

Сравнительная характеристика профилей ксантиноксидоредуктазы крови при дискоидной и системной красной волчанке

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

*НИИ клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского
400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76*

Резюме

Дискоидная (ДКВ) и системная красная волчанка (СКВ) являются хроническими воспалительными заболеваниями соединительной ткани. Наряду с патогенетическими особенностями они имеют общие черты. В патогенезе ДКВ и СКВ участвуют иммунные нарушения и окислительный стресс, развитие которого тесно связано с активацией ферментной системы ксантиноксидоредуктазы (КОР). Цель исследования – выявить особенности профилей активности КОР крови при ДКВ и СКВ. **Материал и методы.** В исследование включены 31 больной ДКВ, 56 больных СКВ, 35 практически здоровых лиц. В плазме, лизатах лимфоцитов, лизатах эритроцитов изучали активность двух конвертируемых форм КОР: ксантиндегидрогеназы (КСДГ; КФ 1.17.1.4) и ксантиноксидазы (КСО; КФ 1.17.3.2). Уровень мочевой кислоты определяли в плазме. **Результаты и их обсуждение.** В отличие от контроля, при ДКВ в плазме крови наблюдалось повышение активности КСО и снижение активности КСДГ, в лизатах лимфоцитов – уменьшение активности обеих форм КОР. Вне зависимости от активности СКВ, при ДКВ в плазме крови была меньше активность КСО, в лизатах лимфоцитов больше активность КСО, КСДГ. Активность КСДГ в плазме крови и КСО в лизатах эритроцитов при ДКВ была ниже, чем при I степени активности СКВ, но выше, чем при II и III степени. Активность КСДГ в лизатах эритроцитов при ДКВ была больше, чем у больных с I и II степенью активности СКВ, но меньше, чем при III степени активности. Уровень мочевой кислоты в плазме при ДКВ не отличался от контрольных значений, ее содержание увеличивалось при II и III степени активности СКВ. **Заключение.** Сдвиги активности КОР в плазме крови и лизатах лимфоцитов при ДКВ и СКВ носят однонаправленный характер, но более выражены при системной форме заболевания. Таким образом, ДКВ и СКВ характеризуются общностью изменений активности КОР, в то же время профили КОР крови имеют свойственные нозологии отличительные черты.

Ключевые слова: дискоидная красная волчанка, системная красная волчанка, ксантиноксидоредуктаза, ксантиноксидаза, ксантиндегидрогеназа, мочевая кислота, кровь.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Мозговая Е.Э., e-mail: nauka@pebma.org

Для цитирования: Мозговая Е.Э., Бедина С.А., Трофименко А.С., Спицина С.С., Мамус М.А., Зборовская И.А. Сравнительная характеристика профилей ксантиноксидоредуктазы крови при дискоидной и системной красной волчанке. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(6):155–163. doi: 10.18699/SSMJ20230619

Comparative characteristics of blood xanthine oxidoreductase profiles in discoid and systemic lupus erythematosus

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

*Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy
400138, Volgograd, Zemlyachki st., 76*

Abstract

Discoid (DLE) and systemic lupus erythematosus (SLE) are chronic inflammatory diseases of the connective tissue. Along with pathogenetic features, they have common characteristics. Immune disorders and oxidative stress are involved in pathogenesis of DLE and SLE. Development of oxidative stress is closely associated with the activation of xanthine oxidoreductase (XOR) enzyme system. Aim of the study was to reveal the features of XOR activities profiles in blood of DLE and systemic lupus erythematosus (SLE) patients. **Material and methods.** 31 patients with DLE, 56 patients with SLE, 35 apparently healthy individuals were enrolled in study. The activities of two convertible forms of XOR (xanthine dehydrogenase (XDG; EC 1.17.1.4) and xanthine oxidase (XO; EC 1.17.3.2)) were measured in plasma, lysed WBC and lysed RBC. The level of uric acid (UA) was determined in plasma. **Results and discussion.** In contrast to the control, XO activity was higher and XDG activity was lower in plasma of DLE patients; activities of both XOR forms were decreased in lysed lymphocytes. Activity of XO was lower in plasma, XO and XDG activities were higher in lysed lymphocytes in DLE regardless of the SLE activity. XDG activity in plasma of and XO activity in lysed erythrocytes DLE patients was lower than in low activity SLE, but higher than in the subgroup with moderate and high disease activity. XDG activity of lysed erythrocytes in DLE was higher than in patients with low and moderate SLE activities, but lower than in patients with high diseases activity. Uric acid content in plasma of DLE patients was not differ from the control values, its level was increased at II and III degrees of SLE activity. **Conclusions.** Changes in XOR activity in plasma and lysed WBC in DLE and SLE are unidirectional, but are more pronounced in the systemic form of the disease. Thus, DLE and SLE are characterized by some common changes in XOR activity, at the same time, XOR blood profiles have distinctive features, which are characteristic for nosology.

