by Non-Familial Factors and Anti-CCP Immunization. JCM. 2024; 13: 2796.
15. Kay J., Upchurch K.S. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. Rheumatology. 2012; 51: vi5–9.
16. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации Минздрава России, 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3 (дата обращения: 01.12.2025).
17. Gerlag D.M., Raza K., Van Baarsen L.G.M., Brouwer E., Buckley C.D., Burmester G.R., Gabay C., Catrina A. I., Cope A. P., Cornelis F., Dahlqvist S.R., Emery P., Eyre S., Finckh A., Gay S., Hazes J.M., van der Helm-van Mil A., Huizinga T. W. J., Klareskog L., Kvien T. K., Lewis C., Machold K.P., Rönne- lid J., van Schaardenburg D., Schett G., Smolen J. S., Thomas S., Worthington J., Tak P.P. 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: 638–641.
18. Ruta S., Prado E.S., Chichande J.T., Ruta A., Salvatori F., Magri S., Salinas R.G. EULAR definition of “arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis” in a large cohort of patients included in a program for rapid diagnosis: role of auto-antibodies and ultrasound. Clin Rheumatol. 2020; 39: 1493–1499.
19. Таха Е.А., Ларионова Р.В., Петров С.В., Казарян Г.Г., Валеева А.Р., Коровина М.О., Шамаев Н.Д., Пипченко А.П., Ренадино И., Кравцова О.А., Хаертынов К.С., Бадрутдинов О.Р., Мукминов М.Н.,

- Шуралев Э.А., Арлеевская М.И. Возможный механизм реализации триггерной роли загрязнения атмосферного воздуха при ревматоидном артрите (предварительные данные). Гигиена и санитария. 2022; 101 (2): 139–145.
20. Салихов Д.Г., Петров С.В., Шамаев Н.Д., Казарян Г.Г., Гайфутдинова Н.Р., Выборнова И.Б., Мукминов М.Н., Шуралев Э.А. Оценка загрязнения почв тяжелыми металлами в биогеохимических провинциях Республики Татарстан. Journal of Agriculture and Environment. 2023; 8 (36). DOI: <https://doi.org/10.23649/JAE.2023.36.8>
21. Mann H.B., Whitney D.R. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. Ann Math Statist. 1947; 18: 50–60.
22. Spearman C. The Proof and Measurement of Association between Two Things. The American Journal of Psychology. 1904; 15: 72.
23. Jobson J.D. Multiple Linear Regression. Applied Multivariate Data Analysis. New York, NY: Springer New York; 1991: 219–398. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-0955-3_4 (дата обращения: 02.12.2025). DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4612-0955-3_4.
24. Haynes W. Holm's Method. In: Dubitzky W., Wolkenhauer O., Cho K.-H., Yokota H., eds. Encyclopedia of Systems Biology. New York, NY: Springer New York; 2013: 902–902. URL: https://link.springer.com/rwc/10.1007/978-1-4419-9863-7_1214 (дата обращения: 02.12.2025). DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9863-7_1214.
25. Ziarko M., Mojs E., Kaczmarek L.D., Warchol-Biedermann K., Malak R., Lisinski P., Samborski W. Do urban and rural residents living in Poland differ in their ways of coping with chronic diseases? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015; 19: 4227–4234.
26. Neovius M., Simard J.F., Askling J. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 624–629.
27. Szabo S., Yoshida M., Filakovszky J., Juhasz G. “Stress” is 80 Years Old: From Hans Selye Original Paper in 1936 to Recent Advances in GI Ulceration. Current pharmaceutical design. 2017; 23 (27): 4029–4041.

Поступила в редакцию 27.11.2025; принята 20.02.2026.

Авторский коллектив

Сердюк Игорь Леонидович – лаборант Центральной научно-исследовательской лаборатории, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 36; ассистент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; e-mail: dr.serdyuc@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9890-3755>.

Валеева Анна Рафкатовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 36; доцент кафедры прикладной экологии Института экологии, биотехнологии и природопользования, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; e-mail: anna-valeeva@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5218-9341>.

Петров Сергей Владимирович – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 36; младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Биомедицинские технологии» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; e-mail: sergeipetrov96@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8930-8129>.

Коровина Марина Олеговна – научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская

академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 36; e-mail: koporulina.mo@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2307-928X>.

