

DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-3-288-304

УДК 616.72-002.77

КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗА: АКТИВНОСТЬ В КРОВИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

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

В патогенезе ревматоидного артрита (РА) наряду с иммунными нарушениями важное значение имеют изменения на метаболическом уровне.

***Цель.** Получение представлений об изменениях активности КОР в плазме крови и лизатах эритроцитов при РА.*

***Материалы и методы.** В исследование включены 77 больных РА и 35 практически здоровых лиц.*

Исследование проводилось с соблюдением этических принципов согласно Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации.

Диагноз РА верифицирован в соответствии с критериями ACR/EULAR (2010 г.). Эритроциты выделяли из периферической крови в градиенте плотности. Их лизаты получали при трехкратном замораживании-оттаивании и центрифугировании. Активность оксидазной (КО) и дегидрогеназной (КДГ) форм ксантиноксидоредуктазы (КОР) определяли спектрофотометрически.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы STATISTICA 6.

***Результаты.** В плазме крови и лизатах эритроцитов больных РА выявлены изменения активности обеих форм КОР, зависящие от клинических проявлений. Для увеличения активности патологического процесса характерно прогрессирование снижения активности КДГ на фоне повышения активности КО в обеих средах. У больных с системными проявлениями заболевания в плазме крови выше активность обеих форм энзима, в лизатах эритроцитов – ниже активность КДГ и выше активность КО. Наиболее высокие значения активности оксидазной формы КОР соответствовали II и III рентгенологическим стадиям. Более высокий функциональный класс характеризовался более высокой активностью КО в плазме и эритроцитах и более низкой активностью КДГ в эритроцитах.*

***Заключение.** При РА активность КОР реализуется в увеличении продукции активных форм кислорода и азота. Усиление процессов свободноради-*

кальнего окисления поддерживает хроническое воспаление и деструкцию в суставах, других органах и системах.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; плазма крови; эритроциты; ксантиноксидоредуктаза; ксантиноксидаза; ксантиндегидрогеназа

Для цитирования. Мозговая Е.Э., Бедина С.А., Мамус М.А., Трофименко А.С., Спицина С.С. Ксантиноксидоредуктаза: активность в крови при ревматоидном артрите // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. Т. 13, № 3. С. 288-304. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-3-288-304

XANTHINE OXIDOREDUCTASE: ACTIVITY OF BLOOD IN RHEUMATOID ARTHRITIS

*E.E. Mozgovaya, S.A. Bedina, A.S. Trofimenko,
M.A. Mamus, S.S. Spitsina*

Metabolic shifts are essential for pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) along with changes in immunity.

Objective. *Overviewing of xanthine oxidoreductase (XOR) activity pattern in plasma and lyzed red blood cells of RA patients.*

Methods. *77 RA patients as well as 35 normal control persons were included in the study. Ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki were fully compliant during the research. We verified RA diagnosis using ACR/EULAR criteria (2010). Erythrocytes were separated from whole blood by means of density gradients and lyzed by triple freezing and thawing cycles followed by centrifugation. Xanthine oxidase (XO) and xanthine dehydrogenase (XDH) activities of XOR were quantitated by spectrophotometry. Statistic calculations were performed with STATISTICA 6 software.*

Results. *Both plasma and lyzed red blood cells had changes in XO as well as XDH activities related to clinical manifestations of RA. Gradual decrease of XDH activity along with disease flares were revealed in both investigated compartments. Extraarticular involvement was associated with increase of both enzymatic activities in plasma, increase of erythrocyte XO, and decrease of erythrocyte XDH. Highest oxidase activities were observed in X-ray stages II and III. High global functional classes of RA were characterized by high XO activities in plasma and RBCs as well as low XDH activities in RBCs.*

Conclusion. *Increased production of reactive oxygen and nitrogen species is considered to be a major pathogenetic implication of XOR activity. Enhancement of free radical oxidation supports chronic inflammation and destruction in joints, as well as in other organs and systems.*

Keywords: *rheumatoid arthritis; plasma; red blood cells; xanthine oxidoreductase; xanthine oxidase; xanthine dehydrogenase*

For citation. *Mozgovaya E.E., Bedina S.A., Trofimenko A.S., Mamus M.A., Spitsina S.S. Xanthine oxidoreductase: activity of blood in rheumatoid arthritis. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2021, vol. 13, no. 3, pp. 288-304. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-3-288-304*

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное иммуновоспалительное заболевание, представленное во всех этнических популяциях и во всех возрастных группах [5]. Распространенность его в разных странах мира варьирует от 0,3 до 1,2% [3]. При этом общество несет значительные экономические потери, связанные с высокой частотой госпитализаций данной категории пациентов, утратой ими трудоспособности, их инвалидизацией и досрочным выходом на пенсию, необходимостью длительного и дорогостоящего лечения [4]. Помимо поражения суставов болезнь характеризуется широким спектром внесуставных клинических проявлений, определяющих существенное сокращение продолжительности жизни пациентов [2].