Key words: discoid lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, xanthine oxidoreductase, xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase, uric acid, blood.

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

Correspondence author: Mozgovaya E.E., e-mail: nauka@pebma.org

Citation: Mozgovaya E.E., Bedina S.A., Trofimenko A.S., Spitsina S.S., Mamus M.A., Zborovskaya I.A. Comparative characteristics of blood xanthine oxidoreductase profiles in discoid and systemic lupus erythematosus. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(6):155–163 [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230619

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений, в основе которых лежит иммуновоспалительное повреждение тканей и органов [1]. Около 75 % лиц с СКВ имеют поражения кожи, которые могут как возникать в дебюте заболевания, так и присоединяться по мере его развития [2]. В то же время некоторые варианты кожной красной волчанки (ККВ) нередко являются самостоятельной нозологией. При этом в отличие от СКВ не выявляются признаки поражения внутренних органов и в большинстве случаев не определяются антинуклеарные антитела. Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям, выделяют острую, подострую и хроническую ККВ [3]. За рубежом общепризнанной является классификация J. Gilliam и R. Sontheimer [4].

При большинстве вариантов ККВ гистологически обнаруживается поверхностный дерматит с лимфогистиоцитарной воспалительной инфильтрацией [5–7]. Подробное описание патоморфологической картины ККВ представлено в статье А.А. Шумиловой с соавт. [8]. Наиболее частым

вариантом хронической ККВ является дискоидная красная волчанка (ДКВ), составляющая около 73 % случаев кожных поражений при ККВ [8]. Проявления ДКВ включены в состав используемых в настоящее время критериев диагностики СКВ [1, 9]. При диагностировании в качестве самостоятельного заболевания ДКВ имеет по МКБ-10 код L93.0. Типичные дискоидные элементы в какой-то момент болезни могут возникнуть у 25 % пациентов с СКВ. У 1–15 % пациентов с ДКВ может развиться СКВ [2, 10, 11]. 10–20 % больных ДКВ, имеющих сопутствующие артралгии, со временем начинают соответствовать классификационным критериям СКВ [5]. Распространенная ДКВ связана с риском трансформации в СКВ примерно в 28 % случаев [1]. Несмотря на более оптимистичный по сравнению с СКВ прогноз жизни, хронические кожные поражения при ДКВ примерно в 2–3 % случаев могут малигнизироваться в плоскоклеточную карциному [12].

В литературе представлены сведения, отражающие как общие патогенетические черты ДКВ и СКВ, так и основные их различия. В то время как в возникновении и развитии СКВ важную роль играют эстрогены, ДКВ считается эстроген-независимой патологией. Так, соотношение женщин и мужчин репродуктивного возраста с ДКВ состав-

ляет (2–4):1, что значительно меньше аналогичного соотношения (8–15):1 при СКВ [2]. Воздействие излучения УФ-В (длина волны 290–320 нм) и УФ-А2 (длина волны 320–340 нм) вызывает и усугубляет повреждение кожи как при СКВ, так и при ДКВ [2].

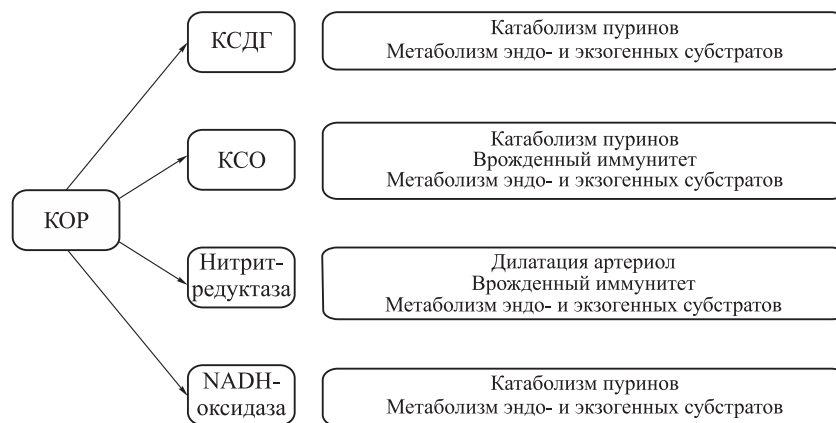
СКВ характеризуется нарушением активации клеточного и гуморального иммунитета, гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к ядерным антигенам, патологической активацией классического пути системы комплемента, формированием иммунных комплексов с нарушением их клиренса, врожденными или индуцированными дефектами программированной гибели клеток (апоптоз, аутофагия, нетоз) [2, 13]. Особенно значимую роль в патогенезе СКВ, как принято считать, играют интерферон-альфа и интерлейкин-6; в противоположность этому, при ДКВ показана важная роль интерферона-лямбда [14–16].