Шамаев Николай Дмитриевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 36; e-mail: nikolai.shamaev94@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0575-3760>.

Новиков Андрей Андреевич – кандидат физико-математических наук, директор, ООО «Лаборатории Новиковых». 420033, Россия, г. Казань, ул. Краснококшайская, 189а, офис 202; e-mail: andrei@hobukob.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7678-6738>.

Образец цитирования

Сердюк И.Л., Валеева А.Р., Петров С.В., Коровина М.О., Шамаев Н.Д., Новиков А.А. Связь экологических факторов с клиническими и лабораторными показателями ревматоидного артрита на разных стадиях его развития. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 2: 92–110. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-92-110.

CORRELATION BETWEEN ENVIRONMENTAL FACTORS AND CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS OF RHEUMATOID ARTHRITIS AT DIFFERENT STAGES OF ITS DEVELOPMENT

I.L. Serdyuk ^{1,2}, A.R. Valeeva ^{1,2}, S.V. Petrov ^{1,2}, M.O. Korovina ¹,
N.D. Shamayev ¹, A.A. Novikov ³

¹ Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia;

² Kazan Federal University, Kazan, Russia;

³ Novikov Labs, Kazan, Russia

Rheumatoid arthritis (RA) is a multifactorial disease. Environmental toxins are among its suspected triggers. Objective. The aim of the study is to examine the correlation between environmental parameters and clinical and laboratory parameters in patients with RA and individuals with pre-RA.

Materials and Methods. The study enrolled four groups of patients with early (early RA, n=349), established (established RA, n=529), and preclinical (pre-RA, n=333) stages of RA, as well as presumably healthy individuals with no family history of autoimmune and immuno-inflammatory diseases (control, n=203). The authors analyzed the correlation between clinical signs and laboratory parameters of RA with 10-year average environmental parameters in the administrative districts of the Republic of Tatarstan (RT) and heavy metal concentrations in soil samples from the residential areas of the study participants.

Results. Environmental factors at maximum permissible concentrations (MPCs) influenced some key parameters in all groups, including the control one, particularly RF and ESR. Furthermore, environmental factors also affected serum Ig levels in the combined cohort of all subjects examined, and these parameters were inversely proportional to environmental toxicant levels.

Undeniable evidence of the environmental factor impact on immunopathological processes at pre-RA stages is the identified pattern: unlike patients with pre-RA (stages III and VI) and those with early RA (stage V), patients with RA stage I (genetic) predominate in areas with lower population density and lower concentrations of certain air pollutants. Further evidence of the involvement of environmental factors in the immunopathogenesis of pre-RA and the disease itself is the identified correlation between clinical and laboratory parameters of RA in the pre-RA and early RA groups.

Conclusion. Correlation between environmental factors and clinical/laboratory parameters was demonstrated in all study groups. The obtained data on the role of environmental factors in RA pathogenesis can be used to develop therapeutic intervention algorithms aimed at preventing or delaying the disease onset at its preclinical stage.

Key words: rheumatoid arthritis, preclinical stage, atmospheric pollutants, heavy metals in soil.

The study was conducted within the framework of the state assignment from the Ministry of Health of the Russian Federation (No. 123020800134-0).

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

Author contributions

Research concept and design: Serdyuk I.L.

Literature search, participation in the study, data processing: Serdyuk I.L.,

Valeeva A.R., Petrov S.V., Korovina M.O., Shamaev N.D., Novikov A.A.

Statistical data processing: Novikov A.A.

Data analysis and interpretation: Petrov S.V., Novikov A.A.

Text writing and editing the text: Serdyuk I.L., Valeeva A.R., Petrov S.V.,

Korovina M.O., Shamaev N.D., Novikov A.A.