Основную роль в патогенезе РА играют глубокие нарушения в системе врожденного и приобретенного иммунитета [1,19]. В то же время важное значение имеет развитие окислительного стресса, при котором в результате дисбаланса между образованием свободных радикалов и способностью организма к их нейтрализации происходит повреждение клеточных мембран, липидов, нуклеиновых кислот, белков, компонентов внеклеточного матрикса [17,18,20]. Одним из продуцентов активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (АФА) является ксантиноксидоредуктаза (КОР) [14]. Провоспалительные цитокины, в том числе фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1, интерлейкин-6, играющие при РА ключевую роль, регулируют активность КОР на транскрипционном и посттрансляционном уровнях, способствуя повышению ее экспрессии и трансформации гидрогеназной формы в оксидазную [7,12].

Цель исследования: получение представлений об изменениях активности КОР в плазме крови и лизатах эритроцитов при РА.

Материалы и методы. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Збо-

ровского». В исследование включены 77 больных ревматологического отделения ГУЗ «ГКБСМП № 25» г. Волгограда с верифицированным, в соответствии с критериями ACR/EULAR (2010 г.), диагнозом РА [11]. Клиническая характеристика группы представлена в таблице 1. Контрольная группа, сравнимая по полу и возрасту с основной, была представлена 35 практически здоровыми людьми (средний возраст 39 (34; 46) лет).

Таблица 1.

Клиническая характеристика больных РА

Показатели		Больные РА (n=77)
Пол, n (%):	мужской	20 (26)
	женский	57 (74)
Средний возраст (лет), Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		45 (37; 49)
Длительность болезни (лет), Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		8 (6; 10)
Серопозитивность по РФ, n (%)		59 (76,6)
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)		69 (89,6)
Наличие системных проявлений, n (%)		32 (41,6)
Наличие анемии, n (%)		24 (31,2)
Активность по DAS 28, n (%):	I	16 (20,8)
	II	49 (63,6)
	III	12 (15,6)
Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру), n (%):	I	7 (9,1)
	II	39 (50,6)
	III	24 (31,2)
	IV	7 (9,1)
Функциональный класс, n (%)	II	30 (39,0)
	III	40 (51,9)
	IV	7 (9,1)

Примечание: DAS 28 – disease activity score, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

Эритроциты выделяли из периферической крови по методике А. Вёуш [6] в градиенте плотности 1,077-1,079 г/мл, созданном с использованием препарата Lymphosep (MP Biomedicals LLC). Лизаты эритроцитов получали при трехкратном замораживании-оттаивании с последующим центрифугированием. Активность дегидрогеназной (ксантиндегидрогеназа (КДГ); ЕС 1.17.1.4) и оксидазной (ксантинооксидаза (КО); ЕС 1.17.3.2) форм КОР определяли в плазме крови и лизатах эритроцитов спектрофотометрически по ранее описанным методикам и выражали в нмоль/мин/

мл [10]. Активность энзимов в лизатах нормировали из расчета на содержание эритроцитов до лизиса 1×10^9 клеток/мл.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы STATISTICA 6. Результаты выражали в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q25; Q75)). Значимость различий количественных данных оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Для описания взаимосвязи признаков применяли коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Различия рассматривались как статистически достоверные при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В лизатах эритроцитов и плазме крови практически здоровых людей нами не было выявлено зависимости активности включенных в исследование энзимов от пола и возраста, в связи с чем данные показатели не учитывались при анализе результатов, полученных в группе больных РА. Референтные пределы активности КО и КДГ представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Референтные интервалы активности энзимов в крови здоровых людей (95-перцентильный интервал)

Энзим	Плазма	Лизаты эритроцитов
КО	2,29 — 4,31	20,62 — 25,46
КДГ	4,52 — 5,97	41,89 — 55,04

У больных РА (всей группы), по сравнению со здоровыми лицами, более высокая активность КО наблюдалась как в плазме крови, так и в лизатах эритроцитов, что сопровождалось снижением активности КДГ, хотя достоверным оно было только в эритроцитах (таблица 3).