В патогенез хронической ККВ вовлечено множество процессов, опосредованных активацией генов, контролирующих процессы апоптоза, протеолитическую деградацию клеточных белков, интерферонзависимое подавление трансляции и активность иммунного ответа. Обнаружено четыре транскрипционно активных хромосомных региона: 3p21-p21.3 (гены *GLB1*, *CX3CR1*, *CCR2* и *RHOA*), 5q31-q32 (гены *H2AFY*, *CTNNA1* и *CD14*), 15q14-q21.1 (гены *TMEM87A*, *EIF3J* и *SPG11*) и 22q13.1-q13.2 (гены *HMOX1*, *LGALS2*, *LGALS1*, *ATF4* и *APOBEC3G*) [17]. Ведущая роль в развитии данной патологии принадлежит аутореактивным Т-лимфоцитам и натуральным киллерам. При этом на фоне нормального содержания Т-регуляторных клеток в периферической крови их количество и активность в коже уменьшается, что сопровождается снижением супрессорного влияния на CD4- и CD8-позитивные лимфоциты [14]. Обнаруживаемые в коже Th17, которые в

норме в ней не встречаются, продуцируют ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 с развитием в ткани аутовоспаления [18]. При ДКВ, в отличие от СКВ, в кожных воспалительных инфильтратах преобладают Th1-, а не Th17-клетки [19, 20].

Повышенное содержание антинуклеарных антител, антител к нативной ДНК, наличие антител к ядерному Sm-антигену, антифосфолипидных антител входят в диагностические критерии СКВ. Отрицательные результаты этих иммунологических тестов будут свидетельствовать в пользу ККВ [1, 3, 9]. Для дифференцирования ДКВ и СКВ также предложено использовать уровень антител к Ro/SS-A. Их отсутствие или низкий уровень чаще встречаются при ДКВ [2].

В литературе представлены данные, свидетельствующие, что в развитии СКВ участвует окислительный стресс [21–23]. Отмечена его вовлеченность и в патогенез хронической ККВ [17]. Интенсификация процессов свободнорадикального окисления, наряду со снижением резерва антиоксидантной защиты, приводит к повышению стационарной концентрации в тканях активных форм кислорода и азота (АФКА), которые повреждают биомолекулы и клеточные структуры как непосредственно, так и иницилируя процессы перекисного окисления липидов, стимулируя транскрипционный фактор NF-κB, контролирующий иммунный ответ, клеточный цикл, апоптоз. Будучи одним из общепризнанных источников АФКА, ксантиноксидоредуктаза (КОР) является частью прооксидантной системы организма. КОР представляет собой универсальную многофункциональную энзимную систему, обеспечивающую множество физиологических функций, и в то же время систему, вовлеченную в различные патологические процессы, испытывая влияние цитокинов, гормонов и других биологически активных веществ (рисунок). Продуцируемые в



Каталитическая активность и основные функции КОР [24]
Catalytic activity and main functions of XOR [24]

ходе катализируемых ею реакций АФКА способны вносить свой вклад как в реализацию адаптационно-приспособительных механизмов, так и в формирование патологических изменений.

Немногочисленные работы, посвященные изучению КОР при СКВ, констатируют увеличение активности оксидазной формы фермента в сыворотке крови [22, 25]. С ними согласуются опубликованные нами ранее результаты, описывающие особенности профилей КОР крови в зависимости от активности заболевания [26]. Учитывая, что патогенетические взаимосвязи и особенности ДКВ и СКВ требуют дальнейшего изучения [2], интерес представляет рассмотрение при ДКВ активности КОР, в том числе в сравнительном аспекте с системной формой заболевания. Цель исследования – выявить особенности профилей активностей КОР крови при ДКВ и СКВ.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. В него включены 31 больной ДКВ, 56 больных СКВ, 35 практически здоровых лиц (контрольная группа). Пациенты с ДКВ наблюдались дерматологом на базе ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1» амбулаторно. Больные СКВ находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25».

Критериями включения служили верифицированный диагноз ДКВ, согласно отечественным клиническим рекомендациям [3], или СКВ по критериям EULAR/ACR [9]; подписанное информированное согласие. Критерии исключения из исследования: возраст до 18 лет или после 65 лет; беременность или лактация; алкогольная и/или наркотическая зависимость; инфицирование вирусом иммунодефицита человека или возбудителями вирусных гепатитов В и С; наличие злокачественного новообразования любой локализации на момент отбора; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания и состояния (сахарный диабет 1 или 2 типа, стероидный; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса; 4–5-я стадия хронической болезни почек; хроническая дыхательная недостаточность II–III степени), требующие активного лечения. Характеристика группы больных ДКВ представлена в табл. 1, группы с СКВ – в табл. 2. Средний возраст контрольной группы составлял 39 (34; 46) лет (медиана (первый квартиль; третий квартиль)), она была представлена 19 (54,3 %) мужчинами и 16 (45,7 %) женщинами.