References

1. Nasonov E.L., Lila A.M. Revmatoidnyy artrit: dostizheniya i nereshennye problemy [Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved problems]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91 (5): 4–7 (in Russian).
2. Nasonov E.L. Problemy immunopatologii revmatoidnogo artrita: evolyutsiya bolezni [Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017; 55 (3): 277–294 (in Russian).
3. Arleevskaya M., Takha E., Petrov S., Kazarian G., Renaudineau Y., Brooks W., Larionova R., Korovina M., Valeeva A., Shuralev E., Mukminov M., Kravtsova O., Novikov A. Interplay of Environmental, Individual and Genetic Factors in Rheumatoid Arthritis Provocation. *IJMS*. 2022; 23: 8140.
4. Ho W.C., Chou L.W., Wang R.Y., Doan T.N., Yu H.L., Chou T.H., Liu K.Y., Wu P.C., Shieh S.H. Association between Exposure to Ambient Air Pollution and the Risk of Rheumatoid Arthritis in Taiwan: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *IJERPH*. 2022; 19: 7006.
5. Ye Y., Ma K., Liu A. Associations between ambient particulate matter exposure and the prevalence of arthritis: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *PLoS One*. 2025; 20: e0327695.
6. Vivot K., Langlois A., Bietiger W., Dal S., Seyfritz E., Pinget M., Jeandidier N., Maillard E., Gies J.P., Sigrist S. Pro-Inflammatory and Pro-Oxidant Status of Pancreatic Islet In Vitro Is Controlled by TLR-4 and HO-1 Pathways. *PLoS ONE*. 2014; 9: e107656.
7. Valko M., Rhodes C.J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*. 2006; 160: 1–40.
8. Fubini B., Hubbard A. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2003; 34: 1507–1516.
9. Romoser A.A., Chen P.L., Berg J.M., Seabury C., Ivanov I., Criscitiello M.F., Sayes, C. M. Quantum dots trigger immunomodulation of the NF- κ B pathway in human skin cells. *Molecular Immunology*. 2011; 48: 1349–1359.
10. Rudolf E., Cervinka M. Nickel modifies the cytotoxicity of hexavalent chromium in human dermal fibroblasts. *Toxicology Letters*. 2010; 197: 143–150.
11. Rudolf E., Červinka M. The role of intracellular zinc in chromium(VI)-induced oxidative stress, DNA damage and apoptosis. *Chemico-Biological Interactions*. 2006; 162: 212–227.
12. Altaf H., Revell P.A. Evidence for active antigen presentation by monocyte/macrophages in response to stimulation with particles: the expression of NF κ B transcription factors and costimulatory molecules. *Inflammopharmacol*. 2013; 21: 279–290.
13. Tawfik Amin A., Shiraishi N., Ninomiya S., Tajima M., Inomata M., Kitano S. Activation of nuclear factor kappa B and induction of migration inhibitory factor in tumors by surgical stress of laparotomy versus carbon dioxide pneumoperitoneum: an animal experiment. *Surg Endosc*. 2010; 24: 578–583. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0609-x>.
14. Arleevskaya M.I., Novikov A.A., Valeeva A.R., Korovina M.O., Serdiuk I.L., Popov V.A., Carlé C., Renaudineau Y. At Early Rheumatoid Arthritis Stage, the Infectious Spectrum Is Driven by Non-Familial Factors and Anti-CCP Immunization. *JCM*. 2024; 13: 2796.