Таблица 3.

Активность энзимов в зависимости от клинических проявлений РА

КО	Плазма		Лизаты эритроцитов	
	КДГ	КО	КДГ	КО
Здоровые, n=35	3,28 (3,05; 3,38) ^{1,5,9,13}	5,30 (4,83; 5,41) ^{2,6,10,14}	23,51 (22,35; 24,57) ^{3,7,11,15}	50,13 (47,52; 52,11) ^{4,8,12,16}
РА (вся группа), n=77	5,50 (4,91; 6,10) ¹	4,88 (4,43; 5,31) ²	29,20 (25,43; 32,66) ³	32,47 (26,66; 39,21) ⁴
	$p^1 < 0,001$	$p^2 = 0,059$	$p^3 < 0,001$	$p^4 < 0,001$

Окончание табл. 3.

Актив- ность по DAS 28	I, n=16	4,50 (3,83; 4,99) ⁵	5,58 (5,17; 5,96) ⁶	23,50 (22,74; 24,55) ⁷	44,96 (40,79; 50,65) ⁸
	II, n=49	5,77 (5,46; 6,12) ⁹	4,92 (4,54; 5,41) ¹⁰	30,35 (27,73; 32,52) ¹¹	30,49 (27,66; 33,31) ¹²
	III, n=12	7,07 (6,85; 7,11) ¹³	4,74 (4,46; 4,89) ¹⁴	37,09 (36,36; 37,71) ¹⁵	18,81 (18,21; 19,11) ¹⁶
		$p^5 < 0,001$ $p^9 < 0,001$ $p^{13} < 0,001$	$p^6 = 0,021$ $p^{10} = 0,035$ $p^{14} < 0,001$	$p^7 = 0,833$ $p^{11} < 0,001$ $p^{15} < 0,001$	$p^8 = 0,024$ $p^{12} < 0,001$ $p^{16} < 0,001$
Наличие системных проявлений, n=32	6,13 (5,81; 6,58) ¹⁷	5,60 (5,28; 6,10) ¹⁸	31,18 (28,49; 34,51) ¹⁹	29,25 (26,29; 36,98) ²⁰	
Без системных проявлений, n=45	5,38 (4,74; 5,91) ¹⁷	4,60 (4,28; 4,81) ¹⁸	29,02 (25,35; 31,38) ¹⁹	38,75 (30,95; 44,14) ²⁰	
		$p^{17} < 0,001$	$p^{18} = 0,021$	$p^{19} < 0,001$	$p^{20} = 0,002$
Рентгенологическая стадия	I, n=7	4,93 (3,90; 5,57) ^{21,25}	4,24 (3,88; 4,76) ^{22,26}	27,78 (23,75; 29,09) ^{23,27}	46,70 (22,27; 70,53) ^{24,28}
	II, n=39	5,47 (4,92; 6,14) ^{21,29}	5,12 (4,48; 5,34) ^{22,30}	29,13 (57,61; 32,40) ^{23,31}	34,67 (26,33; 42,21) ^{24,32}
	III, n=24	5,91 (5,45; 6,21) ^{25,29}	4,67 (4,37; 4,86) ^{26,30}	31,40 (29,21; 32,96) ^{27,31}	26,51 (23,57; 31,57) ^{28,32}
	IV, n=7	5,35 (4,93; 5,69)	5,25 (4,66; 5,82)	29,55 (27,39; 34,28)	29,38 (22,03; 41,18)
		$p^{21} = 0,043$ $p^{25} = 0,012$ $p^{29} = 0,078$	$p^{22} = 0,025$ $p^{26} = 0,139$ $p^{30} = 0,083$	$p^{23} = 0,039$ $p^{27} = 0,002$ $p^{31} = 0,042$	$p^{24} = 0,204$ $p^{28} = 0,048$ $p^{32} = 0,003$
Функциональный класс	II, n=30	5,17 (4,78; 5,52)	4,67 (4,21; 5,23)	26,46 (24,76; 28,53)	40,68 (34,84; 48,45)
	III, n=40	6,14 (5,73; 6,50)	5,02 (4,65; 5,54)	30,34 (28,56; 33,78)	27,76 (20,88; 29,23)
	IV, n=7	6,46 (6,03; 7,75)	5,00 (4,62; 5,21)	42,97 (42,06; 45,48)	23,07 (20,79; 27,60)

Исходя из того, что, являясь системным заболеванием, РА характеризуется клиническим многообразием, изменения активности энзимов системы КОР были проанализированы в зависимости от его клинических особенностей. Были выявлены корреляции между обеими формами фермента как в плазме крови, так и лизатах эритроцитов с активностью РА, наличием внесуставных проявлений, функциональным классом испытуемых (таблица 4).

