Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ РАБОТ

Выпуск тридцать шестой

**Москва
«ПЛАНЕТА»**

ББК 57

УДК 616-002.77 (06)

А437

Под редакцией

доктора медицинских наук, профессора *И.А. Зборовской*

Члены редакционной коллегии:

Б.В. Заводовский, доктор медицинских наук, профессор;

Е.Э. Мозговая, кандидат медицинских наук.

Члены редакционного совета:

А.В. Александров, доктор медицинских наук;

С.А. Бедина, кандидат медицинских наук;

Л.Е. Сивордова, кандидат медицинских наук;

А.С. Трофименко, кандидат медицинских наук.

Ответственный секретарь С.В. Попов

А437

Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ. Волгоград, 2019. Выпуск XXXVI / под редакцией д.м.н., профессора *И.А. Зборовской* – М.: Планета, 2019. – 192 с.

ISBN 978-5-907192-54-6

Настоящий сборник включает научные работы в области ревматологии, представленные ведущими клиническими, исследовательскими центрами, высшими учебными заведениями России. Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, диагностики, лечения и реабилитации ревматических заболеваний.

Издание рассчитано на широкий круг научных работников, врачей, аспирантов и студентов старших курсов медицинских вузов.

ББК 57

УДК 616-002.77 (06)

На обложке представлена разновидность ограниченной склеродермии (линейная), которую изобразил на своем полотне «Портрет дерматолога и уролога Ганса Коха» (фрагмент, 1921. Кёльн, Музей Валлраф-Рихартц-Людвиг немецкий живописец О. Дикс.)

© Коллектив авторов, 2019

© Оформление, ООО «Планета», 2019

ISBN 978-5-907192-54-6

**АКТИВНОСТЬ КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗЫ
И СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ТЕЧЕНИЯ
СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ**

**Мозговая Е.Э.¹, Бедина С.А.¹, Зборовская И.А.^{1,2},
Трофименко А.С.^{1,2}, Мамус М.А.¹,
Тихомирова Е.А.¹, Спицина С.С.^{1,2}**

*¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии
имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;*

*²Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Волгоградский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Волгоград, Россия*

Цель исследования: анализ профиля активностей ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназы супероксиддисмутазы в плазме крови в зависимости от характера течения системной склеродермии (ССД). В исследование был включен 51 больной ССД. В качестве контроля использовали образцы 30 практически здоровых лиц. Для ССД характерен рост напряженности оксидантных и антиоксидантных процессов, более выраженный при подостром и остром течении заболевания. В группе больных с подострым и острым течением ССД в отличие от пациентов с хроническим вариантом течения заболевания отмечены более высокие показатели активности ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназы супероксиддисмутазы.

Ключевые слова: системная склеродермия, ксантиноксидоредуктаза, ксантиноксидаза, ксантиндегидрогеназа, супероксиддисмутаза, плазма крови

**XANTHINE OXIDOREDUCTASE AND SUPEROXIDE
DISMUTASE ACTIVITIES OF BLOOD PLASMA DEPENDING
ON TYPE OF SYSTEMIC SCLEROSIS**

**Mozgovaya E.E.¹, Bedina S.A.¹, Zborovskaya I.A.^{1,2},
Trofimenko A.S.^{1,2}, Mamus M.A.¹,
Tikhomirova E.A.¹, Spitsina S.S.^{1,2}**

*¹Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky»,
Volgograd, Russia.*

²The Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Objective: analysis of the xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase and superoxide dismutase activities in blood plasma depending on the systemic sclerosis (SSc) type. 51 SSc patients and 30 healthy controls were enrolled in the study. SSc is characterized by an increase in the intensity of oxidative and antioxidant processes. We revealed higher activities levels of xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase and superoxide dismutase in acute and moderate progression of the disease in comparison with chronic type of SSc.

Key words: systemic sclerosis, xanthine oxidoreductase, xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase, superoxide dismutase, blood plasma

Введение/цель

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, – полиорганное заболевание, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу феномена Рейно, сопровождающиеся активацией фиброзообразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах. Несмотря на то, что ССД является относительно редким заболеванием (заболеваемость составляет 3-20 случаев на 1 млн. населения в год, распространенность 30-300 случаев на 1 млн.), она имеет большое медико-социальное значение. Неуклонно прогрессирующее течение ССД ведет к развитию необратимых распространенных фиброзных изменений и нарушению функций органов, что определяет высокую инвалидизацию больных и общий плохой прогноз болезни. Необходимо длительное лечение заболевания, которое может быть пожизненным [6].

Варианты течения отражают темпы прогрессирования ССД [6].

Острое, быстро прогрессирующее течение характеризуется развитием генерализованного фиброза кожи и внутренних органов в первые 1-2 года от начала заболевания, что приводит к органной недостаточности.

При подостром, умеренно прогрессирующем течении клинически и лабораторно преобладают признаки иммунного воспаления, нередко перекрестные формы.

Хроническое, медленно прогрессирующее течение отличается преобладанием сосудистой патологии, периферических ишемических расстройств, умеренных кожных проявлений и висцеральной патологии.

