

Ксантиноксидоредуктаза лимфоцитов: зависимость активности от внесуставных проявлений при ревматоидном артрите

С.А. Бедина, Е.Э. Мозговая, А.С. Трофименко, С.С. Спицина, М.А. Мамус, И.А. Зборовская

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить в лизатах лимфоцитов зависимость активности ферментов комплекса ксантиноксидоредуктазы (КОР): ксантиноксидазы (КО) и ксантиндегидрогеназы (КДГ) — от наличия внесуставных (системных) проявлений (ВП) у больных ревматоидным артритом (РА).

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 77 больных с верифицированным диагнозом РА (основная группа) и 35 практически здоровых людей (контрольная группа). Лимфоциты выделяли методом А. Вюит в лимфосепе с градиентом плотности 1,077–1,079 г/мл. Активность ферментов определяли кинетическими методами и выражали в нмоль/мин/мл в пересчете на 10^7 клеток в 1 мл.

Результаты. Референтный интервал для КО — 14,11–31,33 нмоль/мин/мл; для КДГ — 18,62–39,64 нмоль/мин/мл. У больных РА в целом и в подгруппах с ВП и без них в лимфоцитах обнаружено существенное уменьшение активности обоих ферментов по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,001$), причем у больных РА с ВП активность КО и КДГ была снижена в еще большей степени ($p < 0,001$). По результатам корреляционного анализа Спирмена выявлена зависимость активности КО и КДГ от наличия ВП: прямые корреляции умеренной силы для КО ($\rho = 0,6$; $p < 0,001$), для КДГ ($\rho = 0,499$; $p = 0,00041$). Между активностью КО и КДГ обнаружена сильная прямая корреляционная связь, интенсивность которой была выше при появлении в клинической картине РА ВП: $\rho = 0,72$; $p = 0,025$ и $\rho = 0,87$, $p = 0,004$ для РА только с поражением суставов и для РА с ВП соответственно.

Заключение. В лимфоцитах больных РА обнаружены изменения энзимного профиля КОР, интенсивность которых зависит от наличия ВП в клинической картине заболевания. При уровне активности КО ниже 10,86 нмоль/мин/мл и/или активности КДГ ниже 14,31 нмоль/мин/мл у больных РА предположительно присутствуют ВП. В этом случае рекомендуется углубленное обследование пациента для более раннего их выявления с целью коррекции проводимой терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лимфоциты, ксантиноксидоредуктаза, ксантиноксидаза, ксантиндегидрогеназа.

Вклад авторов: Бедина С.А. — определение активности ферментов, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Мозговая Е.Э. — статистическая обработка и анализ данных; Трофименко А.С. — разработка концепции, дизайна исследования; Спицина С.С. — сбор клинического материала, отбор и обследование пациентов; Мамус М.А. — обзор публикаций по теме статьи; Зборовская И.А. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: субсидия на выполнение государственного задания по работе «Проведение фундаментальных научных исследований».

Для цитирования: Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Спицина С.С., Мамус М.А., Зборовская И.А. Ксантиноксидоредуктаза лимфоцитов: зависимость активности от внесуставных проявлений при ревматоидном артрите. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 67–71. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-67-71

Lymphocyte Xanthine Oxidoreductase: Activity vs Extraarticular Manifestations in Rheumatoid Arthritis

S.A. Bedina, E.E. Mozgovaya, A.S. Trofimenko, S.S. Spitsina, M.A. Mamus, I.A. Zborovskaya

A.B. Zborovskiy Scientific and Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76 Zhemlyachka Str., Volgograd, Russian Federation 400138

ABSTRACT

Study Objective: To study lymphocyte lysates for the dependence of the activity of xanthine oxidoreductase (XOR) complex: xanthine oxidase (XO) and xanthine dehydrogenase (XDG) — on the presence of extraarticular (systemic) manifestations (EAM) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Бедина Светлана Александровна (**автор для переписки**) — к. м. н., старший научный сотрудник клинко-биохимической лаборатории ФГБНУ «НИИ КуЭР им. А.Б. Зборовского». 400138, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76. eLIBRARY.RU SPIN: 2228-6518. <https://orcid.org/0000-0002-5316-0185>. E-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

Мозговая Елена Эдуардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинко-биохимической лаборатории ФГБНУ «НИИ КуЭР им. А.Б. Зборовского». 400138, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76. eLIBRARY.RU SPIN: 5809-3703. <https://orcid.org/0000-0003-0373-5072>. E-mail: pauka@pebma.ru

Трофименко Андрей Степанович — к. м. н., заведующий клинко-биохимической лабораторией ФГБНУ «НИИ КуЭР им. А.Б. Зборовского». 400138, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76. eLIBRARY.RU SPIN: 4890-3630. <https://orcid.org/0000-0002-1627-8483>. E-mail: a.s.trofimenko@mail.ru

(Окончание на с. 68.)