При I степени активности РА в плазме больных, в сравнении с контрольной группой, выявлено одновременное повышение активности КО и КДГ (таблица 3). Между активностями оксидазной и дегидрогеназной

форм КОР выявлена прямая взаимосвязь ($\rho=0,48$, $p=0,023$). При этом энзимные показатели превышали верхние границы нормальных значений: активность КО в 53,3% случаев, активность КДГ – в 33,3%. В лизатах эритроцитов больных данной подгруппы активность КО не отличалась от показателей здоровых лиц, в то время как в эритроцитах начиналось снижение активности КДГ (таблица 3). Показатели активности КДГ в 26,7% случаев были ниже, а в 20% выше границ нормы, в то время как активность КО за них не выходила.

Таблица 4.

Взаимосвязь между активностью энзимов и клиническими особенностями РА

	Плазма		Лизаты эритроцитов	
	КО	КДГ	КО	КДГ
Активность по DAS 28	0,83 $p<0,001$	-0,43 $p<0,001$	0,81 $p<0,001$	-0,80 $p<0,001$
Наличие системных проявлений	-0,49 $p<0,001$	-0,79 $p<0,001$	-0,26 $p=0,020$	0,36 $p=0,001$
Рентгенологическая стадия	0,09 $p=0,449$	0,09 $p=0,456$	0,21 $p=0,068$	-0,33 $p=0,003$
Функциональный класс	0,66 $p<0,001$	0,21 $p=0,070$	0,69 $p<0,001$	-0,64 $p<0,001$

В плазме больных РА со II степенью активности процесса, по сравнению со здоровыми, выявлено значительное повышение активности КО и снижение активности КДГ (таблица 3). Активность КО в 100% случаев превышала верхнюю границу нормы, активность КДГ в 24,5% случаев была ниже и в 6,1% случаев выше уровня здоровых людей. При этом, в отличие от контроля, в лизатах эритроцитов определялась более высокая активность КО и более низкая активность КДГ (таблица 3). Активности обоих ферментов в большинстве случаев отклонялись от границ нормы: активность КО в 81,6% случаев, а активность КДГ у всех больных. В лизатах эритроцитов выявлена достоверная обратная взаимосвязь между активностями КО и КДГ ($\rho=-0,59$, $p=0,003$).

Для III степени активности РА были характерны повышенная активность КО и сниженная активность КДГ в плазме крови (таблица 3). Превышение уровня нормальных значений активности КО отмечалось у 100% больных, активность КДГ была снижена у 45,5% пациентов и ни у одного больного не была повышенной. В лизатах эритроцитов, по сравнению с контролем, наблюдалось повышение активности КО и снижение актив-

ности КДГ. У всех больных активность КО превышала верхний уровень нормы, а активность КДГ в 100% случаев была ниже уровня здоровых лиц. Обратные взаимосвязи между обеими формами КОР выявлены как в плазме, так и в лизатах эритроцитов ($\rho=-0,33$, $p=0,004$ и $\rho=-0,79$, $p=0,020$).

Обращает на себя внимание, что увеличение активности патологического процесса характеризовалось прогрессирующим снижением активности КДГ на фоне повышения активности КО в обеих средах (таблицы 3, 4).

Корреляционные связи между активностью одноименных энзимов в плазме и лизатах эритроцитов, имевшие достоверность при II и III степени активности РА, носили прямой характер: повышение активности КО в эритроцитах сопровождалось повышением активности энзима в плазме, а снижение активности КДГ в эритроцитах происходило на фоне снижения ее плазменной активности (таблица 5).

Таблица 5.