Прогностические различия вариантов течения иллюстрирует 5- и 10-летняя выживаемость. По данным, приведенным в 2005 году, при остром течении она составляла 4 и 0%, при подостром 75 и 61%, при хроническом – 88 и 84%, соответственно [4]. В настоящее время в связи с более ранней диагностикой, внедрением современных методов терапии прогноз больных ССД улучшился, однако варианты течения болезни продолжают определять выбор тактики ведения пациента.

В настоящее время большинство исследований фокусируются на изучении иммунологических нарушений при ССД. В то же время патогенез аутоиммунных заболеваний, к которым относится ССД, включает различные изменения метаболических процессов на клеточном и субклеточном уровне, медиаторами которых являются ферменты. В связи с доказанной ролью «окислительного стресса» в патогенезе ССД [7,8] особый интерес представляет изучение активности энзимов, участвующих в процессах эндогенной продукции активных форм кислорода (АФК), а также, относящихся к системе антиоксидантной защиты организма.

Одним из прооксидантных ферментов является ксантиноксидоредуктаза. Она существует в двух взаимопревращающихся формах: ксантиноксидаза – NAD^+ -независимая О-форма (КО; Е.С. 1.17.3.2) и ксантиндегидрогеназа – NAD^+ -зависимая D-форма (КДГ; Е.С. 1.17.1.4). При воспалительных процессах, гипоксических состояниях, что свойственно также патогенезу ССД, КДГ трансформируется в КО. КО в процессе своего функционирования генерирует супероксидные радикалы, перекись водорода, гидроперекиси, хлорноватистую кислоту, которые, помимо собственного повреждающего действия на клеточные структуры, активируют НАДФ-оксидазу, являющуюся основным источником образования активных форм кислорода (АФК), инициируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1].

Защита клетки от АФК осуществляется несколькими антиоксидантными ферментами (супероксидредуктаза (СОД; Е.С. 1.15.1.1), каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза). СОД является мощным ингибитором свободнорадикального окисления в организме, защищающим биополимеры (белки, нуклеиновые кислоты и др.) от окислительной деструкции. Синтез ее увеличивается при активации ПОЛ.

Цель: анализ профиля активностей ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназы супероксиддисмутазы в плазме крови в зависимости от характера течения системной склеродермии.

Материал и методы

Исследование проводилось в соответствии с общепринятыми этическими принципами на базе ревматологического отделения ГУЗ «ГКБСМП № 25» г. Волгограда. В исследование был включен 51 больной ССД. Диагноз ССД устанавливался в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR 2013) [9]. Среди больных ССД было 47 (92,2%) женщин и 4 (7,8%) мужчин. Средний возраст больных составил $41,6 \pm 1,4$ года; средняя продолжительность заболевания – $7,8 \pm 0,8$ лет. Хроническое течение болезни диагностировано у 25 (49%); подострое – у 22 (43,1%); острое – у 4 (7,9%) больных. Обращает на себя внимание, что в большинстве случаев хронического течения ССД лабораторные показатели иммуно-воспалительного ответа были мало изменены, в то время как при подостром и остром течении ССД, преобладали умеренная и высокая активность процесса. В связи с малой численностью в данном исследовании лиц с острым течением заболевания, при проведении статистической обработки данных они были объединены в одну группу с больными, имеющими подострое течение ССД. Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых людей. Статистически значимые различия между основной и контрольной группами по демографическим признакам выявлены не были.

Исследование проводилось на фоне стандартной общепринятой терапии. Забор крови осуществлялся при поступлении пациентов на стационарное лечение. Активности ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназы, супероксиддисмутазы в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом по ранее описанным методикам и выражали в нмоль/мин/мл для КО и КДГ и в ЕД для СОД [2,5].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета “Statistica 6.0”. Результаты описывали медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Критерии сравнения групп подбирали по общепринятым правилам. Для описания взаимосвязи признаков применяли коэффициент ранговой корреляции по Спирмену (ρ). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты/обсуждение

В группе практически здоровых лиц не было выявлено зависимости энзимных показателей от пола и возраста. В связи с этим данные факторы при анализе изменений активности ферментов у больных ССД не учитывались. Референтные пределы активности ферментов ($M \pm 2\sigma$) составили: КО – 2,31-4,55 нмоль/мин/мл; КДГ – 3,77-6,61 нмоль/мин/мл; СОД – 3,34-7,46 ЕД.

У больных ССД (группа в целом) по сравнению с референтной группой выявлено значительное повышение активности всех включенных в исследование энзимов (табл. 1).

Обращает на себя внимание, что если в группе лиц с хроническим течением заболевания достоверные различия с референтной группой были отмечены только для активности КДГ и СОД (табл. 1), то при подостром и остром течении ССД разница была достоверной для активности всех энзимов ($p < 0,001$).