В плазме, лизатах лимфоцитов и лизатах эритроцитов спектрофотометрически измеряли активность двух конвертируемых форм КОР: ксантиндегидрогеназы (КСДГ; КФ 1.17.1.4) при помощи метода Z.J. Devenyi et al. и ксантиноксидазы (КСО; КФ 1.17.3.2) методом Н.М. Kalckar в модификации Е.Г. Дягиной. Детальное описание

Таблица 1. Характеристика больных ДКВ ($n = 31$)

Table 1. Characteristics of DLE patients ($n = 31$)

Показатель		Значение
Пол, n (%)	женский	19 (61,3)
	мужской	12 (38,7)
Средний возраст, лет		39,0 (36,0; 44,0)
Продолжительность болезни, лет		5,0 (3,0; 6,0)
Локализация кожных поражений, n (%)	щеки и спинка носа	10 (32,3)
	спинка носа	8 (25,8)
	лобная часть	3 (9,7)
	область под глазами	3 (9,7)
	ушные раковины	5 (16,1)
	шея	6 (19,4)
	красная кайма губ и/или слизистая оболочка полости рта	9 (29,0)
Кожный зуд, n (%)		23 (74,2)
Следы расчесов, n (%)		6 (19,4)
Артралгии в суставах кистей рук, n (%)		4 (12,9)
Положительный симптом Бенъе – Мещерского, n (%)		31 (100)
Положительный симптом «дамского каблука», n (%)		31 (100)
Признаки поражения внутренних органов, n (%)		0 (0)
Повышение уровня антинуклеарных антител, n (%)		0 (0)
Повышение уровня антител к двуспиральной ДНК, n (%)		0 (0)

Таблица 2. Характеристика больных СКВ ($n = 56$)Table 2. Characteristics of SLE patients ($n = 56$)

Показатель		Значение
Пол, n (%)	женский	51 (91,1)
	мужской	5 (8,9)
Средний возраст, лет		35 (31; 42)
Продолжительность болезни, лет		8 (5; 11)
Лихорадка, n (%)		31 (55,4)
Гематологические нарушения, n (%)	лейкопения	29 (51,8)
	лимфопения	25 (44,6)
	тромбоцитопения	18 (32,1)
	анемия	27 (48,2)
Нейропсихические нарушения, n (%)		15 (26,8)
Поражение кожи и слизистых оболочек, n (%)	безрубцовая алопеция	10 (17,9)
	язвы полости рта	4 (7,1)
	дискоидная ККВ	35 (62,5)
	подострая ККВ	3 (5,4)
	острая ККВ	2 (3,6)
Поражение серозных оболочек, n (%)		9 (16,1)
Мышечно-скелетные проявления, n (%)		33 (58,9)
Поражение почек, n (%)		27 (48,2)
Активность СКВ, n (%)	низкая (SLEDAI-2K = 1–5 баллов)	15 (26,8)
	умеренная (SLEDAI-2K = 6–10 баллов)	26 (46,4)
	высокая (SLEDAI-2K = 11–19 баллов)	15 (26,8)
SLEDAI-2K, баллы		9 (5; 11)
Повышение уровня антител к фосфолипидам, n (%)		14 (25,0)
Гипокомплементемия, n (%)		33 (58,9)
Повышение уровня антинуклеарных антител, n (%)		56 (100)
Повышение уровня антител к двуспиральной ДНК, n (%)		41 (73,2)

Примечание. SLEDAI-2K – systemic lupus erythematosus disease activity index 2000, индекс активности СКВ.

методик измерения активности, технологий выделения клеток крови и нормирование активности энзимов опубликованы нами ранее [26]. Содержание мочевой кислоты определяли методом Мюллера–Зейферта и выражали в ммоль/л [27].

Результаты выражены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me (Q_1 ; Q_3)). Различия количественных данных проанализированы при помощи критерия Манна–Уитни при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Активность ферментов системы КОР изучена в группе практически здоровых лиц. Референтные интервалы включенных в исследование энзимных показателей представлены в работе [28]. Поскольку пол и возраст на них не влияли, эти факторы далее не учитывались. В отличие от контрольных значений, при ДКВ в плазме крови наблюдалось повышение активности КСО, сопровождавшееся снижением активности КСДГ, в лизатах лимфоцитов – уменьшение активности обеих форм КОР

(табл. 3). СКВ, наряду с кожными проявлениями, характеризуется вовлечением в патологический процесс различных органов и тканей. Генерализованное иммунное воспаление сопровождается существенными сдвигами активности ферментов системы КОР [26]. Согласно полученным данным, при ДКВ по сравнению с СКВ (группа в целом) в плазме крови меньше активность КСО и больше активность КСДГ, в лизатах лимфоцитов выше активность КСО и КСДГ, в лизатах эритроцитов больше активность КСДГ (см. табл. 3). Кроме того, установлено, что вне зависимости от активности СКВ при ДКВ в плазме крови меньше активность КСО, в лизатах лимфоцитов больше активность КСО и КСДГ. В то же время активность КСДГ плазмы крови при ДКВ ниже, чем при I степени, но выше, чем при II и III активности СКВ. Аналогичными были различия активности КСО в лизатах эритроцитов. Активность КСДГ в лизатах эритроцитов при ДКВ была больше, чем у больных с I и II степенью, но меньше, чем при III степени активности СКВ (см. табл. 3).