Корреляции между активностями одноименных энзимов в плазме и лизатах эритроцитов больных в зависимости от степени активности РА

Активность по DAS 28	КДГ	КО
I	- 0,12 ($p=0,226$)	0,14 ($p=0,429$)
II	0,39 ($p=0,015$)	0,69 ($p=0,011$)
III	0,35 ($p=0,025$)	0,81 ($p=0,034$)

Внесуставные проявления имеют важное значение в клинической картине РА, часто ассоциируются с более тяжелым течением и быстрым прогрессирующим эрозивно-деструктивным процессом [2]. В нашем исследовании группы больных с системными проявлениями РА и без них были сопоставимы по активности патологического процесса. При этом у больных, имеющих системные проявления заболевания, по сравнению с больными без таковых, в плазме крови была выше активность обеих форм КОР, в лизатах эритроцитов – ниже активность КДГ и выше активность КО (таблица 3). Поскольку плазма крови является интегральным показателем, отражающим происходящие в тканях организма метаболические сдвиги, выявленные нами изменения служат аргументом в пользу роста напряженности процессов в ферментном звене оксидантной системы на фоне присоединения к клинической картине болезни внесуставных поражений [9]. Наблюдавшийся в эритроцитах сдвиг ферментативной активности КОР в сторону оксидазной формы свидетельствует о нарастании продукции АФК, которые, оказывая повреждающее действие на мембраны и клеточное содержимое, могут способствовать укорочению жизни дан-

ных форменных элементов. По данным литературы, АФК, генерируемые КОР (в большей степени в форме оксидазы), также принимают участие в мобилизации железа из ферритина в печени и абсорбции железа в слизистой оболочке кишечника [13]. Можно предположить, что повышение активности КОР служит одним из факторов, оказывающих влияние на количественный и качественный состав эритроцитов при РА.

Рентгенологические стадии при РА являются отражением выраженности деструктивных процессов в структурах суставов. В их основе лежит прогрессирующее хроническое воспаление, которое развивается в синовиальной оболочке и сопровождается разрушением хрящевой и костной ткани с образованием эрозий. Период наиболее активного формирования эрозий суставных поверхностей костей соответствует II и III рентгенологическим стадиям. В отличие от них, IV стадия, при которой также выявляются множественные эрозии, характеризуется преобладанием склеротических процессов с образованием фиброзно-костных анкилозов. В нашем исследовании достоверная взаимосвязь со стадией поражения суставов была выявлена только для активности КДГ лизатов эритроцитов (таблица 4). Тем не менее, при детальном анализе полученных данных прослеживались некоторые тенденции (таблица 3). Так, в плазме крови больных с I рентгенологической стадией поражения суставов, по сравнению со II стадией, оказались ниже активность КО, КДГ, по сравнению с III стадией, – ниже активность КО. В лизатах эритроцитов при I стадии, также как и при II стадии, по сравнению с III стадией, была ниже активность КО и выше активность КДГ. Согласно полученным данным, наиболее высокие значения активности оксидазной формы КОР соответствовали II и III рентгенологическим стадиям. Таким образом, генерируемые энзимом АФК, по-видимому, могут принимать участие в резорбтивных процессах и поддержании воспаления в суставах при РА.

Функциональный класс при РА отражает сохранность способности пациентов к осуществлению профессиональной, непрофессиональной деятельности, самообслуживанию и в целом характеризует определенный уровень качества жизни. Очевидно, что он ассоциирован с тяжестью клинической картины, которая определяется активностью патологического процесса, наличием внесуставных проявлений, выраженностью костно-резорбтивных процессов. Это нашло отражение и при анализе зависимости активности энзимов от функционального класса испытуемых. Было выявлено, что более высокий функциональный класс характеризовался более высокой активностью КО в плазме крови и эритроцитах, более низкой активностью КДГ в эритроцитах (таблицы 3,4).

Заключение

Согласно современным представлениям, РА не входит в группу болезней, в патогенезе которых ведущую роль играет окислительный стресс [8]. В то же время в литературе представлены данные об его участии в развитии и прогрессировании данного заболевания [15, 18, 21]. Полученные нами результаты согласуются с ними и свидетельствуют об изменениях в ферментной системе КОР, проявляющихся в сопряженном с тяжестью клинических проявлений РА ростом активности оксидазной формы фермента, ответственной за гиперпродукцию АФК. Наряду с этим, следует отметить, что определенный вклад в образование АФК в условиях окислительного стресса может вносить и КДГ, которая также способна восстанавливать кислород, но менее эффективно по сравнению с оксидазной формой. Помимо этого, в условиях низкого рН и гипоксии, развивающихся в тканях в условиях воспаления, обе формы КОР могут проявлять NADH-оксидазную и нитратредуктазную активности, в результате чего не только усиливается продукция АФК, но также образуются АФА [13,16]. Усиление под воздействием АФК и АФА процессов свободнорадикального окисления запускает метаболические каскады, которые ведут к повреждению клеток, их преждевременной гибели, способствуют эндотелиальной дисфункции, образованию внеклеточных ловушек нейтрофилов, поддерживающих хроническое воспаление и деструкцию в суставах, других органах и системах.