Study Design: Comparative study.

Material and Methods. The study included 77 patients with verified RA (study group) and 35 apparently healthy subjects (control group). Lymphocytes were isolated using A. Böyum method in Lymphosep with a density gradient of 1.077–1.079 g/mL. Ferment activity was measured with kinetic methods and expressed in nM/min/mL equivalent to 10^7 cells per 1 mL.

Study Results. XO reference range is 14.11–31.33 nM/min/mL; that of XDG — 18.62–39.64 nM/min/mL. For RA patients as a whole and patients with and without EAMs, lymphocytes demonstrated a significant reduction in the activity of both ferments vs controls ($p < 0.001$); in RA patients with EAMs, the XO and XDG activity was even lower ($p < 0.001$). Spearman correlation analysis identified the dependence of XO and XDG activity on the presence of EAMs: direct moderate correlations for XO ($\rho = 0.6$; $p < 0.001$) and XDG ($\rho = 0.499$; $p = 0.000041$). There is a strong direct correlation between XO and XDG activity, the intensity of which was higher where RA was associated with EAMs: ($\rho = 0.72$; $p = 0.025$) and ($\rho = 0.87$, $p = 0.004$) for RA only with articular involvement and for RA with EAMs, respectively.

Conclusion. In lymphocytes of patients with RA, we found some changes in the XOR enzyme profile, the intensity of which depends on the presence of EAMs in the clinical presentation of the disease. Where XO activity is below 10.86 nM/min/mL and/or with XDG activity below 14.31 nM/min/mL, it is assumed that RA patients have EAMs. It is then recommended that the patient undergoes a comprehensive examination for early EAM identification and therapy adjustment.

Keywords: rheumatoid arthritis, lymphocytes, xanthine oxidoreductase, xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase.

Contributions: Bedina, S.A. — ferment activity measurement, data analysis and interpretation, text of the article; Mozgovaya, E.E. — statistical processing and analysis of data; Trofimenko, A.S. — concept and study design; Spitsina, S.S. — clinical material collection, patient selection and examination; Mamus, M.A. — thematic publications reviewing; Zborovskaya, I.A. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: State subsidy for the Fundamental Scientific Researches.

For citation: Bedina S.A., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Spitsina S.S., Mamus M.A., Zborovskaya I.A. Lymphocyte Xanthine Oxidoreductase: Activity vs Extraarticular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 67–71. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-67-71

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — одно из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний суставов, встречающееся у 1% населения мира. Несмотря на то что начало болезни чаще приходится на четвертое десятилетие жизни, РА может возникнуть в любом возрасте [1]. В первую очередь при РА поражаются суставы, что проявляется в виде прогрессирующего эрозивного синовита и деструктивного артрита. Однако у значительного числа пациентов (в 18–41% случаев) наряду с суставным синдромом возникают внесуставные (системные) проявления (ВП) [1–3]. Спектр ВП охватывает различные состояния с разными прогнозами: от ревматоидных узелков до поражения легких, сердечно-сосудистой системы и системного васкулита. Достаточно часто развитие системных ВП сопровождается инвалидностью, психическими расстройствами, что приводит к снижению качества жизни, сокращению ее продолжительности и представляет собой серьезное экономическое и социальное бремя как для отдельных людей, так и для общества в целом [1, 2, 4].

Наиболее частыми ВП являются сердечно-сосудистые заболевания, заболевания легких (у 30–50% больных) и кожные проявления (у 20–35% пациентов) [2]. При сердечно-сосудистых и легочных болезнях имеет место высокий риск преждевременного летального исхода. Основная причина смерти больных РА — сердечно-сосудистые заболевания, у таких пациентов риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 50% выше, чем в общей популяции [2, 5].