Таблица 3. Активность ферментов в крови больных ДКВ и СКВ
Table 3. Enzymatic activities of blood samples from DLE and SLE patients

Фермент	Здоровые, <i>n</i> = 35	Больные ДКВ, <i>n</i> = 31	Больные СКВ			
			Группа в целом, <i>n</i> = 56	Степень активности		
				I, <i>n</i> = 15	II, <i>n</i> = 26	III, <i>n</i> = 5
КСО-пл	3,28 (3,05; 3,38)	3,45 (3,23; 3,61) **	5,35 (4,37; 5,89) ***,###	3,97 (3,66; 4,09) ***,###	5,36 (5,00; 5,59) ***,###	6,26 (5,95; 6,50) ***,###
КСДГ-пл	5,30 (4,83; 5,41)	4,88 (4,69; 4,96) ***	4,51 (4,24; 5,29) ***,##	5,56 (5,45; 5,71) ***,###	4,46 (4,27; 4,61) ***,###	3,65 (3,44; 4,51) ***,###
КСО-л	20,94 (18,68; 22,67)	18,07 (17,35; 18,94) ***	13,29 (12,22; 15,03) ***,###	17,01 (15,80; 18,27) ***,##	13,29 (12,63; 13,72) ***,###	11,73 (10,97; 12,24) ***,###
КСДГ-л	29,76 (26,56; 33,70)	28,23 (27,49; 28,80) *	13,81 (12,55; 19,62) ***,###	23,16 (21,53; 24,46) ***,###	13,59 (12,96; 14,61) ***,###	11,33 (11,03; 13,45) ***,###
КСО-эр	23,51 (22,35; 24,57)	24,09 (23,55; 24,58)	23,85 (20,97; 26,46)	28,39 (24,75; 31,57) ***,###	23,42 (21,34; 24,88)	16,44 (15,26; 21,45) ***,###
КСДГ-эр	50,13 (47,52; 52,11)	50,01 (48,54; 50,83)	44,54 (38,72; 50,01) ***,###	40,56 (37,95; 41,81) ***,###	43,70 (36,04; 47,65) ***,###	61,85 (50,09; 71,80) ***,###

Примечание. КСО-пл – активность КСО в плазме крови; КСДГ-пл – активность КСДГ в плазме крови; КСО-л – активность КСО в лизатах лимфоцитов; КСДГ-л – активность КСДГ в лизатах лимфоцитов; КСО-эр – активность КСО в лизатах эритроцитов; КСДГ-эр – активность КСДГ в лизатах эритроцитов. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и больных ДКВ (## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$).

Следует отметить, что сдвиги энзимной активности КОР в плазме крови и лизатах лимфоцитов при ДКВ и СКВ носили однонаправленный характер, но были более выражены при системной форме заболевания. Активность как оксидазной, так и дегидрогеназной форм фермента в лизатах эритроцитов больных ДКВ не отклонялась от контрольных значений в отличие от подгрупп с разной степенью активности СКВ. Для СКВ было характерно снижение активности КСДГ в лизатах эритроцитов за исключением случаев высокой активности иммунного воспаления, когда данный ферментный показатель превышал контрольные значения. Активность КСО в этих клетках крови была увеличена при минимальной и уменьшена при высокой активности заболевания [26].

Выявленное нами в лизатах лимфоцитов при ДКВ выраженное снижение активности КСО на фоне незначительного уменьшения активности КСДГ может свидетельствовать о преобладании утилизации гипоксантина и ксантина путем дегидрирования. Данная направленность имеет позитивное значение, поскольку сопровождается сокращением внутриклеточной выработки АФКА. Наряду с этим у всех больных ДКВ, включенных в исследование, количество лимфоцитов крови

соответствовало норме. Полученные данные позволяют предположить, что изменения активности лимфоцитарной КОР не имеют существенной значимости для формирования данной патологии. Это согласуется с результатами ряда исследований, которые не подтверждают участие в патогенезе ДКВ циркулирующих клеток воспаления и аутоантител [19, 20].

В отличие от ДКВ, для СКВ был характерен рост соотношения активности КСО/КСДГ лизатов лимфоцитов при увеличении степени активности иммунного воспаления. Как видно из представленных данных, снижение интенсивности конечных этапов катаболизма пуринов в этих форменных элементах сопровождалось возрастающей трансформацией дегидрогеназной формы фермента в оксидазную. Совместно с другими факторами образующиеся в результате реализации каталитической активности КСО АФКА способны повреждать клеточные структуры, участвуя в развитии лимфопении, ассоциированной с активностью СКВ [29, 30]. Также в сравнении с ДКВ обращает на себя внимание прогрессирующее по мере увеличения активности системного волчаночного процесса уменьшение соотношения уровня КСО/КСДГ в лизатах эритроцитов.