Нами обнаружена зависимость энзимных показателей от характера течения ССД. Сильная корреляция обнаружена для активности КО ($\rho = 0,80$; $p < 0,001$). В отношении активности КДГ ($\rho = 0,66$; $p < 0,001$) и СОД ($\rho = 0,42$; $p = 0,002$) имела место взаимосвязь умеренной силы. Следует отметить, что хроническое течение ССД, при котором скорость развития тяжелых висцеральных поражений невелика, сопровождалась более низкой активностью КО ($p < 0,001$), КДГ ($p < 0,001$), СОД ($p = 0,003$) по сравнению с более агрессивными (подострым и острым) вариантами течения заболевания. В то же время у больных с острым течением ССД активность СОД была ниже, чем при подостром, практически достигая значений, характеризующих хроническое течение (однако в связи с малым числом больных с острым течением ССД статистическое сравнение между группами на данном этапе исследования не выполнялось).

Таблица 1

Активность ферментов в плазме крови больных ССД

Фер- мент	Больные ССД				Здоровые, n=30	р, критерий Манна-Уитни
	Степень активности			Группа в целом, n=51		
	хроническое, n=25	подострое, n=22	острое, n=4			
КО	3,50 (3,23; 3,79) ²	4,31 (4,11; 4,57)	4,57 (4,48; 4,66)	3,93 (3,50; 4,41) ¹	3,47 (3,04; 3,73) ^{1,2}	¹ p<0,00 1 ² p=0,66 9
КДГ	6,51 (6,21; 7,09) ²	7,51 (6,95; 7,75)	8,24 (8,10; 8,31)	7,03 (6,51; 7,69) ¹	5,26 (4,81; 5,58) ^{1,2}	¹ p<0,00 1 ² p<0,00 1
СОД	6,37 (5,29; 7,66) ²	8,01 (7,28; 8,94)	6,92 (6,21; 7,54)	7,32 (5,88; 8,13) ¹	5,46 (4,99; 5,85) ^{1,2}	¹ p<0,00 1 ² p=0,01 1

Таким образом, согласно полученным данным патологический процесс при ССД сопровождается активацией, как ксантиноксидоредуктазы, обладающей прооксидантной активностью, так и СОД, относящейся к системе антиоксидантной защиты. Интенсификация продукции АФК, свободнорадикального окисления, благодаря адаптационным резервам организма, вызывает компенсаторную мобилизацию антиоксидантов. Наи-

большая напряженность этих процессов наблюдается при подостром и остром течении ССД.

Помимо «окислительного стресса», ассоциированного с АФК, в настоящее время активно обсуждается участие в развитии аутоиммунного воспаления нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NET), продуцируемых нейтрофильными гранулоцитами в ответ на действие эндогенных и экзогенных стимулов, в том числе интерлейкина-8, антител к цитрулинированным белкам, ревматоидному фактору, АФК [3,10,11]. Изучение NETоза, его взаимосвязи с прооксидантами и компонентами антиоксидантной системы представляет собой одно из перспективных направлений исследований, направленных на уточнение звеньев патогенеза ССД.

Выводы/заключение

1. ССД характеризуется ростом напряженности оксидантных и антиоксидантных процессов, о чем свидетельствует повышение активности КО и СОД плазмы крови.
2. В группе больных с подострым и острым течением ССД в отличие от пациентов с хроническим вариантом течения заболевания отмечены более высокие показатели активности КО, КДГ, СОД.

Список литературы

1. Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С. Ксантиноксидоредуктаза // Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ. Волгоград, 2018. Выпуск XXXV / под ред. д.м.н., профессора И.А.Зборовской – М.:Планета, 2018. – С. 62-68.
2. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // Лабораторное дело. – 1983. – №10. – С. 30-33.
3. Железко В.В., Новикова И.А. Функциональные свойства нейтрофилов крови у пациентов с ревматоидным артритом // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – №3. – С.50-54.
4. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 288 с.

5. Мартемьянов В.Ф., Мозговая Е.Э., Бедина С.А. Клиническое значение исследования активности ферментов и изоферментов пуринового метаболизма в плазме крови больных анкилозирующим спондилитом// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 12-6. – С. 1048-1052.
6. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.
7. Abdulle A.E., Diercks G.F.H., Feelisch M. et al. // The Role of Oxidative Stress in the Development of Systemic Sclerosis Related Vasculopathy. – 2018. – Vol. 9:1177. doi: 10.3389/fphys.2018.01177.
8. Doridot L., Jeljeli M., Chêne C., Batteux F. Implication of oxidative stress in the pathogenesis of systemic sclerosis via inflammation, autoimmunity and fibrosis // Redox Biol. – 2019. – Vol. 25:101122. doi: 10.1016/j.redox.2019.101122.
9. Jordan S., Maurer B., Michel B., Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice // Ann Rheum Dis. – 2013. – V. 72. № 3. – P. 60.
10. Kaplan, M. J. Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases // Arthritis Research & Therapy. – 2013. – Vol. 15. -P. 219–228.
11. Khandpur R. et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis // Sci Transl Med. – 2013. – Vol. 5. -P. 178.