Более того, ВП иногда возникают и как первое проявление РА. Ряд широко распространенных и серьезных сопутствующих заболеваний, вызванных РА, таких как атеросклероз, дисфункция миокарда, интерстициальное заболевание

легких и саркопения, могут клинически проявляться за годы до возникновения боли в суставах или синовита [1, 2, 4].

Появление в последние годы новых стратегий в лечении РА позволило контролировать активность заболевания с последующим уменьшением риска тяжелых ВП. Тем не менее, несмотря на снижение частоты тяжелых ВП и риска преждевременной смерти у больных РА, в диагностике и терапии заболевания все еще остаются проблемы, обусловленные прежде всего теоретическими пробелами в знаниях об этиологии и патогенезе РА [2].

Считается, что взаимодействия между различными факторами провоцируют нарушения иммунитета и вызывают воспалительный процесс, приводящий к повреждению синовиальных структур. Важную роль в этом процессе играет окислительный стресс (ОС) — состояние, при котором пул активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (АФА) увеличивается с течением времени либо за счет усиления их производства, либо за счет снижения антиоксидантной защиты, либо за счет комбинации этих факторов [6, 7].

В физиологических условиях АФК и АФА необходимы для поддержания окислительно-восстановительного баланса клетки и играют значительную роль в защитных механизмах против различных патогенов. В случае если их концентрации превышают физиологические уровни, они способны повреждать различные клеточные структуры, способствуя возникновению ОС и развитию воспаления [7]. Тот факт, что ОС имеет решающее значение в запуске и поддержании процессов, наблюдаемых при системных воспалительных состояниях, включая РА, не вызывает сомнений. Точные же механизмы, посредством которых ОС может способствовать возникновению и сохранению местного (в суставах) и системного

Спицина Светлана Сергеевна — младший научный сотрудник клинко-биохимической лаборатории ФГБНУ «НИИ КуЭР им. А.Б. Зборовского». 400138, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76. eLIBRARY.RU SPIN: 2072-1614. <https://orcid.org/0000-0001-5127-611X>. E-mail: svetlanahime@vandex.ru

Мамус Мария Анатольевна — младший научный сотрудник клинко-биохимической лаборатории ФГБНУ «НИИ КуЭР им. А.Б. Зборовского». 400138, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76. eLIBRARY.RU SPIN: 5119-9808. <https://orcid.org/0000-0002-5488-1451>. E-mail: m.mamus@yandex.ru

Зборовская Ирина Александровна — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «НИИ КуЭР им. А.Б. Зборовского». 400138, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76. eLIBRARY.RU SPIN: 2165-4396. <https://orcid.org/0000-0003-3898-7667>. E-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 67.)

воспаления при РА, особенно на ранних стадиях, еще предстоит определить [7]. Однако уже известно, что взаимодействие между клетками иммунной системы и эндогенными и/или экзогенными антигенами запускает в организме продукцию АФК и АФА.

Важная роль в этом процессе отводится Т- и В-лимфоцитам [8]. Основным источником супероксидных радикалов в Т-лимфоцитах признается никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза (НАДФ-оксидаза). Но авторы допускают возможность продукции АФК многими другими ферментами: цитохромами P450 и b5, липоксигеназой, циклооксигеназой, α -кетоглутарат- и глицеролфосфатдегидрогеназой, оксидоредуктазой (дегидрогеназой, оксидазой, монооксигеназой, диоксигеназой, пероксидазой) [9].

Одним из источников АФК и АФА является ксантиноксидоредуктаза (КОР; ЕС 1.17.3.2), образованная двумя компонентами: ксантиндегидрогеназой (КДГ; ЕС 1.17.1.4) и ксантиноксидазой (КО; ЕС 1.17.3.2). Обе формы КОР представляют собой важный компонент врожденной иммунной системы и вносят определенный вклад в генерацию свободных радикалов при различных заболеваниях [10–12]. В то же время роль энзима в патогенезе РА остается невыясненной. С учетом сопряженности иммунных и оксидантных механизмов в патогенезе РА определенный интерес представляет изучение активности КОР в лимфоцитах — специфических иммунных клетках, являющихся ключевыми участниками врожденного и адаптивного иммунного ответа.

Цель исследования: изучить в лизатах лимфоцитов зависимость активности ферментов комплекса КОР (КО и КДГ) от наличия ВП у больных РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Письменное информированное согласие получено от всех участников.