Таблица 4. Содержание мочевой кислоты в плазме крови больных ДКВ и СКВ

Table 4. Uric acid activity of plasma samples from DLE and SLE patients

	Здоровые, n = 35	Больные ДКВ, n = 31	Больные СКВ			
			Группа в целом, n = 56	Степень активности		
				I, n = 15	II, n = 26	III, n = 15
Мочевая кислота	0,32 (0,28; 0,35)	0,33 (0,29; 0,35)	0,34 (0,32; 0,37)*	0,32 (0,31; 0,34)	0,34 (0,32; 0,37) *	0,36 (0,33; 0,38) *

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$.

Поскольку обе формы КОР могут проявлять в эритроцитах нитритредуктазную активность [31], образующиеся при этом АФКА, вероятно, могут принимать участие в процессах, определяющих продолжительность жизни данных форменных элементов, способствуя развитию анемии.

Полученные нами результаты, свидетельствующие о сдвиге баланса активности компонентов системы КОР в плазме крови больных ДКВ и СКВ в сторону оксидантной формы, согласуются с данными литературы о том, что при этих заболеваниях в сыворотке крови и в коже наблюдается гиперпродукция АФКА, которые могут приводить к аномальным посттрансляционным модификациям белковых молекул, превращая их в мишени для иммунной системы и провоцируя аутоиммунные реакции [17]. Необходимо также отметить, что в результате катализируемых КОР заключительных этапов обмена пуринов образуется такой важный метаболит, как мочевая кислота, обладающая антиоксидантной активностью [32, 33]. В настоящем исследовании установлено, что если при ДКВ ее уровень в плазме крови не отличался от контрольных значений, то в группе больных СКВ содержание мочевой кислоты увеличивалось при II и III степенях активности заболевания (табл. 4). Можно предположить, что увеличение содержания мочевой кислоты на фоне роста активности КСО является одним из механизмов защиты клеточных структур от окислительного повреждения.

Заключение

Болезни соединительной ткани, такие как ДКВ, СКВ, системная склеродермия, характеризуются общностью ряда изменений метаболического уровня в силу универсальности адаптивных и/или защитных реакций организма, реализуемых, в частности, системой КОР [26, 28]. В то же время профили КОР крови имеют свойственные той или иной из вышеперечисленных нозологий отличительные черты. Продолжение исследований в направлении изучения диагностической

ценности определения активности КОР при ревматических заболеваниях может иметь не только теоретическое, но и практическое значение в аспекте поиска дополнительных маркеров, способствующих совершенствованию диагностики.

Список литературы / References

1. Соловьев С.К. Системная красная волчанка. В кн.: *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. Ред. Е.Л. Насонов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 113–136.
2. Soloviev S.K. Systemic lupus erythematosus. In: *Russian Clinical Guidelines. Rheumatology*. Ed. E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; 113–136. [In Russian].
3. Шумилова А.А., Травкина Е.И., Решетняк Т.М. Поражение кожи при системной красной волчанке. Ч. 1: классификация, этиология, патогенез. *Соврем. ревматол.* 2022;16(3):7–13. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-7-13
4. Shumilova A.A., Travkina E.I., Reshetnyak T.M. Skin lesions in systemic lupus erythematosus. P. 1: classification, etiology, pathogenesis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):7–13. [In Russian]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-7-13
5. Поражения кожи при красной волчанке. В кн.: *Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем*. М.: Деловой экспресс, 2016; 395–405.
6. Skin lesions in lupus erythematosus. In: *Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections*. Moscow: Business Express, 2016; 395–405. [In Russian].
7. Kuhn A., Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J. Autoimmun.* 2014;48-49:14–19. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.021
8. McDaniel B., Sukumaran S., Koritala T, Tanner L.S. (2022) Discoid lupus erythematosus. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, 2022.
9. Udompanich S., Chanprapaph K., Suchonwanit P. Hair and scalp changes in cutaneous and sys-

temic lupus erythematosus. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2018;19(5):679–694. doi: 10.1007/s40257-018-0363-8

7. Dammacco R., Procaccio P., Racanelli V., Vacca A., Dammacco F. Ocular involvement in systemic lupus erythematosus: The experience of two tertiary referral centers. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2018;26(8):1154–1165. doi: 10.1080/09273948.2018.1501495

8. Шумилова А.А., Травкина Е.И., Решетняк Т.М. Поражение кожи при системной красной волчанке. Часть 2: клинические и гистологические особенности. *Соврем. ревматол.* 2022;16(4):7–14. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-7-14

Shumilova A.A., Travkina E.I., Reshetnyak T.M. Skin lesions in systemic lupus erythematosus. Part 2: clinical and histological features. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(4):7–14. [In Russian]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-7-14