15. Kay J., Upchurch K.S. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*. 2012; 51: vi5–9.
16. Revmatoidnyy artrit. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii, 2024 [Rheumatoid arthritis. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3 (accessed: December 01, 2025) (in Russian).
17. Gerlag D.M., Raza K., Van Baarsen L.G.M., Brouwer E., Buckley C.D., Burmester G.R., Gabay C., Catrina A. I., Cope A. P., Cornelis F., Dahlqvist S.R., Emery P., Eyre S., Finckh A., Gay S., Hazes J.M., van der Helm-van Mil A., Huizinga T. W. J., Klareskog L., Kvien T. K., Lewis C., Machold K.P., Rönnelid J., van Schaardenburg D., Schett G., Smolen J. S., Thomas S., Worthington J., Tak P.P. 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: 638–641.
18. Ruta S., Prado E.S., Chichande J.T., Ruta A., Salvatori F., Magri S., Salinas R.G. EULAR definition of “arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis” in a large cohort of patients included in a program for rapid diagnosis: role of auto-antibodies and ultrasound. *Clin Rheumatol*. 2020; 39: 1493–1499.
19. Takha E.A., Larionova R.V., Petrov S.V., Kazaryan G.G., Valeeva A.R., Korovina M.O., Shamaev N.D., Pipchenko A.P., Renadino I., Kravtsova O.A., Khaertynov K.S., Badrutdinov O.R., Mukminov M.N., Shuralev E.A., Arleevskaya M.I. Vozmozhnyy mekhanizm realizatsii triggernoy roli zagryazneniya atmosfernogo vozdukh pri revmatoidnom artrite (predvaritelnyye dannyye) [Possible mechanism of the implementing the trigger role of air pollution in rheumatoid arthritis (preliminary data)]. *Gigiyena i sanitariya*. 2022; 101 (2): 139–145 (in Russian).
20. Salikhov D.G., Petrov S.V., Shamaev N.D., Kazaryan G.G., Gayfutdinova N.R., Vybornova I.B., Mukminov M.N., Shuralev E.A. Otsenka zagryazneniya pochvy tyazhelyimi metallami v biogeokhimicheskikh provintsiyakh Respubliki Tatarstan [An assessment of soil contamination with heavy metals in biogeochemical provinces of the Republic of Tatarstan]. *Journal of Agriculture and Environment*. 2023; 8 (36). DOI: <https://doi.org/10.23649/JAE.2023.36.8> (in Russian).
21. Mann H.B., Whitney D.R. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Ann Math Statist*. 1947; 18: 50–60.
22. Spearman C. The Proof and Measurement of Association between Two Things. *The American Journal of Psychology*. 1904; 15: 72.
23. Jobson J.D. *Multiple Linear Regression. Applied Multivariate Data Analysis*. New York, NY: Springer New York; 1991: 219–398. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-0955-3_4 (accessed: December 02, 2025). DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4612-0955-3_4.
24. Haynes W. Holm’s Method. In: Dubitzky W., Wolkenhauer O., Cho K.-H., Yokota H., eds. *Encyclopedia of Systems Biology*. New York, NY: Springer New York; 2013: 902–902. Available at: https://link.springer.com/rwc/10.1007/978-1-4419-9863-7_1214 (accessed: December 02, 2025). DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9863-7_1214.
25. Ziarko M., Mojs E., Kaczmarek Ł.D., Warchol-Biedermann K., Malak R., Lisinski P., Samborski, W. Do urban and rural residents living in Poland differ in their ways of coping with chronic diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19: 4227–4234.
26. Neovius M., Simard J.F., Askling J. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 624–629.
27. Szabo S., Yoshida M., Filakovszky J., Juhasz G. “Stress” is 80 Years Old: From Hans Selye Original Paper in 1936 to Recent Advances in GI Ulceration. *Current pharmaceutical design*. 2017; 23 (27): 4029–4041.

Received November 27, 2025; accepted February 20, 2026.

Information about the authors

Serdyuk Igor Leonidovich, Laboratory Assistant, Central Research Laboratory, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of

the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 36; Teaching Assistant, Chair of Internal Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University. 420008, Russia, Kazan, Kremlevskaya St., 18; e-mail: dr.serdyuc@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9890-3755>.

Valeeva Anna Rafkatovna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Central Research Laboratory, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 36; Associate Professor, Chair of Applied Ecology, Institute of Ecology, Biotechnology and Nature Management, Kazan Federal University. 420008, Russia, Kazan, Kremlevskaya St., 18; e-mail: anna-valeeva@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5218-9341>.

Petrov Sergey Vladimirovich, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 36; Junior Researcher, Research Laboratory “Biomedical Technologies”, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University. 420008, Russia, Kazan, Kremlevskaya St., 18; e-mail: sergeipetrov96@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8930-8129>.

Korovina Marina Olegovna, Researcher, Central Research Laboratory, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 36; e-mail: koporulina.mo@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2307-928X>.

Shamaev Nikolay Dmitrievich, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Central Research Laboratory, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 36; e-mail: nikolai.shamaev94@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0575-3760>.

Novikov Andrey Andreyevich, Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Director, Novikov Labs. 420033, Russia, Kazan, Krasnokokshayskaya St., 189a, office 202; e-mail: andrei@hobukob.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7678-6738>.

For citation

Serdyuk I.L., Valeeva A.R., Petrov S.V., Korovina M.O., Shamaev N.D., Novikov A.A. Svyaz ekologicheskikh faktorov s klinicheskimi i laboratornymi pokazatelyami revmatoidnogo artrita na raznykh stadiyakh yego razvitiya [Correlation between environmental factors and clinical and laboratory parameters of rheumatoid arthritis at different stages of its development]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2026; 2: 92–110. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-92-110 (in Russian).