В исследование вошли 112 человек, из них 77 (больные РА) составили основную группу (20 мужчин (26%) и 57 женщин (74%), средний возраст — 45 [37; 49] лет); 35 (16 (45,7%) мужчин и 19 (54,3%) женщин, средний возраст — 39 [34; 46] лет) практически здоровых доноров станции переливания крови — контрольную группу. Группы были сопоставимы по полу ($p = 0,064$, критерий χ^2 с поправкой Йейтса) и возрасту.

Все больные проходили лечение на базе ревматологического отделения ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» г. Волгограда. Верификация диагноза осуществлялась на основе ACR/EULAR критериев 2010 года, уровень активности оценивался по шкале Disease Activity Score (DAS28).

Критерии включения в основную группу: верифицированный диагноз РА, возраст старше 18 лет и подписанное информированное согласие. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, наличие воспалительных заболеваний иного генеза, онкологических заболеваний, беременность, отказ от участия в исследовании.

Объект исследования — лимфоциты венозной крови здоровых людей и больных РА, выделенные методом А. Вюит в лимфосепе (JCN Biomedicals) с градиентом плотности 1,077–1,079 г/мл [13]. Забор крови у пациентов производили на момент поступления в ревматологическое отделение. Для определения жизнеспособности лимфоцитов суспензию клеток окрашивали 0,2%-ным раствором трипанового синего, живые клетки подсчитывали микроскопическим методом

в камере Горяева. Окрашенные клетки признавались нежизнеспособными и исключались из подсчета. Далее лимфоциты лизировали в 1%-ном растворе тритона X-100 с последующим трехкратным замораживанием-оттаиванием.

Активность КО в лизатах лимфоцитов оценивали при помощи метода Н.М. Kalcska в кинетическом варианте, разработанном Е.Г. Дягиной [14], концентрацию ксантина (субстрата КО) при этом измеряли спектрофотометрически при 293 нм.

Активность КДГ в лизатах лимфоцитов определяли кинетическим методом по Z.J. Devenyi и соавт. [15] с использованием ксантина и никотинамидадениндинуклеотида, регистрируя образующийся восстановленный никотинамидадениндинуклеотид спектрофотометрически при 340 нм.

Для обеспечения аналитической специфичности значения активностей КО и КДГ вычислены разности активностей основной пробы и контрольной пробы без ксантина. Активность энзимов в лизатах лимфоцитов выражали в нмоль/мин/мл в пересчете на 10^7 клеток в 1 мл.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0. Для сравнения групп использовали критерий Манна — Уитни. Для анализа статистических связей признаков выполняли корреляционный анализ по Спирмену. Полученные в результате статистического анализа данные представляли в виде Me [Q_{25} ; Q_{75}], где Me — медиана, Q_{25} и Q_{75} — 25-й и 75-й процентиля. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ распределения пациентов по гендерному признаку демонстрирует преобладание женщин среди пациентов с РА. Основной контингент (74%) составили больные в возрасте от 30 до 50 лет. Данный факт согласуется с результатами клинико-демографических исследований больных РА в различных популяциях [1].

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с РА отражена в *таблице 1*. Больше всего оказалось пациентов со 2-й степенью активности (63,6%). В результате комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования у 26 (33,8%) больных РА нами выявлены ВП (см. *табл. 1*). Преимущественно диагностировалось

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом (РА) (n = 77) Clinical profile of patients with rheumatoid arthritis (RA) (n = 77)

Параметры	Значения
Средняя продолжительность болезни, годы; Me [Q_{25} ; Q_{75}]	8 [6; 10]
Активность РА по Disease Activity Score 28, n (%):	
• минимальная;	16 (20,8)
• умеренная;	49 (63,6)
• высокая	12 (15,6)
Частота системных проявлений РА, n (%):	
• сердечно-сосудистые поражения;	20 (25,9)
• поражения легких;	22 (28,6)
• поражения почек;	8 (10,4)
• церебральный васкулит;	3 (3,9)
• периферическая полинейропатия;	6 (7,8)
• ревматоидные узелки	14 (18,2)

одновременное поражение нескольких систем органов. Сходные данные получены и в зарубежных исследованиях [1–5].

