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.)

ISBN 978-5-907192-54-6

© Коллектив авторов, 2019

© Оформление, ООО «Планета», 2019

**ЭНЗИМНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ
СИСТЕМНОЙСКЛЕРОДЕРМИЕЙ: АКТИВНОСТЬ
КСАНТИНОКСИДАЗЫ, КСАНТИНДЕГИДРОГЕНАЗЫ
И СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ**

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

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»,
Волгоград, Россия;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия.

Описан профиль активности ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназы и супероксиддисмутаза в плазме крови у 51 больного системной склеродермией (ССД). Диагноз устанавливался на основе критериев, рекомендованных ACR/EULAR 2013. В качестве контроля использовали образцы 30 здоровых лиц. Проведенные нами исследования у больных ССД выявлены существенные изменения активности энзимов, зависящие от активности заболевания. Наиболее выраженные изменения активности энзимов обнаружены у больных ССД с III степенью активности патологического процесса.

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

**ENZYMATIC PROFILE OF BLOOD PLASMA IN SYSTEMIC
SCLEROSIS: ACTIVITY OF XANTHINE OXIDASE,
XANTHINE DEHYDROGENASE AND SUPEROXIDE
DISMUTASE**

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

¹FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named
after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia;

²FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia,
Volgograd, Russia

Characterized enzymatic patterns of the xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase and superoxide dismutase in blood plasma of 51 systemic sclerosis (SS) patients. Diagnosis

of SS had been established using ACR/EULAR 2013 criteria. 30 healthy controls were included in the study. There were substantial changes of enzymes in blood plasma. We revealed close dependence of the enzyme activities on SS activity. In SS patients with III activity more pronounced changes in the enzymes were observed.

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

Введение/цель

Системная склеродермия (ССД) является гетерогенным аутоиммунным заболеванием соединительной ткани, характеризующимся гуморальной и клеточной иммунной дисрегуляцией, приводящей к васкулопатии и прогрессирующему фиброзу кожи и внутренних органов. Заболевание представляет собой серьезную клиническую проблему, как для врача, так и для пациента. Несмотря на наличие данных, свидетельствующих об увеличении «выживания» в последние четыре десятилетия, показатели летальности при ССД остаются очень высокими (по сравнению с другими ревматическими заболеваниями) [12]. Кроме того, в дополнение к высокой смертности от поражения внутренних органов (легких, сердца, почек), существует так называемое «не летальное бремя»: ранняя и быстрая инвалидизация и, связанное с ним, снижение качества жизни[7]. Существуют сложности с постановкой диагноза, определением степени активности, а, значит, и с назначением адекватной терапии.

Хотя точные триггеры заболевания неизвестны, считается, что возникает оно в результате сложного взаимодействия между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды. В последние годы достигнут определенный прогресс в понимании патогенеза ССД. Если ранее считалось, что в основе заболевания лежат преимущественно фиброзирующие процессы, то в настоящее время доказано, что в его развитии принимают участие несколько механизмов, базирующихся на кооперации иммуно-воспалительных процессов, васкулопатии и фиброза [9, 16]

Относительно недавно, рядом исследований была выявлена потенциальная роль «окислительного стресса» в патогенезе ССД [11, 17]. Было обнаружено, что уровни циркулирующих биомаркеров (малоновый диальдегид, липопротеины низкой плотности, изопростаны, тиолы) активных форм кислорода (АФК), коррелируют с васкулопатией, фиброзом и продукцией аутоантител при ССД [5, 8].

АФК являются важными сигнальными молекулами, которые регулируют различные физиологические процессы, поддерживающие окислительно-восстановительный гомеостаз [14]. В ответ на увеличение эндогенной продукции АФК организм может адаптироваться за счет увеличения его антиоксидантной способности. Дисбаланс между выработкой АФК и их инактивацией антиоксидантами приводит к перепроизводству АФК и «окислительному стрессу» [10]. Хорошо известно, что избыточное образование АФК приводит к повреждению эндотелиальных клеток и сосудистым осложнениям. В совокупности эти данные свидетельствуют о потенциальной роли АФК и «окислительного стресса» в инициации и прогрессировании васкулопатии при ССД.