9. Aringer M., Costenbader K., Daikh D., Brinks R., Mosca M., Ramsey-Goldman R., Smolen J.S., Wofsy D., Boumpas D.T., Kamen D.L., ... Johnson S.R. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2019;78(9):1151–1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819

10. Gaüzère L., Gerber A., Renou F., Ferrandiz D., Bagny K., Osdoit S., Yvin J.L., Raffray L. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Reunion Island, Indian Ocean: A case-series in adult patients from a University Hospital. *Rev. Med. Interne.* 2019;40(4):214–219. doi: 10.1016/j.revmed.2018.07.004

11. Oh E.H., Kim E.J., Ro Y.S., Ko J.Y. Ten-year retrospective clinicohistological study of cutaneous lupus erythematosus in Korea. *J. Dermatol.* 2018;45(4):436–443. doi: 10.1111/1346-8138.14233

12. Zaalberg A., Moradi Tuchayi S., Ameri A.H., Ngo K.H., Cunningham T.J., Eliane J.P., Livneh M., Horn T.D., Rosman I.S., Musiek A., Anadkat M.J., Demehri S. Chronic inflammation promotes skin carcinogenesis in cancer-prone discoid lupus erythematosus. *J. Invest. Dermatol.* 2019;139(1):62–70. doi: 10.1016/j.jid.2018.06.185

13. Хакбердиева М.С. Современные взгляды на классификацию, патогенез и лечение системной красной волчанки. *Рос. биомед. исслед.* 2019;4(1):20–30.

Khakberdieva M.S. Modern views on the classification, pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya = Russian Biomedical Research.* 2019;4(1):20–30. [In Russian].

14. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э. Современные представления о кожных формах красной волчанки. *Opinion Leader.* 2020;10(39):60–66.

Hajrutdinov V.R., Belousova I.Je. Modern concepts of lupus erythematosus cutaneous forms. *Opinion Leader.* 2020;10(39):60–66. [In Russian].

15. Kahn J.S., Deverapalli S.C., Rosmarin D.M. JAK-STAT signaling pathway inhibition: a role for treatment of discoid lupus erythematosus and dermato-

myositis. *Int. J. Dermatol.* 2018;57(8):1007–1014. doi: 10.1111/ijd.14064

16. Wo A., So J.K., Paravar T. Discoid lupus and human immunodeficiency virus: a retrospective chart review to determine the prevalence and progression of co-occurrence of these conditions at a Single Academic Center. *Indian J. Dermatol.* 2017;62(2):226. doi: 10.4103/0019-5154.201750

17. Dey-Rao R., Sinha A.A. Genome-wide transcriptional profiling of chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE) peripheral blood identifies systemic alterations relevant to the skin manifestation. *J. Genomics.* 2015;105(2):90–100. doi:10.1016/j.ygeno.2014.11.004

18. Трофимов П.Н., Антонова О.В., Швырев Д.Н., Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Кожные формы красной волчанки: патогенез, клиника, диагностика, терапия. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2015;(5):24–33.

Trofimov P.N., Antonova O.V., Shvyrev D.N., Hajrutdinov V.R., Belousova I.Je., Samtsov A.V. Cutaneous lupus erythematosus: pathogenesis, clinical pattern, diagnostics, therapy. *Vestnik dermatologii i venerologii = Dermatology and Venereology Bulletin.* 2015;(5):24–33. [In Russian].

19. Salah E. Clinical and dermoscopic spectrum of discoid lupus erythematosus: novel observations from lips and oral mucosa. *Int. J. Dermatol.* 2018;57(7):830–836. doi: 10.1111/ijd.14015

20. Drenkard C., Parker S., Aspey L.D., Gordon C., Helmick C.G., Bao G., Lim S.S. Racial disparities in the incidence of primary chronic cutaneous lupus erythematosus in the southeastern US: The Georgia lupus registry. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2019;71(1):95–103. doi: 10.1002/acr.23578

21. Smallwood M.J., Nissim A., Knight A.R., Whiteman M., Haigh R., Winyard P.G. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases. *J. Free Radic. Biol. Med.* 2018;125:3–14. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.086

22. Bengtsson A.A., Trygg J., Wuttge D.M., Sturfelt G., Theander E., Donten M., Moritz T., Sennbro C.J., Torell F., Lood C., Surowiec I., Rannar S., Lundstedt T. Metabolic profiling of systemic lupus erythematosus and comparison with primary Sjögren's syndrome and systemic sclerosis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159384. doi: 10.1371/journal.pone.0159384

23. Ильин М.В., Мальцева П.А., Волкова А.С., Романов В.А., Хрусталева О.А. Экспрессия факторов окислительного стресса и апоптоза нейтрофилов при развитии дисфункции миокарда у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией. *Фундам. исслед.* 2011;9(1):73–75.

Ilyin M.V., Maltseva P.A., Volkova A.S., Romanov V.A., Khrustalev O.A. Expression of oxidative stress factors and neutrophil apoptosis in the development of myocardial dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma.

Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research. 2011;9(1):73–75. [In Russian].

24. Battelli M.G., Bortolotti M., Polito L., Bolognesi A. Metabolic syndrome and cancer risk: The role of xanthine oxidoreductase. *Redox Biol*. 2019;21:101070. doi: 10.1016/j.redox.2018.101070

25. Miesel R., Zuber M. Elevated levels of xanthine oxidase in serum of patients with inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Inflammation*. 1993;17(5):551–561. doi: 10.1007/BF00914193

26. Мозговая Е.Э., Бедина С.А., Трофименко А.С., Спицина С.С., Мамус М.А., Зборовская И.А. Ксантиноксидоредуктаза крови: профиль активностей при системной красной волчанке. *Вопр. биол., мед. и фармац. химии*. 2022;25(11): 36–41. doi: 10.29296/25877313-2022-11-06

Mozgovaya E.E., Bedina S.A., Trofimenko A.S., Spitsina S.S., Mamus M.A., Zborovskaja I.A. Blood xanthine oxidoreductase: activities profile in systemic lupus erythematosus. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2022;25(11): 36–41. [In Russian]. doi: 10.29296/25877313-2022-11-06

27. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 896 с.

Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics. Moscow: MEDpress-inform, 2009. 896 p. [In Russian].

28. Мозговая Е.Э., Бедина С.А., Трофименко А.С., Спицина С.С., Мамус М.А., Зборовская И.А. Активность ксантиноксидоредуктазы: особенности профиля крови при системных заболеваниях соединительной ткани. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2022;1. Режим доступа: <https://science-education.ru/article/view?id=31351>. doi: 10.17513/spno.31351

Mozgovaya E.E., Bedina S.A., Trofimenko A.S., Spitsina S.S., Mamus M.A., Zborovskaja I.A. Xanthine oxidoreductase activity: features of the blood profile

in systemic connective tissue diseases. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2022;1. Available at: <https://science-education.ru/article/view?id=31351>. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.31351

29. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никишина И.П., Денисова Р.В., Подчерняева Н.С., Сухоруких О.А., Шубина Л.С. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2018;17(1):19–37. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1853

Alekseeva E.I., Dvoryakovskaya T.M., Nikishina I.P., Denisova R.V., Podchernyaeva N.S., Sukhorukikh O.A., Shubina L.S. Systemic lupus erythematosus: clinical guidelines. Part 1. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2018;17(1):19–37. [In Russian]. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1853

30. Battelli M.G., Musiani S., Tazzari P.L., Stirpe F. Oxidative stress to human lymphocytes by xanthine oxidoreductase activity. *Free Radic. Res*. 2001;35(6):665–679. doi: 10.1080/10715760100301191

31. Ghosh S.M., Kapil V., Fuentes-Calvo I., Bubb K.J., Pearl V., Milsom A.B., Khambata R., Maleki-Toyserkani S., Yousuf M., Benjamin N., ... Ahluwalia A. Enhanced vasodilator activity of nitrite in hypertension: critical role for erythrocytic xanthine oxidoreductase and translational potential. *Hypertension*. 2013;61(5):1091–1102. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00933

32. Batchu U., Mandava K. Biochemical role of xanthine oxidoreductase and its natural inhibitors: an overview. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*. 2016;8(10):57–65. doi: 10.22159/ijpps.v8i10.13927

33. Battelli M.G., Polito L., Bortolotti M., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase-derived reactive species: physiological and pathological effects. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2016;2016:3527579. doi: 10.1155/2016/3527579

Сведения об авторах:

Мозговая Елена Эдуардовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0373-5072, e-mail: nauka@pebma.org

Бедина Светлана Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5316-0185, e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

Трофименко Андрей Степанович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1627-8483, e-mail: a.s.trofimenko@mail.ru

Спицина Светлана Сергеевна, ORCID: 0000-0001-5127-611X, e-mail: svetlanahime@yandex.ru

Мамус Мария Анатольевна, ORCID: 0000-0002-5488-1451, e-mail: m.mamus@yandex.ru

Зборовская Ирина Александровна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-3898-7667, e-mail: pebma@pebma.org

Information about the authors:

Elena E. Mozgovaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0373-5072, e-mail: nauka@pebma.org

Svetlana A. Bedina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5316-0185, e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

Andrew S. Trofimenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1627-8483, e-mail: a.s.trofimenko@mail.ru

Svetlana S. Spitsina, ORCID: 0000-0001-5127-611X, e-mail: svetlanahime@yandex.ru

Maria A. Mamus, ORCID: 0000-0002-5488-1451, e-mail: m.mamus@yandex.ru

Irina A. Zborovskaya, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3898-7667, e-mail: pebma@pebma.org

Поступила в редакцию 03.05.2023

После доработки 03.08.2023

Принята к публикации 11.09.2023

Received 03.05.2023

Revision received 03.08.2023

Accepted 11.09.2023