Список литературы

1. Активность ферментов прооксидантной и антиоксидантной систем в плазме крови больных ревматоидным артритом / Бедина С.А., Трофименко А.С., Мозговая Е.Э., Спицина С.С., Мамус М.А., Тихомирова Е.А. // Якутский медицинский журнал. 2020. № 2. С. 28-30. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2020.70.08>
2. Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Системные проявления ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51, № 1. С. 76-80. <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/1116>
3. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46, № 1. С. 32–39. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>
4. Зинчук И.Ю., Амирджанова В.Н. Социальное бремя ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2014. № 3. С. 331–335. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-663-672>

5. Клиническая характеристика трех кагорт раннего ревматоидного артрита с поздним началом (в возрасте 50 лет и старше). Обобщение 40-летнего опыта / Сатыбалдыев А.М., Демидова Н.В., Гриднева Г.И., Никишина Н.Ю., Герасимова Е.В., Гукасян Д.А., Касумова К.А., Лучихина Е.Л., Мисиюк А.С., Оскилко Т.Г., Румянцева О.А., Злепко Е.А., Тюрина Л.Н., Федоренко Е.В., Шорникова Н.В., Насонов Е.Л. // Научно-практическая ревматология. 2020. Т. 58, № 2. С. 140-146. <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2868>
6. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике: В 2 т. [Под ред. А.И. Карпищенко]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. Т. 2. 792 с.
7. Результаты исследования эффективности и безопасности немедицинского переключения с оригинального препарата ритуксимаб на биоаналог у пациентов с ревматоидным артритом (исследование АМБИРА) / Королев М.А., Убшаева Ю.Б., Банщикова Н.Е., Летягина Е.А., Муллагалиев А.А. // Научно-практическая ревматология. 2020. Т. 58, № 6. С. 663–672. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-663-672>
8. Рыбакова А.А., Платонова Н.М., Трошина Е.А. Оксидативный стресс и его роль в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. 2019. Т. 65, № 6. С. 451-457. <https://doi.org/10.14341/probl11827>
9. Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., Смирнов В.Ю. Свободные аминокислоты плазмы крови как интегральный показатель метаболических нарушений при длительном поступлении в организм малых доз ацетата свинца // Проблемы здоровья и экологии. 2017. № 2. С. 67-71. <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1793>
10. Энзимодиагностика активности патологического процесса при ревматоидном артрите / Мозговая Е.Э., Мартемьянов В.Ф., Стажаров М.Ю., Бедина С.А. // Врач-аспирант. 2011. № 4. С. 45-50.
11. Aletaha D., Neogri T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Arthritis Rheumatology, 2010, vol. 62, no. 9, pp. 2569-2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
12. Battelli M.G., Bolognesi A., Polito L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: New emerging roles for a multi-tasking enzyme // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 2014, vol. 1842, issue 9, pp. 1502-1517. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.05.022>
13. Battelli M.G., Bortolotti M., Polito L., Bolognesi A. Metabolic syndrome and cancer risk: The role of xanthine oxidoreductase // Redox Biology, 2019 Feb, vol. 21, 101070. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101070>

14. Battelli M.G., Polito L., Bortolotti M., Bolognesi A. Xanthine Oxidoreductase-Derived Reactive Species: Physiological and Pathological Effects // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, vol. 2016, 3527579. <https://doi.org/10.1155/2016/3527579>
15. Çimen M.Y., Çimen Ö.B., Kaçmaz M., Öztürk H.S., Yorgancıoğlu R., Durak İ. Oxidant/antioxidant status of the erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis // *Clinical Rheumatology*, 2000, vol. 19, no. 4, pp. 275-277. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1611-2>
16. Fearon, U., Canavan, M., Biniiecka, M. et al. Hypoxia, mitochondrial dysfunction and synovial invasiveness in rheumatoid arthritis // *Nature Reviews Rheumatology*, 2016, vol. 12, pp. 385–397. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.69>
17. da Fonseca L.J.S., Nunes-Souza V., Goulart M.O.F., Rabelo L.A. Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis: What the Future Might Hold regarding Novel Biomarkers and Add-On Therapies // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019 Dec, vol. 14, 7536805. <https://doi.org/10.1155/2019/7536805>
18. Mateen S., Moin S., Khan A.Q., Zafar A., Fatima N. Increased Reactive Oxygen Species Formation and Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis // *PLOS ONE*, 2016, vol. 11, no. 4, e0152925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152925>
19. McInnes I.B., Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis // *Lancet*, 2017, vol. 389, issue 10086, pp. 2328–2337. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31472-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31472-1)
20. Smallwood M.J., Nissim A., Knight A.R., Whiteman M., Haigh R., Winyard P.G. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases // *Free Radical Biology & Medicine*, 2018 Sep, vol. 125, pp. 3-14. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.086>
21. Staron A., Makosa G., Koter-Michalak M. Oxidative stress in erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology International*, 2012, vol. 32, pp. 331-334. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1611-2>