Референтный диапазон (95-перцентильный интервал) для КО составил 14,11–31,33 нмоль/мин/мл, для КДГ — 18,62–39,64 нмоль/мин/мл. Пол и возраст при изучении энзимной активности в группе больных РА не учитывались, т. к. в контрольной (референтной) группе не была установлена зависимость активности ферментов КОР от этих параметров.

По сравнению с показателями референтной группы у больных РА в целом, а также в подгруппах с ВП и без них в лимфоцитах обнаружено существенное снижение активности обоих ферментов (табл. 2). В группе больных РА с ВП активность КО и КДГ снижена в большей степени, чем у пациентов с РА без ВП.

По результатам корреляционного анализа Спирмена выявлена зависимость активности КО и КДГ от наличия ВП: прямые корреляции умеренной силы для КО ($\rho = 0,6$; $p < 0,001$), для КДГ ($\rho = 0,499$; $p = 0,000041$). Между активностью КО и КДГ обнаружена сильная прямая корреляционная связь, интенсивность которой была выше при появлении в клинической картине РА ВП: $\rho = 0,72$; $p = 0,025$ и $\rho = 0,87$, $p = 0,004$ для РА только с поражением суставов и для РА с ВП соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно многочисленным литературным данным, в патогенез РА вовлечен ОС. Свободные радикалы инициируют и способствуют прогрессированию суставных и сердечно-сосудистых повреждений, поддерживая окислительно-восстановительные модификации белка и продукцию цитокинов, которые

дополнительно увеличивают образование прооксидантных агентов и тем самым замыкают порочный круг [1, 6, 7]. Полученные нами данные свидетельствуют о значительном изменении активности энзимов прооксидантного комплекса КОР в периферических лимфоцитах крови у больных РА, зависящем от наличия внесуставных (системных) проявлений. Эти изменения имеют однонаправленный характер и проявляются снижением активности КО и КДГ.

По-видимому, эти данные указывают на то, что в лимфоцитах больных РА реализация свободно-радикальных процессов и генерация АФК и АФА происходит не за счет активации ферментного комплекса КОР, а в результате иных механизмов, сопровождающихся образованием свободных радикалов и ОС или непосредственно в лимфоцитах, или за счет АФК и АФА, продуцируемых другими иммунными клетками, находящимися рядом с лимфоцитами в очаге воспаления, например фагоцитами, нейтрофилами [7, 9].

Кроме того, в ранее опубликованных исследованиях нами продемонстрировано увеличение активности КО в плазме при обеих формах заболевания с более существенным повышением активности фермента при наличии у больных ВП. Активность КДГ в плазме была также повышена в присутствии системных поражений [16].

Снижение активности прооксидантных энзимов в лимфоцитах периферической крови на фоне повышения их активности в плазме, по-видимому, является следствием увеличения проницаемости мембран лимфоцитов. Более того, снижение активности КО и КДГ можно объяснить присутствием в клетках специализированных антиоксидантных систем (супероксиддисмутаза, каталазы, глутатионпероксидазы, пероксиредоксинов и др.), контролирующих производство АФК. Однако для получения более полной картины состояния окислительно-восстановительного баланса необходимо изучение компонентов антиоксидантной защиты, что станет предметом наших дальнейших исследований.

Вместе с тем не стоит забывать и о том, что КО и КДГ являются частью пуринового метаболизма, представляющего собой сопряженную мультиферментную систему, в которой метаболиты первой реакции служат субстратом для последующей, и активность энзимов пуринового каскада зависит от активности соседних ферментов цикла, от содержания продуктов, образующихся в ходе катализируемых ими реакций, и от присутствия активаторов/ингибиторов энзимных реакций. Поскольку активность аденозидеаминазы, катализирующей образование гипоксантина/ксантина, являющегося субстратом для КОР, снижена в лимфоцитах больных РА [17], логично ожидать уменьшения активности изучаемых нами ферментов, что мы и наблюдаем.

Вероятно, на фоне сниженной активности АДА в лимфоцитах имеется повышенное содержание аденозина со всеми вытекающими из этого негативными последствиями для функций лимфоцитов, проявляющимися дискоординацией иммунных процессов, гиперпродукцией антител В-клетками на фоне снижения числа супрессорных Т-клеток, а сопутствующее повышение активности АМФ-деаминазы и снижение активности 5'-нуклеотидазы являются адаптационными, компенсаторными реакциями, направленными на уменьшение содержания внутриклеточного аденозина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе ревматоидного артрита (РА) принимает участие окислительный стресс (ОС), проявления которого наблюдаются в различных биологических средах организма [16, 18].