«Окислительный стресс», сопровождающийся гиперпродукцией АФК, стимулирует NETоз – образование нейтрофилами экстрацеллюлярных ловушек. В последнее время активно обсуждается роль этого процесса в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Доказано участие NETоза в инициации и поддержании аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке (СКВ) [6, 15]. Появились первые исследования, продемонстрировавшие активацию NETоза и у пациентов с ССД [13]

Основными источниками внутриклеточной продукции АФК служат ферменты: никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидаза (NADPH-оксидаза), ксантиноксидаза (КО), образующие прооксидантную систему. Антиоксидантную систему составляют ферменты: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза.

О роли NADPH-оксидазы в формировании внеклеточных нейтрофильных ловушек хорошо известно. В настоящей работе изучается ферментный профиль КО, КДГ и СОД.

Цель: описание профиля активности ксантиноксидазы (КО), ксантиндегидрогеназы (КДГ) и супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови больных ССД.

Материал и методы

В исследование был включен 51 больной ССД ревматологического отделения ГУЗ «ГКБСМП № 25» г. Волгограда и 30 практически здоровых людей, составивших контрольную группу. Данные группы были сопоставимы по полу и возрасту. 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. Диагноз устанавливался на основе критериев, рекомендованных ACR/EULAR 2013 [4]. Степень активности определялась по классификации, предложенной Н.Г. Гусевой [1]. I степень активности установлена у 19 (37%), II — у 26 (51%) и III — у 6 (12%) больных.

Спектрофотометрическим методом в плазме крови определяли активность ксантиноксидазы (КО; Е.С. 1.17.3.2), ксантиндегидрогеназы (КДГ; Е.С. 1.17.1.4) и супероксиддисмутазы (СОД; Е.С. 1.15.1.1) по ранее опубликованным методикам и выражали в нмоль/мин/мл для КО и КДГ и в ЕД для СОД [2, 3].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.0. Полученные данные представляли в виде медианы и двух квартилей (Me , Q_{25} , Q_{75}). Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Достоверными различия считались при $p < 0,05$.

Результаты/обсуждение

В группе здоровых лиц зависимость активности ферментов от возраста и пола не обнаружена, что позволило не учитывать эти факторы при изучении энзимных показателей у больных ССД. 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.

В плазме крови больных ССД изучена активность ферментов в зависимости от степени активности склеродермического процесса. В связи с малочисленностью группы больных с 3 степенью активности (6 человек),

при оценке внутри и межгрупповых различий больные с 2 и 3 степенью были объединены в одну группу. Результаты исследования представлены в таблице № 1.

Таблица 1

**Активность ферментов в плазме крови
у больных ССД (Ме(Q₂₅; Q₇₅))**

Группа	Ферменты			Достоверность различий с референтной группой	Достоверность различий между группами больных
	КО	КДГ	СОД		
Здоровые, n=30	3,5 (3,0; 3,7)	5,3 (4,8; 5,6)	5,5 (5,0; 5,9)		
Больные ССД, n=51	3,9 (3,5; 4,4)	7,0 (6,5; 7,7)	7,3 (5,9; 8,1)	p<0,001	
Активность ССД					
I, n=19	3,6 (3,4; 3,8)	6,4 (6,1; 6,6)	7,7 (6,4; 8,3)	p<0,001 (для КДГ и СОД)	p<0,001 (для КО и КДГ)
II, n=26	4,1 (3,5; 4,5)	7,4 (6,9; 7,7)	7,3 (5,3; 8,1)	p<0,001	
III, n=6	4,5 (4,4; 4,6)	8,1 (7,8; 8,3)	6,2 (5,9; 7,4)		

У больных ССД общей группы и у больных ССД с I, II и III степенью активности в плазме крови наблюдается повышение активности всех трех

ферментов. Чем выше степень активности, тем выше активность КО и КДГ. Активность СОД с увеличением степени активности склеродермического процесса снижается, но остается выше, чем в референтной группе. Параллельное увеличение активности КО, КДГ и СОД демонстрирует активацию прооксидантных и антиоксидантных систем. Снижение активности СОД на фоне роста активности заболевания говорит об истощении антиоксидантной защиты организма.