Referenses

1. Bedina S.A., Trofimenko A.S., Mozgovaya E.E., Spitsina S.S., Mamus M.A., Tikhomirova E.A. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*, 2020, no. 2, pp. 28-30. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2020.70.08>
2. Bestaev D.V., Karateev D.E., Nasonov E.L. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2013, vol. 51, no. 1, pp. 76-80. <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1116>
3. Galushko E.A., Nasonov E.L. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*, 2018, vol. 46, no. 1, pp. 32–39. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>

4. Zinchuk I.Yu., Amirdzhanova V.N. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2014, no. 3, pp. 331–335. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-663-672>
5. Satybaldyev A.M., Demidova N.V., Gridneva G.I., Nikishina N.Yu., Gerasimova E.V., Gukasyan D.A., Kasumova K.A., Luchikhina E.L., Mi-siyuk A.S., Oskillo T.G., Rumyantseva O.A., Zlepko E.A., Tyurina L.N., Fedorenko E.V., Shornikova N.V., Nasonov E.L. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2020, vol. 58, no. 2, pp. 140-146. <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2868>
6. Karpishchenko A.I. *Meditsinskie laboratornye tekhnologii: Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike* [Medical laboratory technology: Guidelines for clinical laboratory diagnosis]. M.: GEOTAR-Media, 2013, vol. 2, 792 p.
7. Korolev M.A., Ubshaeva Yu.B., Banshchikova N.E., Letyagina E.A., Mullagaliev A.A. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2020, vol. 58, no. 6, pp. 663–672. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-663-672>
8. Rybakova A.A., Platonova N.M., Troshina E.A. *Problemy endokrinologii*, 2019, vol. 65, no. 6, pp. 451-457. <https://doi.org/10.14341/probl11827>
9. Sheybak V.M., Pavlyukovets A.Yu., Smirnov V.Yu. *Problemy zdorov'ya i ekologii*, 2017, no. 2, pp. 67-71. <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1793>
10. Mozgovaya E.E., Martem'yanov V.F., Stazharov M.Yu., Bedina S.A. *Vrach-aspirant*, 2011, no. 4, pp. 45-50.
11. Aletaha D., Neogri T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatology*, 2010, vol. 62, no. 9, pp. 2569-2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
12. Battelli M.G., Bolognesi A., Polito L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: New emerging roles for a multi-tasking enzyme. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2014, vol. 1842, issue 9, pp. 1502-1517. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.05.022>
13. Battelli M.G., Bortolotti M., Polito L., Bolognesi A. Metabolic syndrome and cancer risk: The role of xanthine oxidoreductase. *Redox Biology*, 2019 Feb, vol. 21, 101070. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101070>
14. Battelli M.G., Polito L., Bortolotti M., Bolognesi A. Xanthine Oxidoreductase-Derived Reactive Species: Physiological and Pathological Effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, vol. 2016, 3527579. <https://doi.org/10.1155/2016/3527579>
15. Çimen M.Y., Çimen Ö.B., Kaçmaz M., Öztürk H.S., Yorgancıoğlu R., Durak İ. Oxidant/antioxidant status of the erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 2000, vol. 19, no. 4, pp. 275-277. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1611-2>