Таблица 2 / Table 2

Активность энзимов в лимфоцитах больных ревматоидным артритом (РА) в зависимости от наличия внесуставных проявлений (ВП), нмоль/мин/мл; Me [Q₂₅; Q₇₅]

Lymphocyte enzyme activity in patients with rheumatoid arthritis (RA) vs. the presence of extraarticular manifestations, nM/min/mL; Me [Q₂₅; Q₇₅]

Группы	Ксантиноксидаза	Ксантиндегидрогеназа
Референтная группа	20,94 [18,68; 22,67]	29,76 [26,56; 33,70]
Группа РА в целом	11,70 [9,99; 12,90]	15,21 [12,85; 17,86]
РА с ВП	9,77 [8,22; 10,86]	14,08 [11,71; 15,29]
РА без ВП	12,80 [11,42; 13,82]	16,94 [14,31; 19,52]

Примечание. И для ксантиноксидазы, и для ксантиндегидрогеназы все значения статистически значимо различались ($p < 0,001$, критерий Манна — Уитни): при сравнении референтной группы с больными РА в целом и с подгруппами РА с ВП и без ВП, а также при сравнении подгрупп РА с ВП и без ВП друг с другом.

Note. Both for xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase all values were statistically different ($p < 0.001$, Mann–Whitney test): when the reference group was compared to the RA patients as a whole and patients with and without EAMs, and when RA patients with and without EAMs were compared with each other.

При этом лимфоциты не являются исключением, о чем свидетельствуют ранее опубликованные данные [7, 8]. Однако в силу снижения активности ксантиноксидазы (КО) и ксантиндегидрогеназы (КДГ) вклад ферментного комплекса ксантиноксидоредуктазы (КОР) в реализацию ОС в лимфоцитах не может рассматриваться как значимый. Активация свободно-радикальных процессов в лимфоцитах, вероятно, происходит в результате образования активных форм кислорода и активных форм азота посредством иных механизмов. В лимфоцитах же на первый план выступают изменения в адениловом звене пуринового метаболизма, способные вызвать нарушение функциональных свойств лимфоцитов и дискоординацию иммунных процессов.

Усугубление иммунных нарушений при генерализации ревматоидного процесса с развитием внесуставных прояв-

лений (ВП) характеризуется существенными изменениями пуринового метаболизма. Эти изменения сопровождаются снижением в лимфоцитах субстрата для КОР, что объясняет наиболее низкие показатели активности фермента именно в данной группе пациентов.