Выводы/заключение

Для ферментного профиля плазмы крови при ССД характерно повышение активности КО, КДГ и СОД. Увеличение степени активности склеродермического процесса сопровождается снижением активности СОД на фоне роста активности КО и КДГ.

Список литературы

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. М.: Медицина, 1993. – 268 с.
2. Дубинина Е.Е. Активность и изоферментный спектр супероксид-дисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека / Е.Е. Дубинина, Л.А. Сальникова, Л.Ф. Ефимова // Лаб. дело. – 1983. – №10. – С. 30-33.
3. Мартемьянов В.Ф. Клиническое значение исследования активности ферментов и изоферментов пуринового метаболизма в плазме крови больных анкилозирующим спондилитом / В.Ф. Мартемьянов, Е.Э. Мозговая, С.А. Бедина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 12-6. – С. 1048-1052.
4. Martemyanov V.F. Clinical significance of research research significance the activity of enzymes and isozymes of purine metabolism in the blood plasma of patients with ankylosing spondylitis / V.F. Martemyanov, E.E. Mozgovaya, S.A. Bedina // International journal of applied and fundamgental research. – 2015. – № 12-6. – P. 1048-1052.
5. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative / F.

van den Hoogen, D. Khanna, J. Fransen et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72. – P. 1747–55.

6. A pilot study on ischemia and reperfusion injury during a raynaud's attack: sequential assessment of redox stress parameters in a unique cooling and rewarming experiment / A. M. van Roon, A. E. Abdulle, A. M. van Roon et al. // *Rheumatology.* –2017. – Vol. 55. – P. 1083–1090.

7. Caught in a Trap? Proteomic Analysis of Neutrophil Extracellular Traps in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus / E.A. Chapman, M. Lyon, D. Simpson et al. // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10:423. doi: 10.3389/fimmu.2019.00423.

8. Denton C.P. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis // *Clin Med (Lond).* – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 55-60.

9. Enhanced in vivo lipid peroxidation in scleroderma spectrum disorders / J.L. Cracowski, C. Marpeau, P.H. Carpentier et al. // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 143–1148.

10. Fuschiotti P. Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis // *Immunotargets Ther.* – 2016. – Vol. 11(5) – P. 21-35.

11. Grygiel-Górniak B. Oxidative damage and antioxidative therapy in systemic sclerosis / B. Grygiel-Górniak, M. Puszczewicz // *Mediat. Inflamm.* – 2014. doi:10.1155/2014/389582.

12. Implication of oxidative stress in the pathogenesis of systemic sclerosis via inflammation, autoimmunity and fibrosis / L. Doridot, M. Jeljeli, C. Chêne, F. Batteux // *Redox Biol.* – 2019. – Vol. 25:101122. doi: 10.1016/j.redox.2019.101122.

13. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study / S.I. Nihtyanova, E.C. Tang, J.G. Coghlan et al. // *QJM.* – 2010. – Vol. 103. – P. 109-115.

14. Interleukin-9 over-expression and T helper 9 polarization in systemic sclerosis patients / G. Guggino, M. Lo Pizzo, D. Di Liberto et al. // *Clin Exp Immunol.* – 2017. – Vol. 190(2). – P. 208-216.

15. Jones D.P. The redox code / D.P. Jones, H. Sies // *Antioxid. Redox Signal.* – 2015. – Vol. 23. – P. 734–746.

16. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis / R. Khandpur, C. Carmona-Rivera, A. Vivekanandan-Giri et al. // *Sci Transl Med.* – 2013. – Vol. 5(178). – P. 178ra40.

17. Systemic Sclerosis Pathogenesis and Emerging Therapies, beyond the Fibroblast / A. Sierra-Sepúlveda, A. Esquinca-González, S.A. Benavides-Suárez // *Biomed Res Int.* – 2019 :4569826. doi: 10.1155/2019/4569826;

18. The Role of Oxidative Stress in the Development of Systemic Sclerosis Related Vasculopathy / A.E. Abdulle, G.F.H. Diercks, M. Feelisch et al. – 2018. – Vol. 9:1177. doi: 10.3389/fphys.2018.01177.