16. Fearon, U., Canavan, M., Biniiecka, M. et al. Hypoxia, mitochondrial dysfunction and synovial invasiveness in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 2016, vol. 12, pp. 385–397. <https://doi.org/10.1038/nr-rheum.2016.69>
17. da Fonseca L.J.S., Nunes-Souza V., Goulart M.O.F., Rabelo L.A. Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis: What the Future Might Hold regarding Novel Biomarkers and Add-On Therapies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019 Dec, vol. 14, 7536805. <https://doi.org/10.1155/2019/7536805>
18. Mateen S., Moin S., Khan A.Q., Zafar A., Fatima N. Increased Reactive Oxygen Species Formation and Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis. *PLOS ONE*, 2016, vol. 11, no. 4, e0152925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152925>
19. McInnes I.B., Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2017, vol. 389, issue 10086, pp. 2328–2337. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31472-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31472-1)
20. Smallwood M.J., Nissim A., Knight A.R., Whiteman M., Haigh R., Winyard P.G. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases. *Free Radical Biology & Medicine*, 2018 Sep, vol. 125, pp. 3-14. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.086>
21. Staron A., Makosa G., Koter-Michalak M. Oxidative stress in erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 2012, vol. 32, pp. 331-334. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1611-2>

ВКЛАД АВТОРОВ

Мозговая Е.Э.: общая концепция исследования, интерпретация данных, написание текста статьи.

Бедина С.А.: интерпретация данных, написание текста статьи.

Трофименко А.С.: планирование исследования, редактирование рукописи статьи, руководство.

Мамус М.А.: получение клинико-экспериментальных данных, статистическая обработка данных.

Спицина С.А.: получение клинико-экспериментальных данных, статистическая обработка данных.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elena E. Mozgovaya: conceptualization, data interpretation, original draft preparation.

Svetlana A. Bedina: data interpretation, original draft preparation.

Maria A. Mamus: data acquisition and curation, formal analysis.

Andrew S. Trofimenko: conceptualization and methodology, pre-publication review & editing, supervision.

Svetlana S. Spitsina: data acquisition and curation, formal analysis.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Мозговая Елена Эдуардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинико-биохимической лаборатории

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

*ул. им. Землячки, 76, г. Волгоград, 400138, Российская Федерация
nauka@pebma.ru*

Бедина Светлана Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник клинико-биохимической лаборатории

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

*ул. им. Землячки, 76, г. Волгоград, 400138, Российская Федерация
clinicalbiochemistry@yandex.ru*

Мамус Мария Анатольевна, младший научный сотрудник клинико-биохимической лаборатории

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

*ул. им. Землячки, 76, г. Волгоград, 400138, Российская Федерация
m.matus@yandex.ru*

Трофименко Андрей Степанович, к.м.н., заведующий клинико-биохимической лабораторией

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

*ул. им. Землячки, 76, г. Волгоград, 400138, Российская Федерация
a.s.trofimenko@mail.ru*

Спицина Светлана Сергеевна, младший научный сотрудник клинико-биохимической лаборатории

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт клинической и эксперимен-
тальной ревматологии им. А.Б. Зборовского»
ул. им. Землячки, 76, г. Волгоград, 400138, Российская Федерация
svetlanahime@yandex.ru*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Elena E. Mozgovaya, Cand.Med.Sci., Lead Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemistry
*Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky
76, Zemlyachki Str., Volgograd, 400138, Russian Federation
nauka@pebma.ru
SPIN-code: 5809-3703
ORCID: 0000-0003-0373-5072
ResearcherID: L-1432-2017
Scopus Author ID: 6507858273*

Svetlana A. Bedina, Cand.Med.Sci., Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemistry
*Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky
76, Zemlyachki Str., Volgograd, 400138, Russian Federation
clinicalbiochemistry@yandex.ru
SPIN-code: 2228-6518
ORCID: 0000-0002-5316-0185
ResearcherID: J-6912-2018
Scopus Author ID: 36084177000*

Maria A. Mamus, Junior Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemistry
*Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky
76, Zemlyachki Str., Volgograd, 400138, Russian Federation
m.mamus@yandex.ru
SPIN-code: 5119-9808
ORCID: 0000-0002-5488-1451
ResearcherID: AAK-1268-2021*

Andrew S. Trofimenko, Cand.Med.Sci., Managing Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemistry

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky

76, Zemlyachki Str., Volgograd, 400138, Russian Federation

a.s.trofimenko@mail.ru

SPIN-code: 4890-3630

ORCID: 0000-0002-1627-8483

ResearcherID: K-9126-2017

Svetlana S. Spitsina, Junior Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemistry

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky

76, Zemlyachki Str., Volgograd, 400138, Russian Federation

svetlanahime@yandex.ru

SPIN-code: 2072-1614

ORCID: 0000-0001-5127-611X