Поскольку в лимфоцитах больных РА наблюдаются изменения энзимного профиля КОР, интенсивность которых зависит от наличия или отсутствия ВП в клинической картине заболевания, возможно, ориентируясь на показатели активности ферментов, прогнозировать наличие/присоединение ВП. При уровне активности КО ниже 10,86 нмоль/мин/мл и/или активности КДГ ниже 14,31 нмоль/мин/мл у больных РА предположительно присутствуют ВП. В этом случае рекомендуется углубленное обследование пациента для более раннего их выявления с целью коррекции проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stojanovic A., Veselinovic M., Draginic N. et al. The influence of menopause and inflammation on redox status and bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021; 9458587. DOI: 10.1155/2021/9458587
2. Marcucci E., Bartoloni E., Alunno A. et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo.* 2018; 70(4): 212–24. DOI: 10.4081/reumatismo.2018.1106
3. Мусеев С.В., Новиков П.И., Чеботарёва Н.В. и др. Внесуставные (системные) проявления ревматоидного артрита. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020; 29(1): 53–60 [Moiseev S.V., Novikov P.I., Chebotareva N.V. et al. Extraarticular (systemic) manifestations of rheumatoid arthritis. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2020; 29(1): 53–60. (in Russian)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-53-60
4. Giles J.T. Extra-articular manifestations and comorbidity in rheumatoid arthritis: potential impact of pre-rheumatoid arthritis prevention. *Clin. Ther.* 2019; 41(7): 1246–55. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.04.018
5. Figus F.A., Piga M., Azzolin I. et al. Rheumatoid arthritis: extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun. Rev.* 2021; 20(4): 102776. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102776
6. Ferreira H.B., Melo T., Paiva A. et al. Insights in the role of lipids, oxidative stress and inflammation in rheumatoid arthritis unveiled by new trends in lipidomic investigations. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10(1): 45. DOI: 10.3390/antiox10010045
7. da Fonseca L.J.S., Nunes-Souza V., Goulart M.O.F. et al. Oxidative stress in rheumatoid arthritis: what the future might hold regarding novel biomarkers and add-on therapies. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019; 7536805. DOI: 10.1155/2019/7536805
8. Bala A., Mondal C., Haldar P.K. et al. Oxidative stress in inflammatory cells of patient with rheumatoid arthritis: clinical efficacy of dietary antioxidants. *Inflammopharmacology.* 2017; 25(6): 595–607. DOI: 10.1007/s10787-017-0397-1
9. Belikov A.V., Schraven B., Simeoni L. T cells and reactive oxygen species. *J. Biomed. Sci.* 2015; 22: 85. DOI: 10.1186/s12929-015-0194-3
10. Furuhashi M. New insights into purine metabolism in metabolic diseases: role of xanthine oxidoreductase activity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020; 319(5): E827–34. DOI: 10.1152/ajpendo.00378.2020
11. Battelli M.G., Bortolotti M., Polito L. et al. The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018; 1864(8): 2557–65. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.05.003
12. Polito L., Bortolotti M., Battelli M.G. et al. Xanthine oxidoreductase: a leading actor in cardiovascular disease drama. *Redox. Biol.* 2021; 48: 102195. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102195
13. Зборовская И.А., Бедина С.А., Трофименко А.С. и др. Влияние обезболивающих препаратов на активность ферментов пуринового метаболизма в плазме крови и лимфоцитах у больных ревматоидным артритом. *Российский журнал боли.* 2018; 3(57): 47–53. [Zborovskaya I.A., Bedina S.A., Trofimenko A.S. et al. Influence of analgetics on plasma and lymphocytic activity of the purine metabolism enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Russian Journal of Pain.* 2018; 3(57): 47–53. (in Russian)]. DOI: 10.25731/RASP.2018.03.018
14. Дягина Е.Г. Активность КО в сыворотке крови у больных с хирургическими заболеваниями печени, желчевыводящих путей и другими заболеваниями. *Лабораторное дело.* 1973; 11: 647–49. [Dyagina E.G. XO activity in serum of patients with surgical hepatic and bile conditions and other diseases. *Laboratornoe Delo.* 1973; 11: 647–49. (in Russian)]
15. Devenyi Z.J., Orchard J.L., Powers R.E. Xanthine oxidase activity in mouse pancreas: effects of caerulein-induced acute pancreatitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987; 149(3): 841–5. DOI: 10.1016/0006-291x(87)90484-0
16. Бедина С.А., Трофименко А.С., Мозговая Е.Э. и др. Активность ферментов прооксидантной и антиоксидантной систем в плазме крови больных ревматоидным артритом. *Якутский медицинский журнал.* 2020; 2(70): 28–30. [Bedina S.A., Trofimenko A.S., Mozgovaya E.E. et al. Activity of prooxidant and antioxidant systems enzymes in plasma of rheumatoid arthritis patients. *Yakut Medical Journal.* 2020; 2(70): 28–30. (in Russian)]. DOI: 10.25789/YMJ.2020.70.08
17. Мартемьянов В.Ф., Галаева О.Ю., Бедина С.А. и др. Энзимы пуринового метаболизма в клетках крови больных ревматоидным артритом в процессе эволюции болезни. *Доктор.Ру.* 2012; 2(70): 38–43. [Martemyanov V.F., Galaeva O.Yu., Bedina S.A. et al. Rheumatoid arthritis: purine metabolism enzymes in blood cells and disease evolution. *Doctor.Ru.* 2012; 2(70): 38–43. (in Russian)]
18. Mateen S., Moin S., Khan A.Q. et al. Increased reactive oxygen species formation and oxidative stress in rheumatoid arthritis. *PLOS One.* 2016; 11(4): e0152925. DOI: 10.1371/journal.pone.0152925

Поступила / Received: 16.09.2021

Принята к публикации / Accepted: 21.11.2021